(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091231 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.22

(22) Дата подачи заявки
2018.12.21

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) ВЕЩЕСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДЕГРАДАЦИЮ IRAK, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

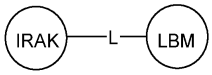
(31) **62/610,397; 62/653,178; 62/694,955; 62/712,377**
(32) **2017.12.26; 2018.04.05; 2018.07.06; 2018.07.31**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/067304**
(87) **WO 2019/133531 2019.07.04**

(71) Заявитель:
КИМЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мэйнолфи Нелло, Цзи Нань, Клуге Артур Ф., Вайсс Мэттью М., Чжан И (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, которые можно применять для модулирования одной или более ассоциированных с рецептором интерлейкина-1 киназ ("IRAK") путем убиквитинирования и/или деградации соединениями формулы I



I

или фармацевтически приемлемыми солями указанного соединения, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с одной или более из IRAK-1, -2, -3 или -4; L представляет собой бивалентный фрагмент, который соединяет IRAK с LBM; и LBM представляет собой связывающий лигазу фрагмент. В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций при лечении различных расстройств.

202091231 A1

202091231 A1

ВЕЩЕСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДЕГРАДАЦИЮ IRAK, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, которые можно применять для модулирования одной или более ассоциированных с рецептором интерлейкина-1 киназ ("IRAK") путем убиквитинирования и/или деградации соединениями согласно настоящему изобретению. В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций при лечении различных расстройств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Убиквитин-протеасомный путь (UPP) представляет собой важный путь, который регулирует ключевые регуляторные белки и подвергает деградации неправильно свернутые или аномальные белки. UPP является центральным для множества клеточных процессов, и, если в нем имеются дефекты или дисбаланс, он является причиной различных заболеваний. Ковалентное присоединение убиквитина к специфическим белковым субстратам достигается благодаря действию убиквитинлигаз E3.

[0003] Существует более 600 убиквитинлигаз E3, которые усиливают убиквитинирование различных белков *in vivo*, и они могут быть разделены на четыре семейства: HECT-домен-E3, U-box-E3, мономерное кольцо-E3 и мультисубъединичные E3. Общую информацию см. в Li et al. (PLOS One, 2008, 3, 1487), название публикации: "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling"; Berndsen et al. (Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307), название публикации: "New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism"; Deshaies et al. (Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434), название публикации: "RING domain E3 ubiquitin ligases"; Spratt et al. (Biochem. 2014, 458, 421-437), название публикации: "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions"; и Wang et al. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347), название публикации: "Roles of F-box proteins in cancer".

[0004] UPP играет ключевую роль в деградации короткоживущих и регуляторных белков, имеющих важное значение для различных основных клеточных процессов, включая регулирование клеточного цикла, модулирование рецепторов клеточной поверхности и ионных каналов, а также презентацию антигена. Этот путь имеет место при нескольких формах злокачественных опухолей, вовлечен в патогенез нескольких генетических заболеваний (включая кистозный фиброз, синдром Ангельмана и синдром Лиддла), иммунный надзор/вирусный патогенез и патологию, связанную с мышечным истощением. Многие заболевания связаны с аномальным UPP и негативно влияют на клеточный цикл и деление, ответ клетки на стресс и на внеклеточные модуляторы, морфогенез нейронных сетей, модулирование рецепторов клеточной поверхности, ионных каналов, секреторный путь, репарацию ДНК и биогенез органелл.

[0005] Недавно было установлено, что нарушения в этом процессе вовлечены в патогенез некоторых заболеваний, как наследственных, так и приобретенных. Эти заболевания делятся на две основные группы: (a) те, которые возникают в результате ухудшения функции с последующей стабилизацией определенных белков, и (b) те, которые возникают в результате усиления функции, т.е. аномальной или ускоренной деградации белка-мишени.

[0006] UPP используется для индукции селективной деградации белков, включая применение слитых белков для искусственного убиквитинирования белков-мишеней и синтетических низкомолекулярных зондов с обеспечением индукции зависимой от протеасом деградации. Бифункциональные соединения, содержащие лиганд, связывающийся с белком-мишенью и лиганд убиквитинлигазы E3, индуцируют опосредованную протеасомами деградацию выбранных белков посредством их рекрутирования к убиквитинлигазе E3 и последующего убиквитинирования. Эти подобные лекарствам молекулы обеспечивают возможность временного контроля экспрессии белка. Такие соединения способны индуцировать инактивацию интересующего белка при добавлении к клеткам или введении животному или человеку и могут быть применены в качестве биохимических реагентов и обеспечивать новую систему лечения заболеваний путем удаления патогенных или онкогенных белков (Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(1):40-46).

[0007] В данной области техники существует насущная потребность в эффективном

лечении заболевания, в частности гиперплазий и раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Однако неспецифические эффекты и неспособность нацеливаться и модулировать одновременно определенные классы белков, такие как факторы транскрипции, остается препятствием для разработки эффективных противораковых агентов. Таким образом, низкомолекулярные терапевтические агенты, которые используют опосредованную лигазой E3 деградацию белков для нацеливания на ассоциированные с раком белки, такие как ассоциированные с рецептором интерлейкина-1 киназы ("IRAK"), являются перспективными для применения в качестве терапевтических агентов. Соответственно, сохраняется потребность в нахождении бифункциональных соединений, которые обеспечивают деградацию IRAK и которые можно применять в качестве терапевтических агентов.

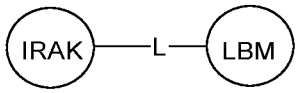
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Настоящая заявка относится к новым бифункциональным соединениям, которые функционируют, обеспечивая рекрутинг киназ IRAK к убиквитинлигазе E3 для деградации, и способам их получения и их применения. В частности, в настоящем описании предложены бифункциональные соединения, которые можно применять в качестве модуляторов нацеленного убиквитинирования киназ IRAK, которые затем подвергаются деградации и/или иным образом ингибируются бифункциональными соединениями, описанными в настоящем документе. Преимущество предложенных в настоящем документе соединений заключается в возможности широкого круга фармакологических активностей, соответствующих деградации/ингибированию киназ IRAK. Кроме того, в настоящем описании предложены способы применения эффективного количества соединений, описанных в настоящем документе, для лечения или уменьшения болезненного состояния, такого как рак, например, множественной миеломы.

[0009] Настоящая заявка также относится к нацеленной деградации киназ IRAK благодаря применению бифункциональных молекул, включая бифункциональные молекулы, которые соединяют связывающийся с цереблоном фрагмент с лигандом, который связывается с киназами IRAK.

[0010] В настоящем изобретении было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются

эффективными в качестве веществ, обеспечивающих деградацию киназ IRAK. Такие соединения имеют общую формулу **I**:



I

или представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем документе.

[0011] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции можно применять для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, связанных с регуляцией сигнальных путей, включающих киназы IRAK. Такие заболевания, расстройства или состояния включают заболеваний, расстройства или состояния, описанные в настоящем документе.

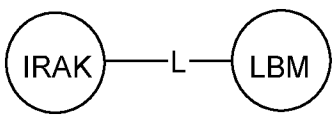
[0012] Соединения, предложенные в настоящем изобретении, можно также применять для исследования ферментов IRAK в биологических и патологических явлениях; исследования путей внутриклеточной передачи сигнала, имеющих место в тканях организма; и сравнительной оценки новых ингибиторов IRAK веществ, обеспечивающих деградацию IRAK, или других регуляторов киназ, сигнальных путей и уровней цитокинов *in vitro* или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. Общее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения:

[0013] Соединения согласно настоящему изобретению и их композиции можно применять в качестве веществ, обеспечивающих деградацию, и/или в качестве ингибиторов одной или более протеинкиназ IRAK. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение обеспечивает деградацию и/или ингибирует IRAK-1/2/3/4.

[0014] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с одной или более из IRAK-1, -2, -3 или -4;

L представляет собой бивалентный фрагмент, который соединяет IRAK с LBM; и

LBM представляет собой связывающий лигазу фрагмент.

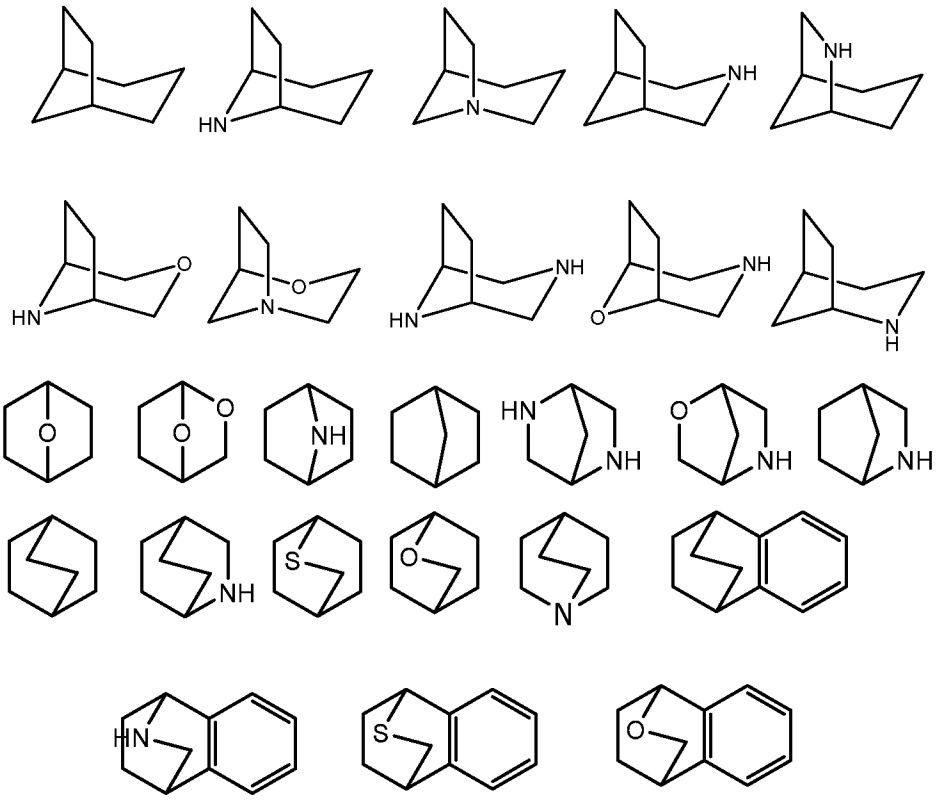
2. Соединения и определения:

[0015] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные в настоящем документе, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем описании. В контексте настоящего описания должны использоваться следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены согласно периодической таблице элементов, CAS-вариант, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылок.

[0016] Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в контексте настоящего описания означает прямоцепочечную (т.е., неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной, или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также именуемый в настоящем описании как «карбоцикл», «циклоалифатический» или «циклоалкил»), в которой или котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома

углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «циклоалкил») относится к моноциклическому C_3-C_6 углеводороду, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим, в котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0017] В контексте настоящего описания термин «мостиковый бициклический» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей мере один мостик. Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) «мостик» представляет собой неразветвленную цепь атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую две «головы мостика» (bridgeheads), где «голова мостика» представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых элементов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, указанные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, указанными для алифатических групп. Дополнительно или в качестве альтернативы любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Иллюстративные мостиковые бициклические группы включают:



[0018] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративные низшие алкильные группы представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0019] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе, которая замещена одним или более атомами галогена.

[0020] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

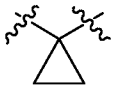
[0021] Термин «ненасыщенный» в контексте настоящего описания означает, что фрагмент содержит одну или более единиц ненасыщенности.

[0022] В контексте настоящего описания термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь» относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются неразветвленными или разветвленными, как определено в настоящем

описании.

[0023] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $–(CH_2)_n–$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0024] Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0025] В контексте настоящего описания термин «циклопропиленил» относится к двухвалентной циклопропильной группе, имеющей следующую структуру:  .

[0026] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0027] Термин «арил», применяемый отдельно или в составе большего фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых элементов, при этом по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в указанной системе содержит от 3 до 7 кольцевых элементов. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина «арил» в том значении, в каком он используется в настоящем описании, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное.

[0028] Термины «гетероарил» и «гетероар–», применяемые отдельно или в составе

большего фрагмента, например «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π-электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар–» в контексте настоящего описания также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклильными кольцами, при этом радикал или место присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*–хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3–b]–1,4–оксазин–3(4H)–он. Гетероарильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», все из которых включают кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0029] В контексте настоящего описания термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5–7–членному моноциклическому или 7–10–членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является или насыщенным, или частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более гетероатомов, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот»

включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы, или азота, указанный азот может представлять собой N (как в 3,4–дигидро–2*H*–пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или $^{+}$NR (как в *N*–замещенном пирролидиниле).

[0030] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, который обеспечивает получение стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» в настоящем описании используются взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3*H*–индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем алкильная и гетероциклильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0031] В контексте настоящего описания термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Подразумевается, что термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, содержащие несколько центров ненасыщенности, но указанный термин не предназначен для включения арильных или гетероарильных фрагментов, определенных в настоящем описании.

[0032] Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом термин «замещенный», независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента заменены на

подходящий заместитель. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении указанной группы, и когда более чем одно положение в любой конкретной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, указанный заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые обеспечивают получение стабильных или химически осуществимых соединений. Термин «стабильный» в контексте настоящего описания относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий для обеспечения их получения, обнаружения и в некоторых вариантах реализации их выделения, очистки и применения для одной или нескольких целей, раскрытых в настоящем описании.

[0033] Подходящие одновалентные заместители при замещаемом атоме углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, который может быть замещен посредством R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$, который может быть замещен посредством R°; –CH=CHPh, который может быть замещен посредством R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-пиридил, который может быть замещен посредством R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR$; -SC(S)SR°; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; –C(S)SR°; –SC(S)SR°, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; -C(O)N(OR°)R°; –C(O)C(O)R°; $–C(O)CH_2C(O)R°$; –C(NOR°)R°; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; –N(OR°)R°; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; $–(C_{1–4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)O–N(R°)$_2$ или $–(C_{1–4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)C(O)O–N(R°)$_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, $C_{1–6}$ алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–}$

$_1$Ph, -CH_2-(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, две независимые группы R°, объединенные с их промежуточным атомом (атомами), образуют 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещено, как определено ниже.

[0034] Подходящие одновалентные заместители при R° (или кольце, образованном путем объединения двух независимых групп R° с их промежуточными атомами), независимо представляют собой галоген, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, –(галогенR•), $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; -O(галогенR•), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, -C(O)SR•, –($C_{1–4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)C(O)OR• или –SSR•, где каждый R• является незамещенным или, когда ему предшествует «галоген», замещен только одним или более галогенами и независимо выбран из $C_{1–4}$ алифатической группы, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ или 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода в R° включают =O и =S.

[0035] Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода «необязательно замещенной» группы включают следующие заместители: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$ или $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, где каждая независимая группа R^* выбрана из водорода, $C_{1–6}$ алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, где каждая независимая группа R^* выбрана из водорода, $C_{1–6}$ алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо

выбранных из азота, кислорода или серы.

[0036] Подходящие заместители при алифатической группе R^* включают галоген, $–R^•$, -(галоген$R^•$), -OH, $–OR^•$, –O(галоген$R^•$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^•$, $–NH_2$, $–NHR^•$, $–NR^•_2$ или $–NO_2$, где каждый $R^•$ является незамещенным или, когда ему предшествует «галоген», замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой $C_{1–4}$ алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0037] Подходящие заместители при замещаемом атоме азота «необязательно замещенной» группы включают $–R^†$, $–NR^†_2$, $–C(O)R^†$, $–C(O)OR^†$, $–C(O)C(O)R^†$, $–C(O)CH_2C(O)R^†$, $-S(O)_2R^†$, $-S(O)_2NR^†_2$, $–C(S)NR^†_2$, $–C(NH)NR^†_2$ или $–N(R^†)S(O)_2R^†$; где каждый $R^†$ независимо представляет собой водород, $C_{1–6}$ алифатическую группу, которая может быть замещена, как определено ниже, незамещенный –OPh или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, две независимые группы $R^†$, объединенные с их промежуточным атомом (атомами), образуют незамещенное 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0038] Подходящие заместители при алифатической группе $R^†$ независимо представляют собой галоген, $–R^•$, -(галоген$R^•$), –OH, $–OR^•$, –O(галоген$R^•$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^•$, $–NH_2$, $–NHR^•$, $–NR^•_2$ или $-NO_2$, где каждый $R^•$ является незамещенным или, когда ему предшествует «галоген», замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой $C_{1–4}$ алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0039] В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо

известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и др. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в источнике J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включенном в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли аминогруппы, полученные с применением неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с применением органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, глюконатную, гемисульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроиодидную, 2-гидроксиэтансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, *п*-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератную соли и тому подобное.

[0040] Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}$ алкила$)_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли в подходящих случаях включают соли, содержащие нетоксичные аммоний, четвертичные аммониевые катионы и катионы аминов, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0041] Также подразумевается, что, если не указано иное, структуры, представленные в

настоящем описании, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанных структур, например R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры по положению заместителей относительно двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, также подразумевается, что, если не указано иное, структуры, представленные в настоящем описании, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, включающие замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ^{13}C- или ^{14}C-обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения подходят для применения, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов согласно настоящему изобретению.

[0042] В контексте настоящего описания термин «ингибитор» определен как соединение, которое связывается с и/или ингибирует киназу IRAK с измеримой аффинностью. В некоторых вариантах реализации ингибитор имеет IC_{50} и/или константу связывания менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

[0043] В контексте настоящего описания термин «вещество, обеспечивающее деградацию» определено как гетеробифункциональное соединение, которое связывается с и/или ингибирует и киназу IRAK, и лигазу E3 с измеримой аффинностью, что приводит к убиквитинированию и последующей деградации киназы IRAK. В некоторых вариантах реализации вещество, обеспечивающее деградацию, имеет DC_{50} менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

[0044] Соединение согласно настоящему изобретению может быть связано с обнаруживаемым фрагментом. Следует понимать, что такие соединения подходят для

применения в качестве визуализирующих агентов. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что обнаруживаемый фрагмент может быть присоединен к предложенному соединению с помощью подходящего заместителя. В контексте настоящего описания термин «подходящий заместитель» относится к фрагменту, который способен ковалентно присоединяться к обнаруживаемому фрагменту. Такие фрагменты хорошо известны специалисту в данной области техники и включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминовый фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент и многие другие. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть присоединены к предложенному соединению непосредственно или через связывающую группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах реализации такие фрагменты могут быть присоединены с помощью методов клик-химии. В некоторых вариантах реализации такие фрагменты могут быть присоединены путем 1,3-циклоприсоединения азида к алкину, необязательно в присутствии медного катализатора. Способы применения клик-химии известны в данной области техники и включают способы, описанные в Rostovtsev *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 и Sun *et al.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

[0045] В контексте настоящего описания термин «обнаруживаемый фрагмент» используется взаимозаменяемо с термином «метка» и относится к любому фрагменту, поддающемуся обнаружению, например первичным меткам и вторичным меткам. Первичные метки, такие как радиоизотопы (например, тритий, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S или ^{14}C), масс-спектрометрические метки (mass-tags) и флуоресцентные метки, представляют собой генерирующие сигналы репортерные группы, которые могут быть обнаружены без дополнительных модификаций. Обнаруживаемые фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцентные группы.

[0046] Термин «вторичная метка» в контексте настоящего описания относится к фрагментам, таким как биотин и различные белковые антигены, которые требуют присутствия второго промежуточного соединения для выработки обнаруживаемого сигнала. В случае биотина вторичное промежуточное соединение может включать конъюгаты стрептавидин-фермент. В случае меток-антигенов вторичные промежуточные соединения могут включать конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы действуют как вторичные метки, поскольку они передают энергию другой группе в

процессе безызлучательного флуоресцентного резонансного переноса энергии (FRET), и вторая группа вырабатывает обнаруженный сигнал.

[0047] Термины «флуоресцентная метка», «флуоресцентный краситель» и «флуорофор» в контексте настоящего описания относятся к фрагментам, которые поглощают световую энергию на определенной длине волны возбуждения и излучают световую энергию на другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются ими, красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Кумарин 343, цианиновые красители (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), дансил, дапоксил, диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин, эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamine rhodamine B, Marina Blue, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пирен, Родамин B, Родамин 6G, Родамин зеленый, Родамин красный, Rhodol Green, 2',4',5',7'-тетра-бромсульфонфлуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

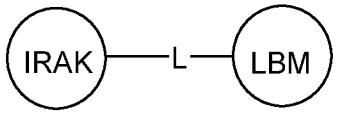
[0048] Термин «масс-спектрометрическая метка» в контексте настоящего описания относится к любому фрагменту, который поддается однозначному обнаружению благодаря своей массе с применением методов масс-спектрометрического (МС) обнаружения. Примеры масс-спектрометрических меток включают метки с высвобождением электрофоров (electrophore release tags), такие как N-[3-[4'-[(*n*-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфеноксил)]метилацетофенон и их производные. Синтез и ценность указанных масс-спектрометрических меток описаны в патентах США 4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры масс-спектрометрических меток включают, но не ограничиваются ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды различной длины и с различным составом оснований, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры различной

длины и с различным составом мономеров. Целый ряд органических молекул, как нейтральных, так и заряженных (биомолекул или синтетических соединений), с подходящим диапазоном масс (100-2000 дальтон) также может быть применен в качестве масс-спектрометрических меток.

[0049] Термины «измеримая аффинность» или «измеримо ингибировать» в контексте настоящего описания означает измеримое изменение в активности протеинкиназы IRAK между образцом, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или его композицию, и протеинкиназу IRAK, и эквивалентным образцом, содержащим протеинкиназу IRAK в отсутствие указанного соединения или его композиции.

3. Описание иллюстративных вариантов реализации:

[0050] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**:



I

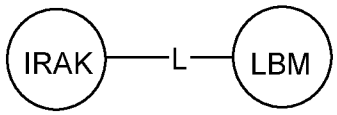
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с одной или более из IRAK-1, -2, -3 или -4;

L представляет собой бивалентный фрагмент, который соединяет IRAK с LBM; и

LBM представляет собой связывающийся с лигазой фрагмент.

[0051] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

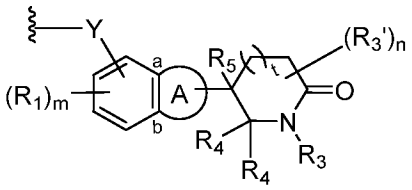
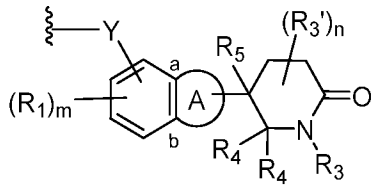
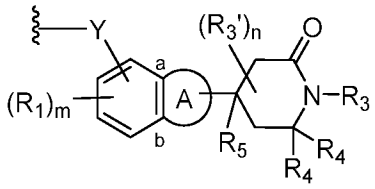
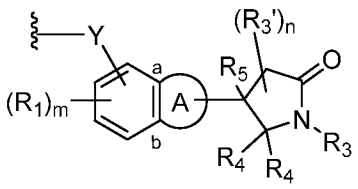
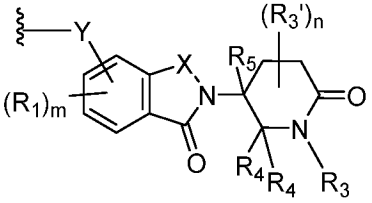
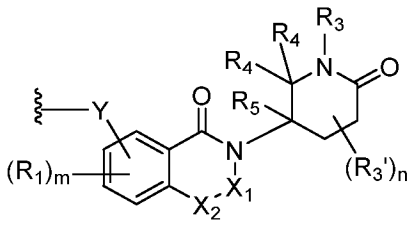
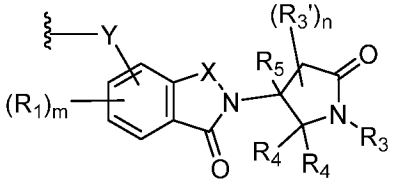
IRAK представляет собой связывающийся с IRAK-4 фрагмент;

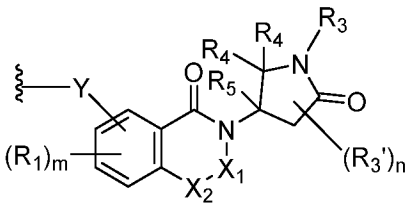
L представляет собой бивалентный фрагмент, который соединяет IRAK с LBM; и

LBM представляет собой связывающийся с лигазой цереблоном фрагмент.

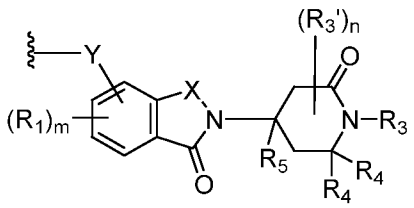
[0052] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой лиганд лигазы E3. Такие лиганды лигазы E3 хорошо известны среднему специалисту в данной области техники и включают лиганды, описанные в M. Toure, C. M. Crews, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1966, T. Uehara *et al. Nature Chemical Biology* **2017**, *13*, 675, WO 2017/176708, US 2017/0281784, WO 2017/161119, WO 2017/176957, WO 2017/176958, WO 2015/160845, US 2015/0291562, WO 2016/197032, WO 2016/105518, US 2018/0009779, WO 2017/007612, 2018/0134684, WO 2013/106643, US 2014/0356322, WO 2002/020740, US 2002/0068063, WO 2012/078559, US 2014/0302523, WO 2012/003281, US 2013/0190340, US 2016/0022642, WO 2014/063061, US 2015/0274738, WO 2016/118666, US 2016/0214972, WO 2016/149668, US 2016/0272639, WO 2016/169989, US 2018/0118733, WO 2016/197114, US 2018/0147202, WO 2017/011371, US 2017/0008904, WO 2017/011590, US 2017/0037004, WO 2017/079267, US 2017/0121321, WO 2017/117473, WO 2017/117474, WO 2013/106646, WO 2014/108452, WO 2017/197036, WO 2017/197046, WO 2017/197051, WO 2017/197055 и WO 2017/197056, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0053] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент

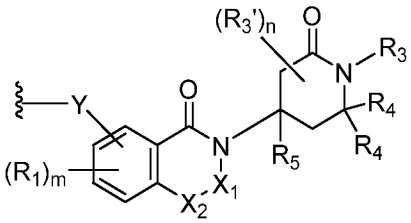

,

,

,

,

,

,

,



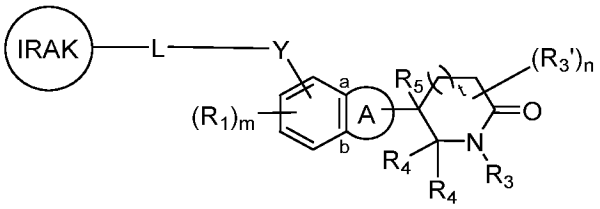
,



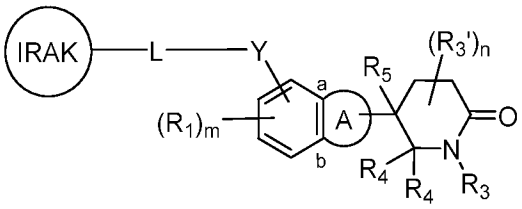
или



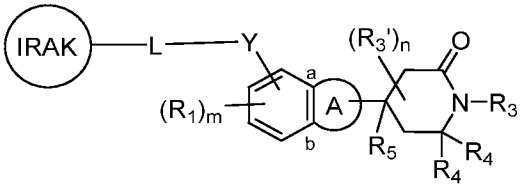
; в результате получается соединение формулы **I-a-1**, **I-a-2**, **I-a-3**, **I-a-4**, **I-a-5**, **I-a-6**, **I-a-7**, **I-a-8**, **I-a-9** или **I-a-10**, соответственно:



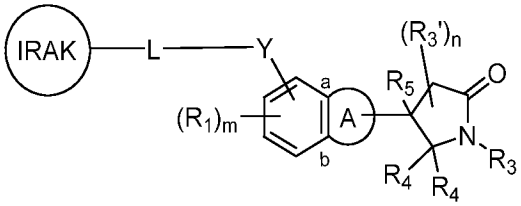
I-a-1



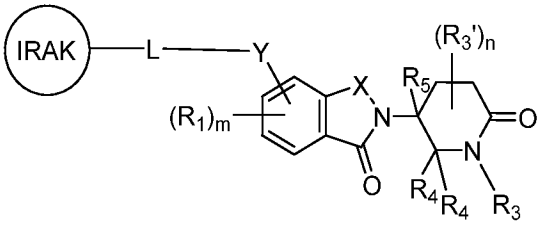
I-a-2



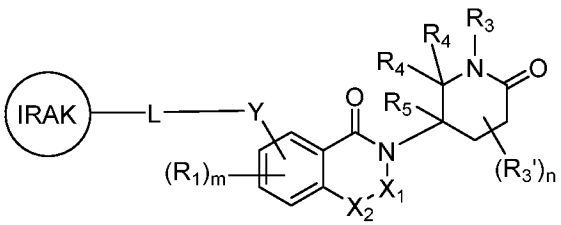
I-a-3



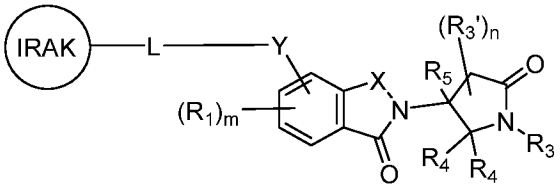
I-a-4



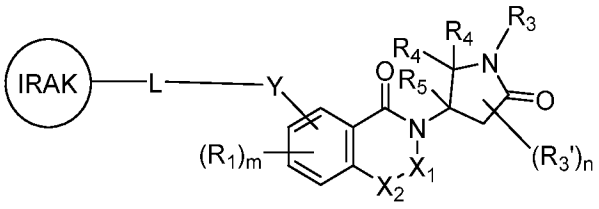
I-a-5



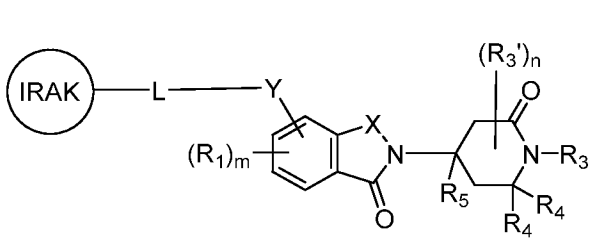
I-a-6

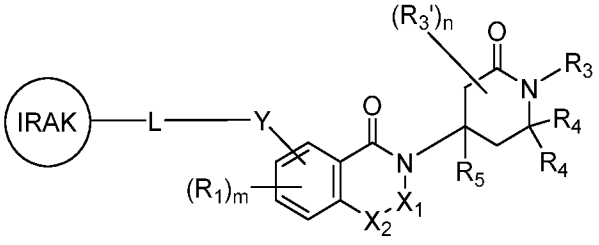


I-a-7



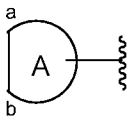
I-a-8





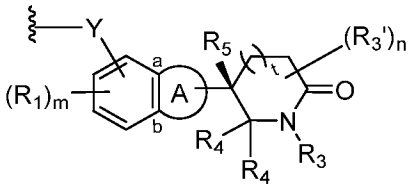
I-a-9 **I-a-10**

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из

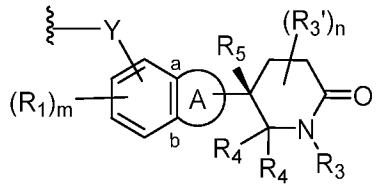


переменных , X, X_1, X_2, Y, R_1, R_3, R_3', R_4, R_5, t, m и n принимает значения, определенные и описанные в WO 2017/007612 и US 2018/0134684, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

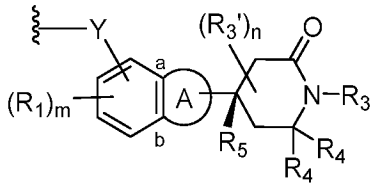
[0054] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент



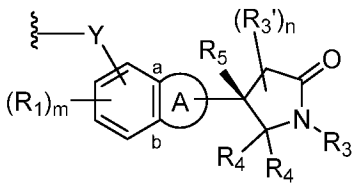
,



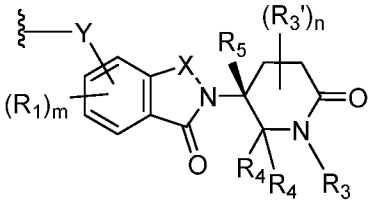
,



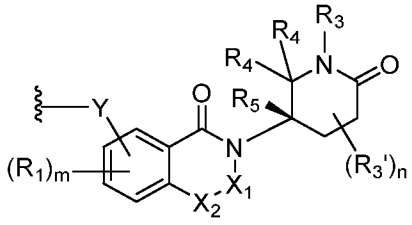
,



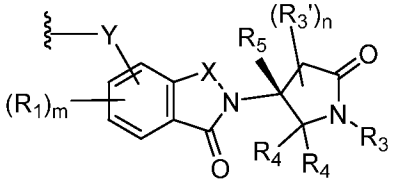
,



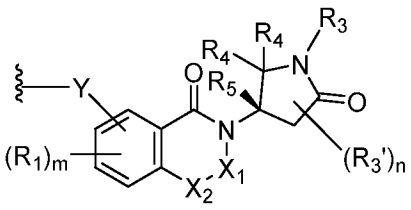
,



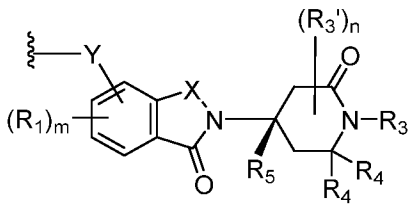
,



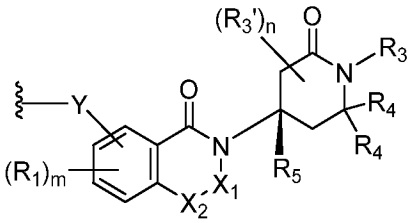
,



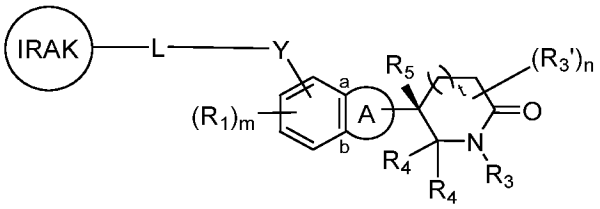
,



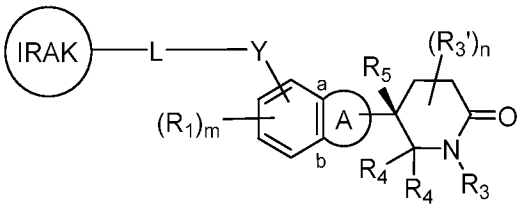
или



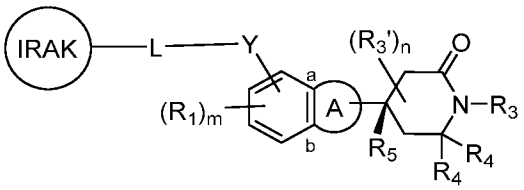
; в результате получается соединение формулы **I-a′-1**, **I-a′-2**, **I-a′-3**, **I-a′-4**, **I-a′-5**, **I-a′-6**, **I-a′-7**, **I-a′-8**, **I-a′-9** или **I-a′-10**, соответственно:



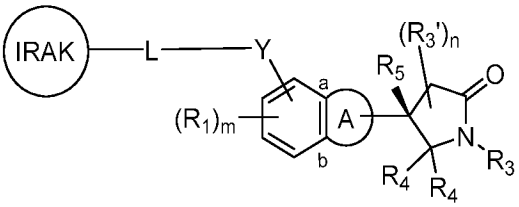
I-a′-1



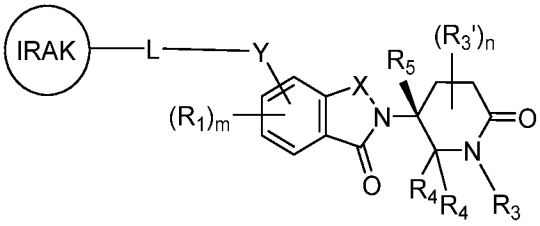
I-a′-2



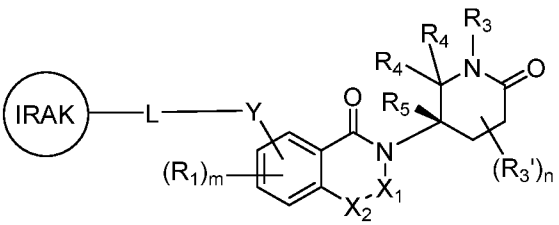
I-a′-3



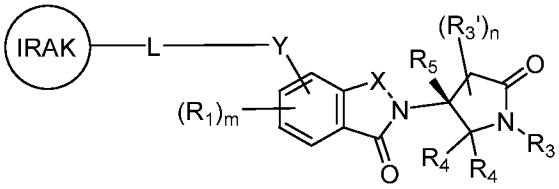
I-a′-4



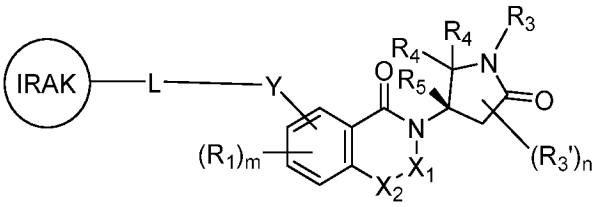
I-a′-5



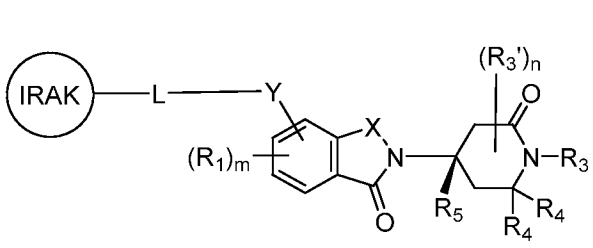
I-a′-6



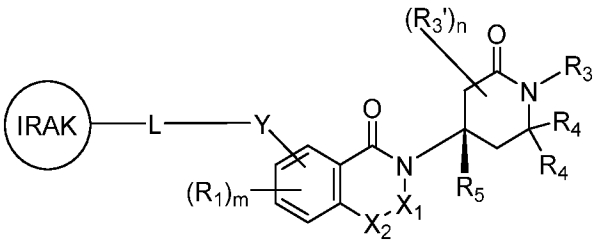
I-a′-7



I-a′-8

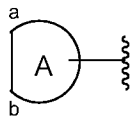


I-a′-9



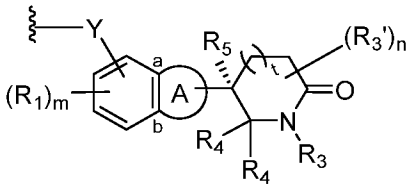
I-a′-10

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из

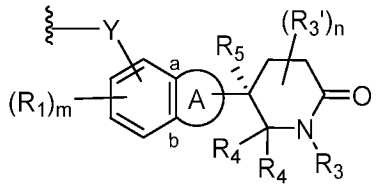
переменных 

, X, X_1, X_2, Y, R_1, R_3, R_3', R_4, R_5, t, m и n принимает значения, определенные и описанные в WO 2017/007612 и US 2018/0134684, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

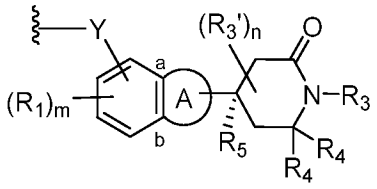
[0055] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент



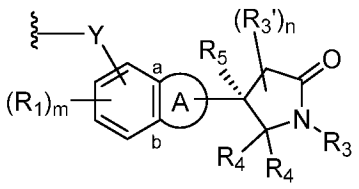
,



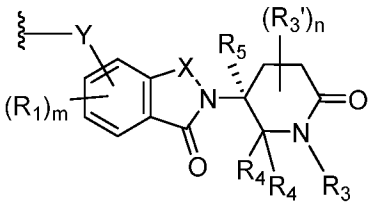
,



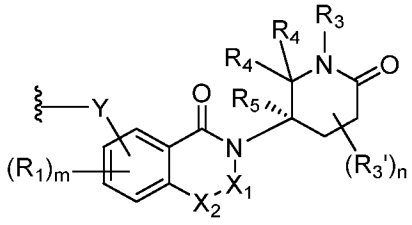
,



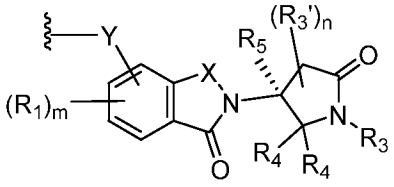
,



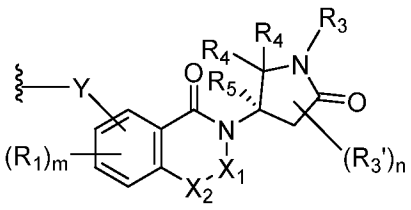
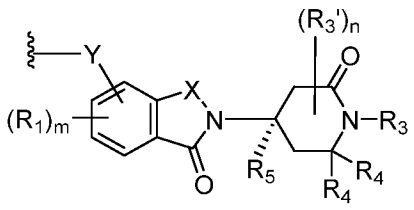
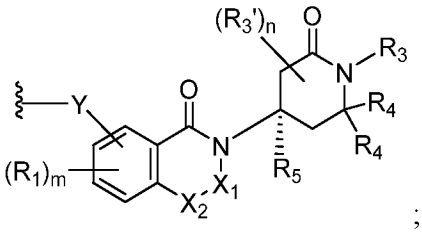
,

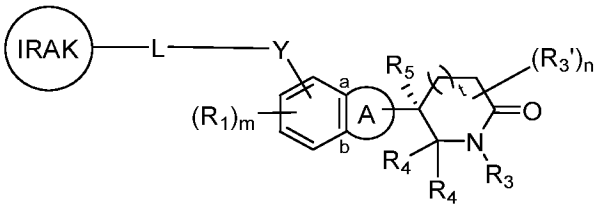


,

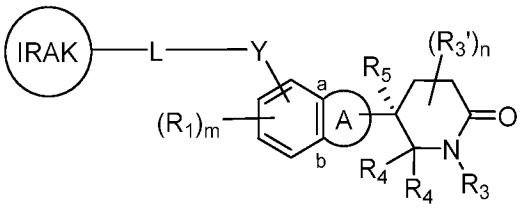


,

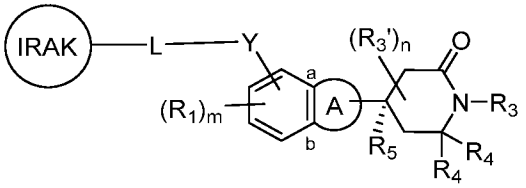


или

; в результате получается соединение формулы **I-a′′-1**, **I-a′′-2**, **I-a′′-3**, **I-a′′-4**, **I-a′′-5**, **I-a′′-6**, **I-a′′-7**, **I-a′′-8**, **I-a′′-9** или **I-a′-10**, соответственно:



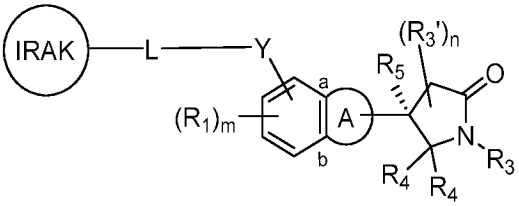
I-a′′-1



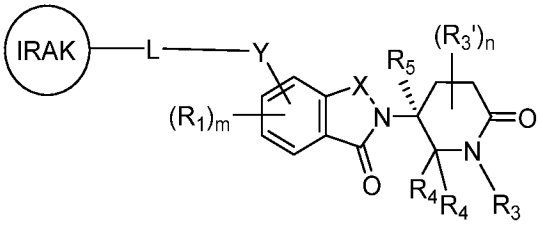
I-a′′-2



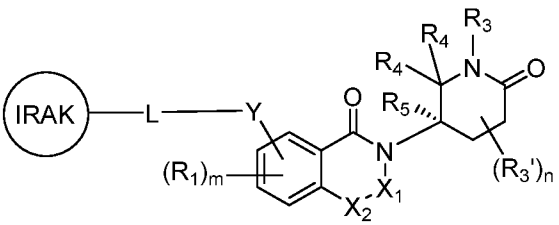
I-a′′-3



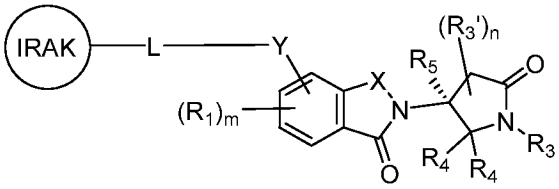
I-a′′-4



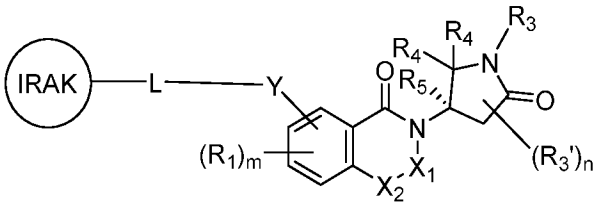
I-a′′-5



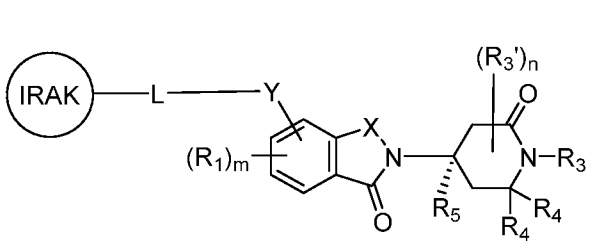
I-a′′-6



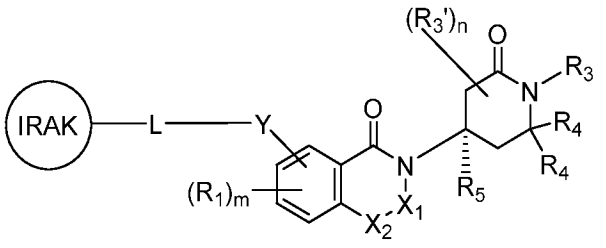
I-a′′-7



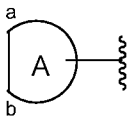
I-a′′-8



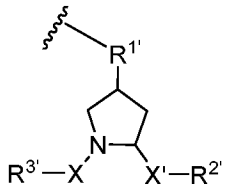
I-a″-9

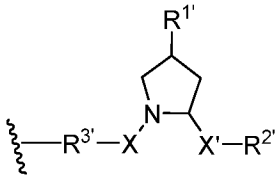


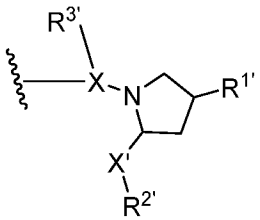
I-a″-10

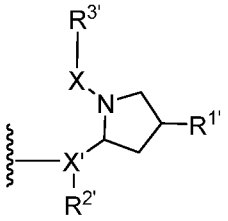
или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных 

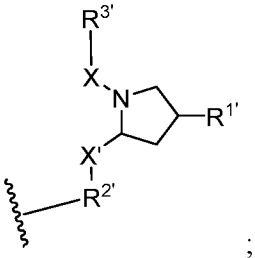
, X, X_1, X_2, Y, R_1, R_3, R_3', R_4, R_5, t, m и n принимает значения, определенные и описанные в WO 2017/007612 и US 2018/0134684, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0056] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент 

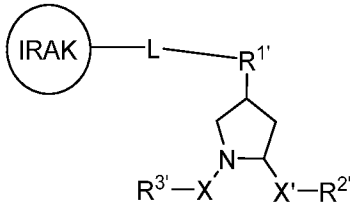
, 

, 

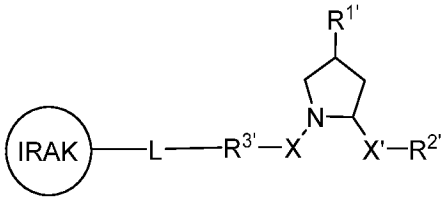
, 

или 

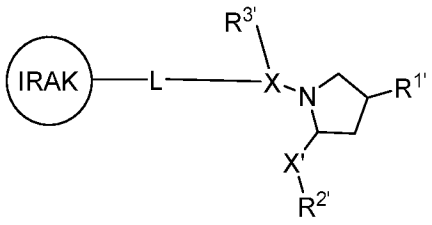
; в результате получается соединение формулы **I-b-1**, **I-b-2**, **I-b-3**, **I-b-4** или **I-b-5**, соответственно:



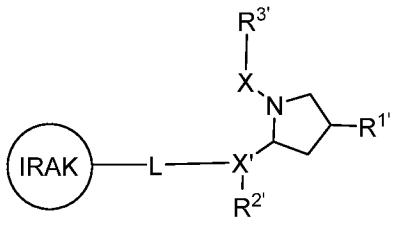
I-b-1



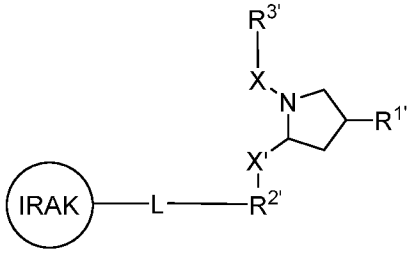
I-b-2



I-b-3

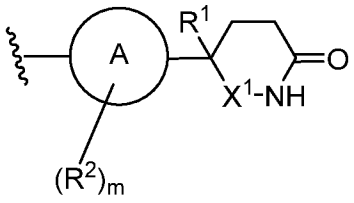


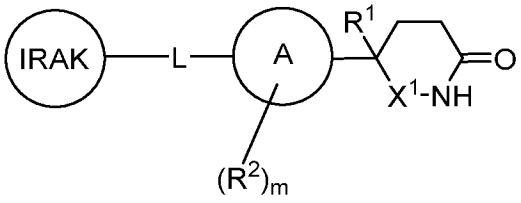
I-b-4



I-b-5

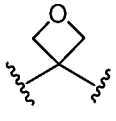
или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X и X' является такой, как определено и описано в WO 2013/106643 и US 2014/0356322, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0057] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ; в результате получается соединение формулы **I-c**:



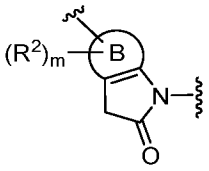
I-c

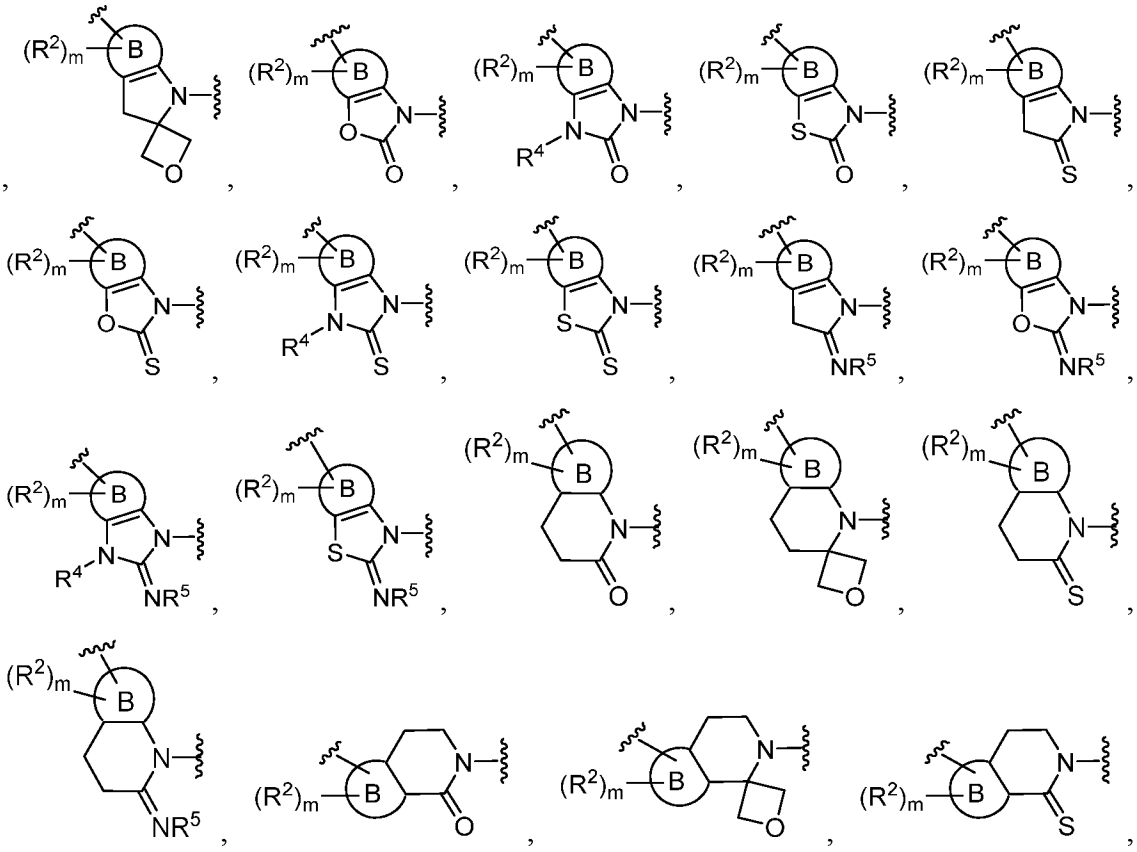
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

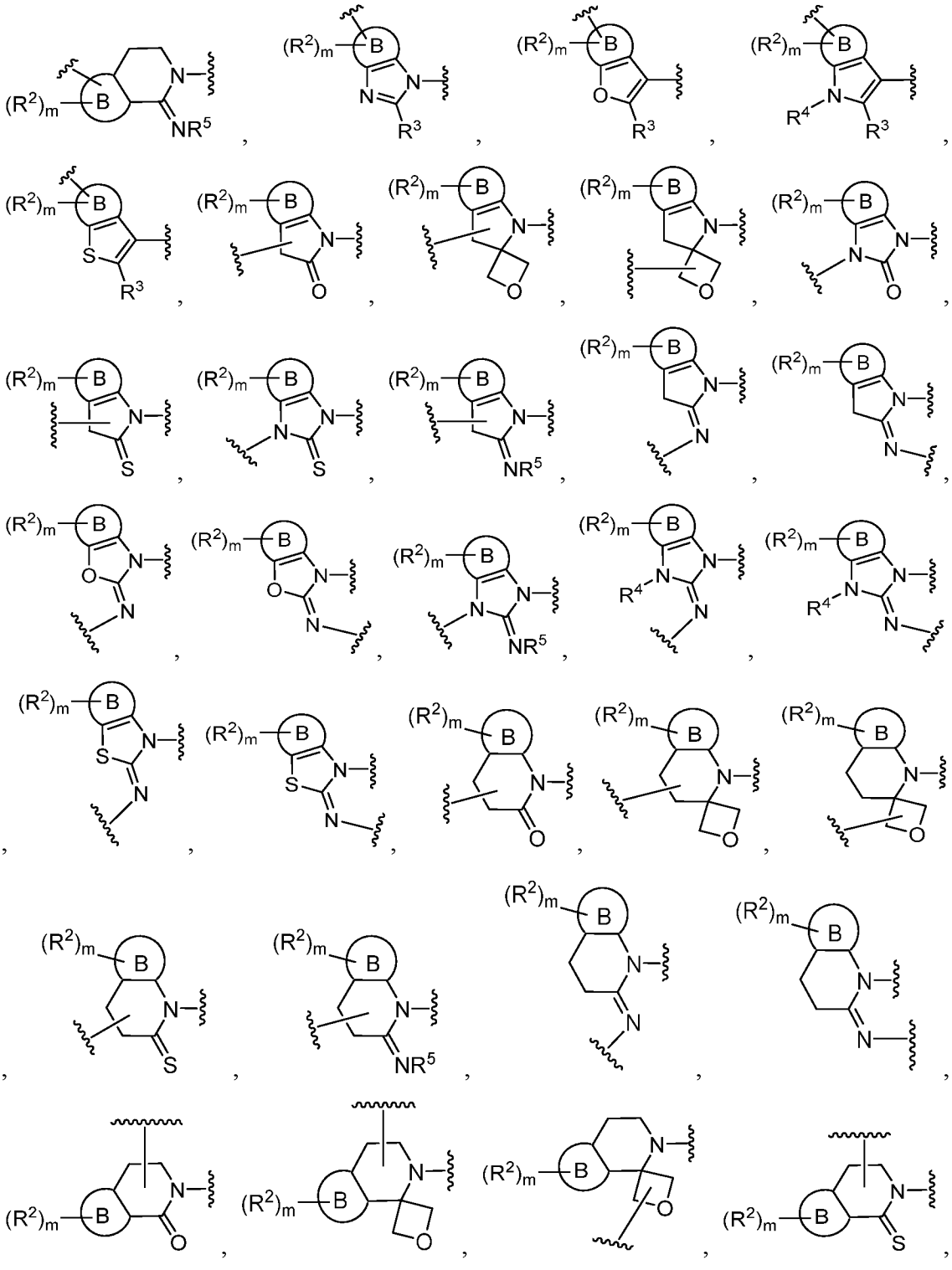
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

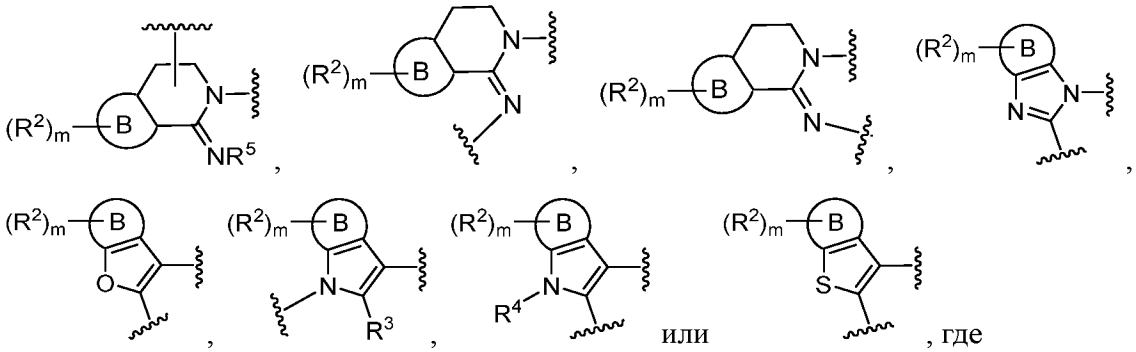
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из 







кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членный частично насыщенный карбоциклил, 5-7-членный частично насыщенный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, –OR, $–N(R)_2$ или –SR;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

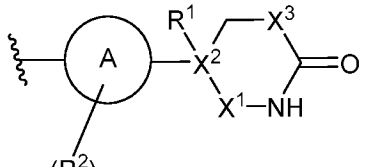
каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

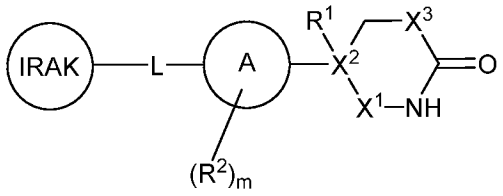
m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с

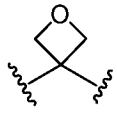
находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0058] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ; в результате получается соединение формулы **I-c′**:



I-c′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

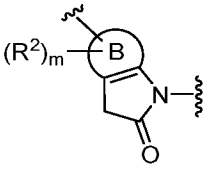
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

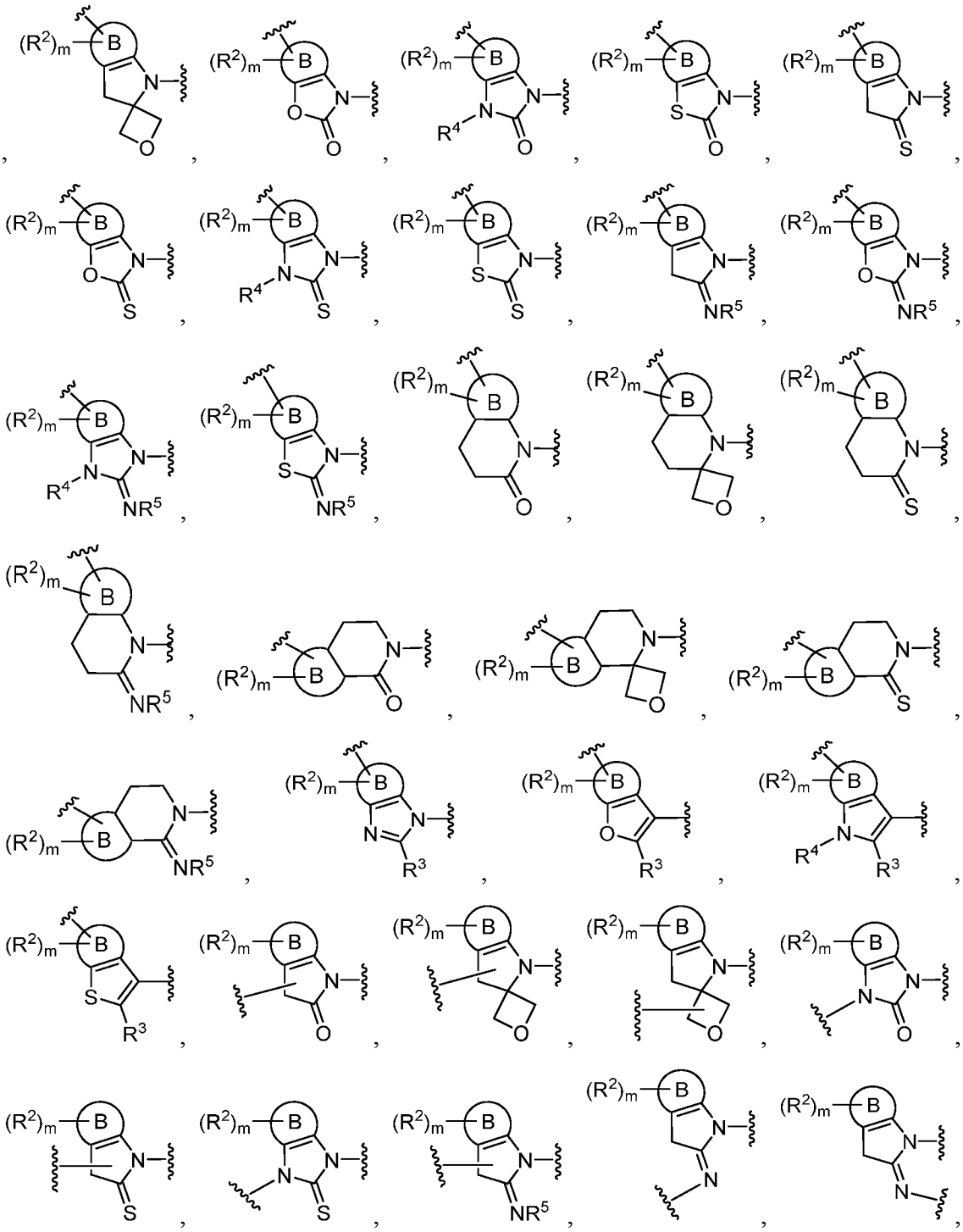
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

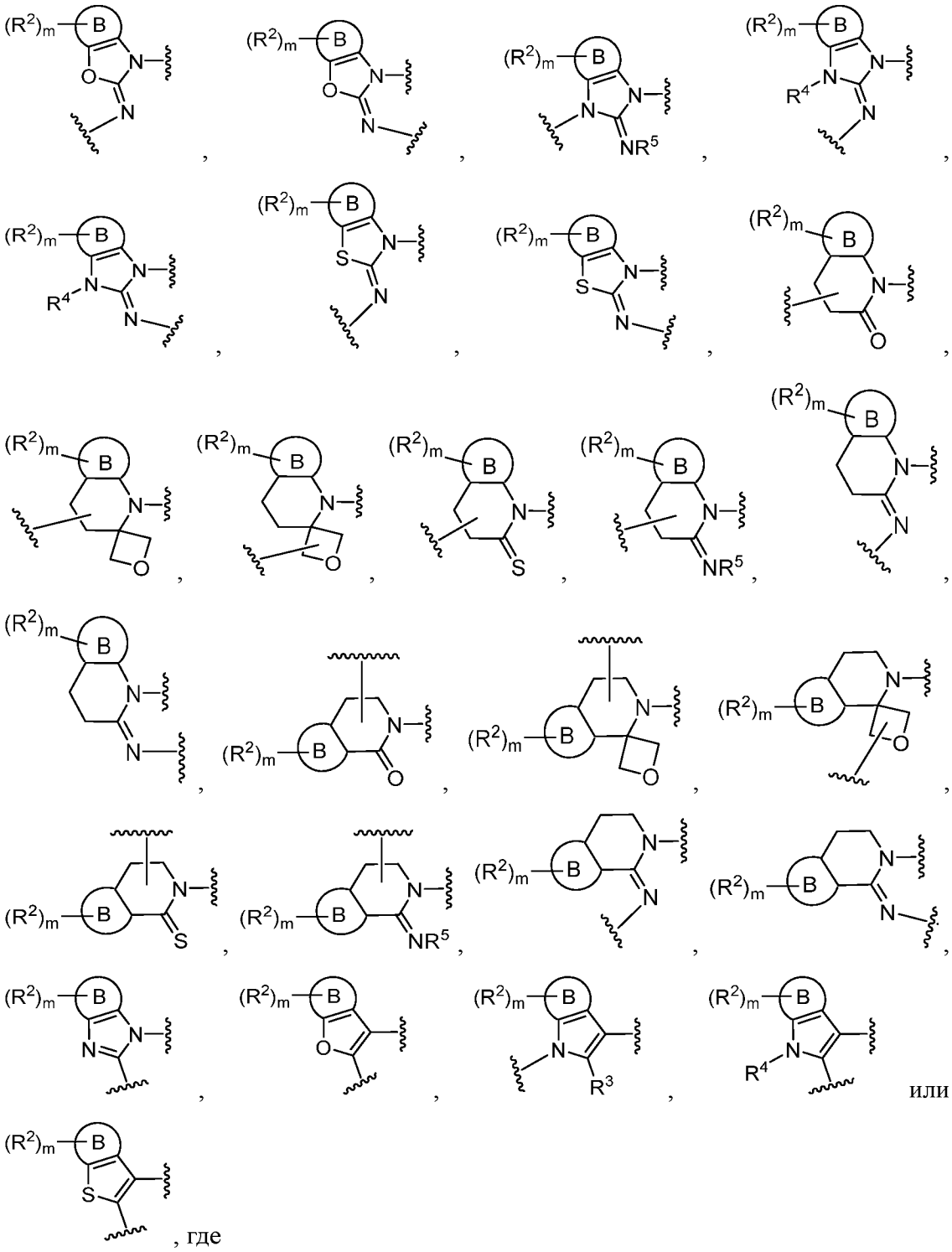
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из







кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо

выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, –OR, $–N(R)_2$ или –SR;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

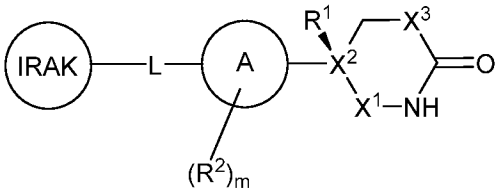
каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

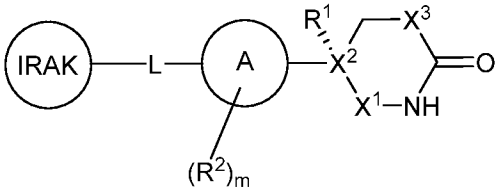
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0059] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-c′** представлено в виде соединения формулы **I-c″** или формулы **I-c‴**:



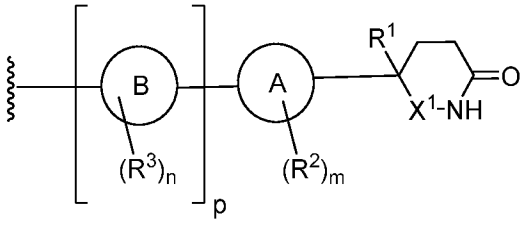
I-c″



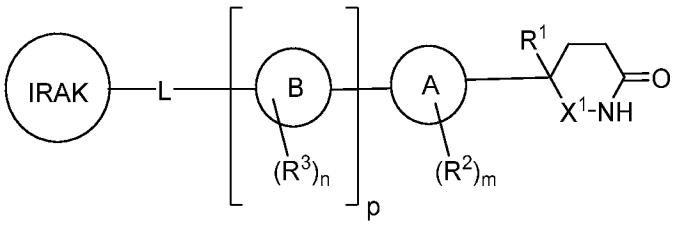
I-c‴

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, L, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m являются такими, как определено выше.

[0060] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

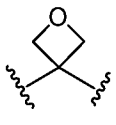
; в результате получается соединение формулы **I-d**:



I-d

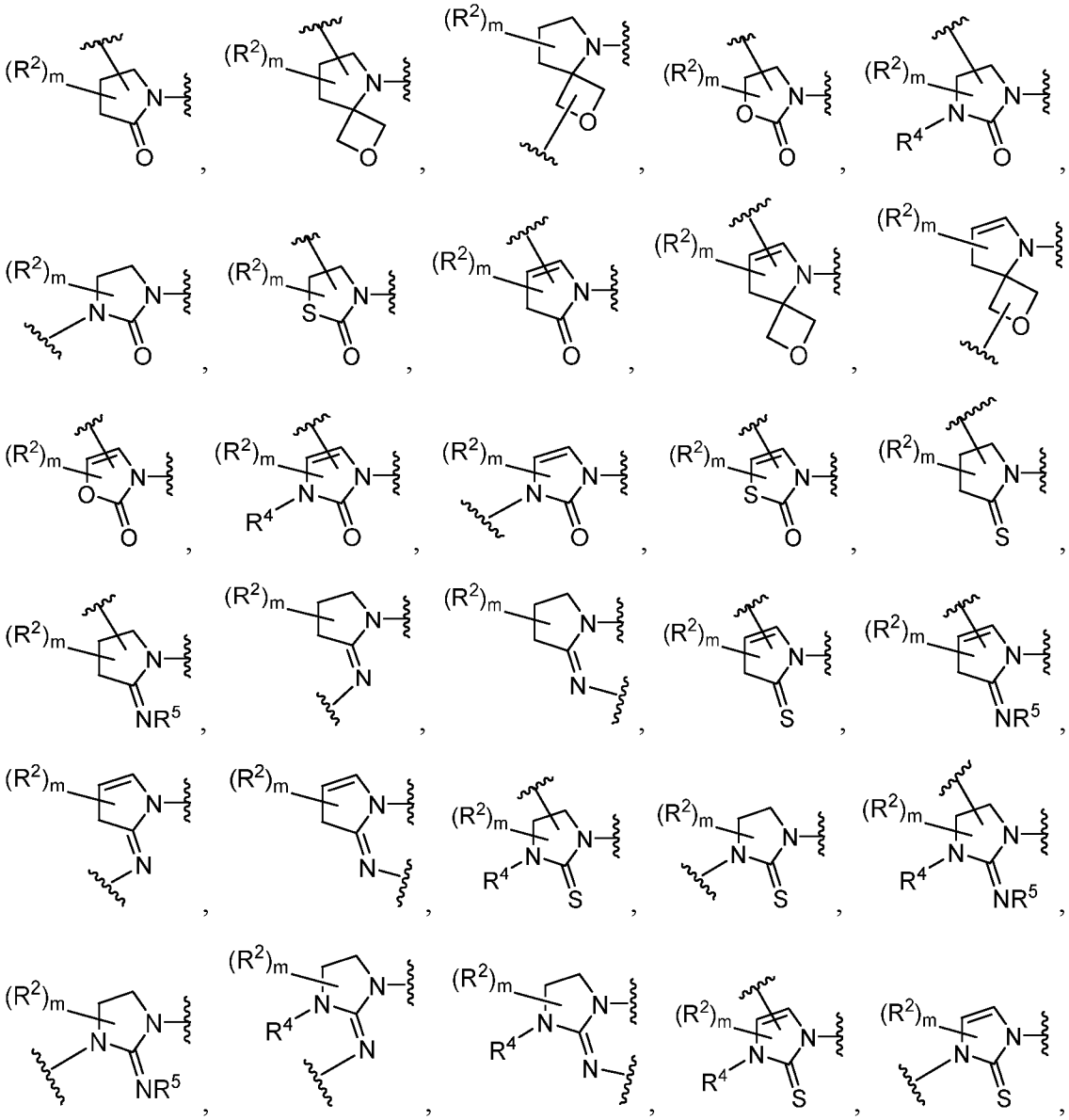
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

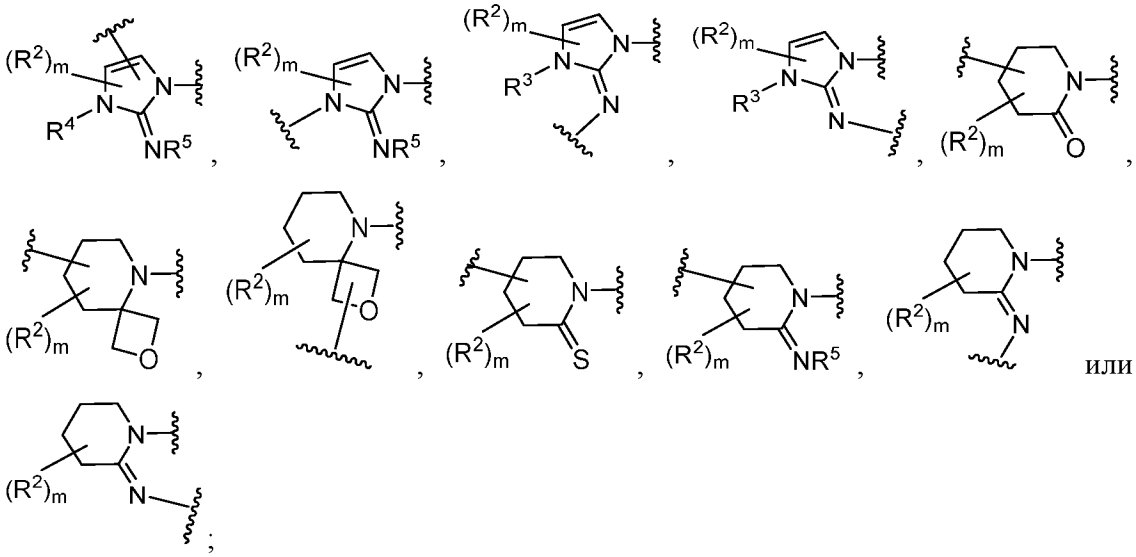
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –

C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из





каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

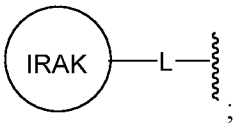
R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

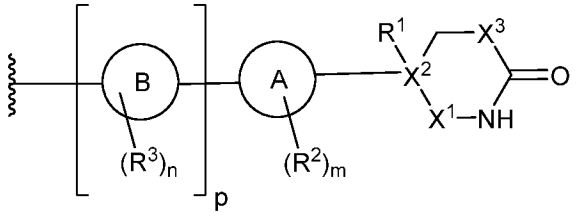
p равен 0 или 1, при этом, когда p равен 0, связь, соединяющая кольцо A и кольцо B,

присоединена к 

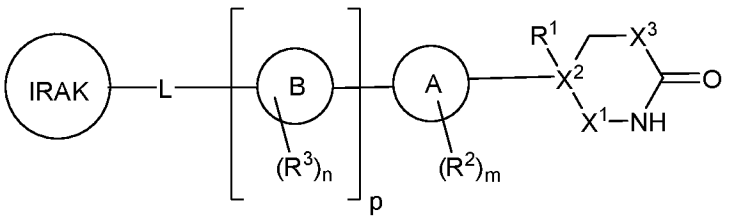
; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0061] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

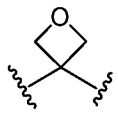
; в результате получается соединение формулы **I-d′**:



I-d′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –

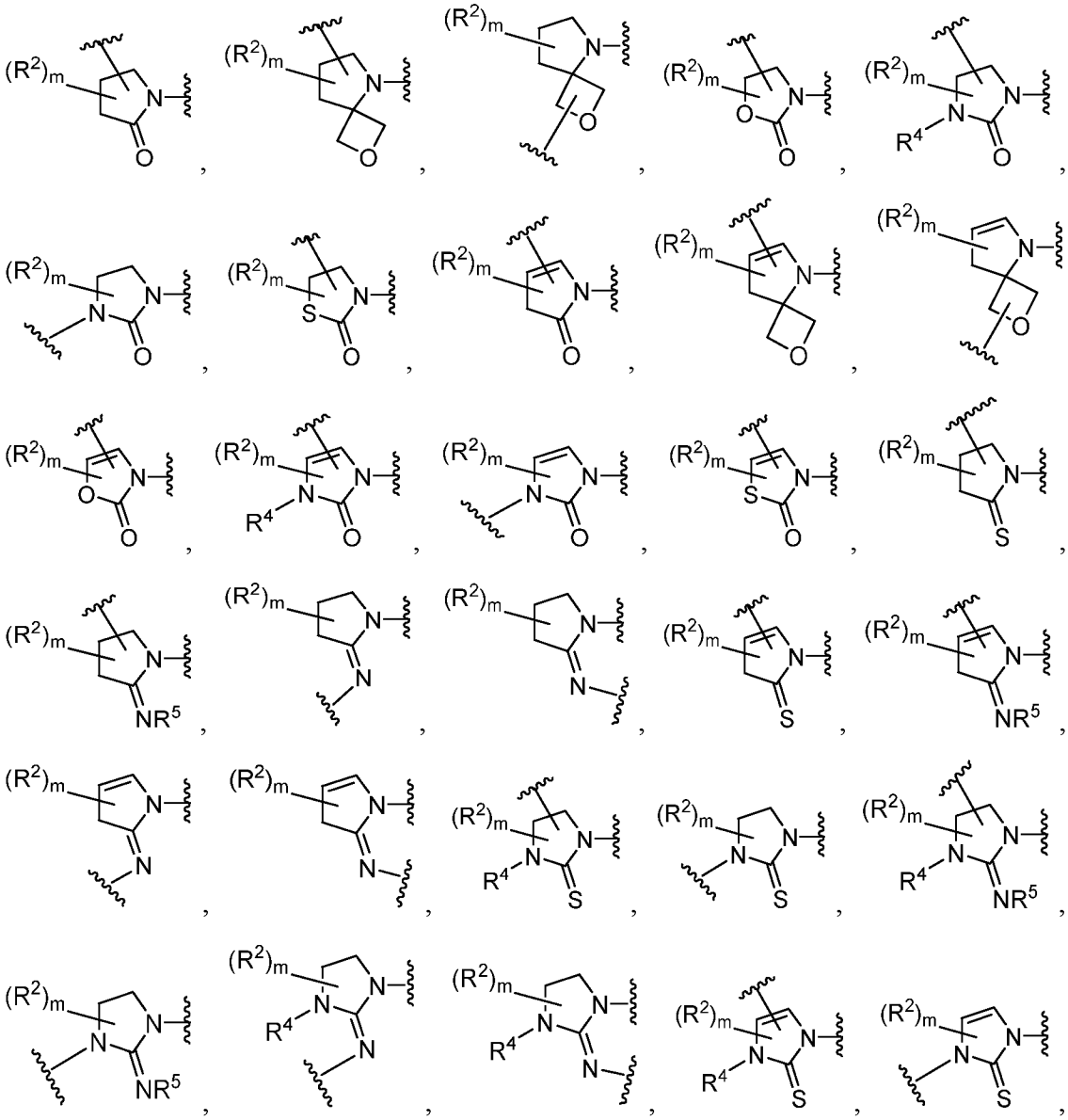
C(O)–, –C(S)– или  ;

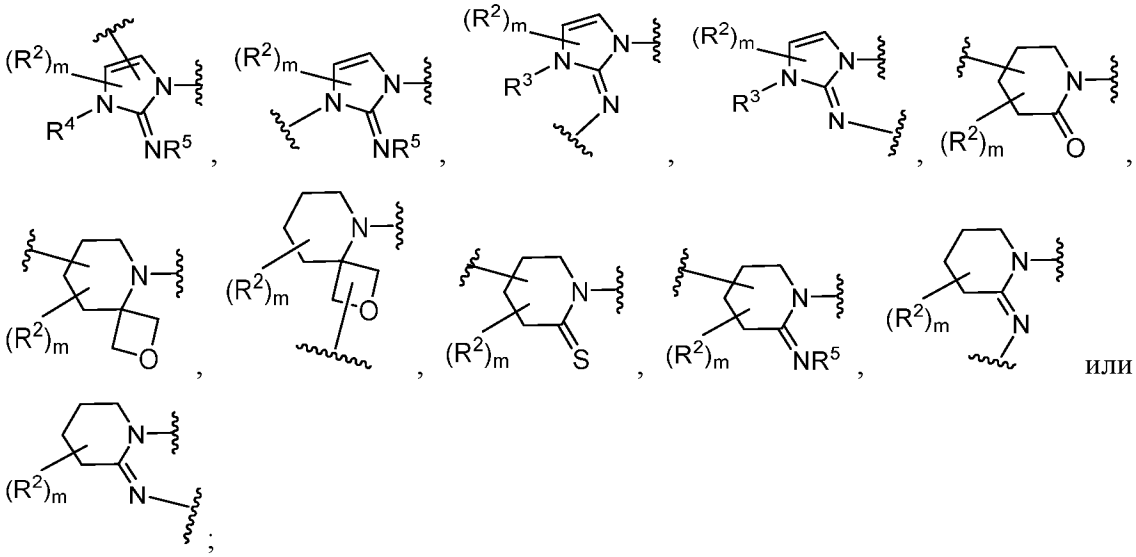
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, $–S(O)R$, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из





каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

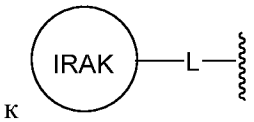
R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1, где когда p равен 0, связь, соединяющая кольцо A и кольцо B, присоединена

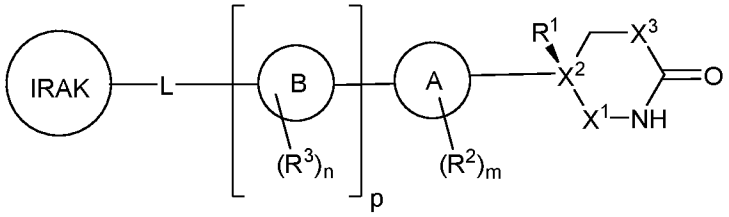


к ; и

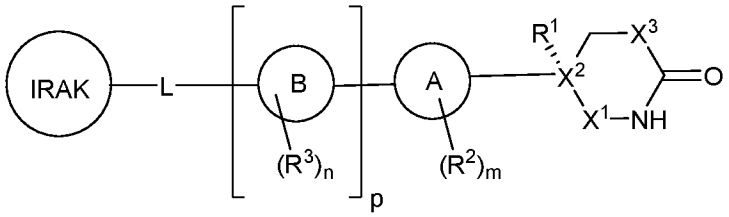
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0062] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-d′** представлено в виде соединения формулы **I-d″** или формулы **I-d‴**:



I-d″

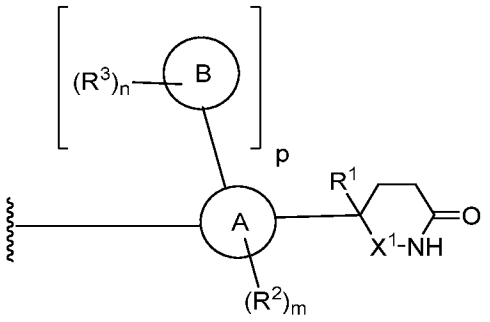


I-d‴

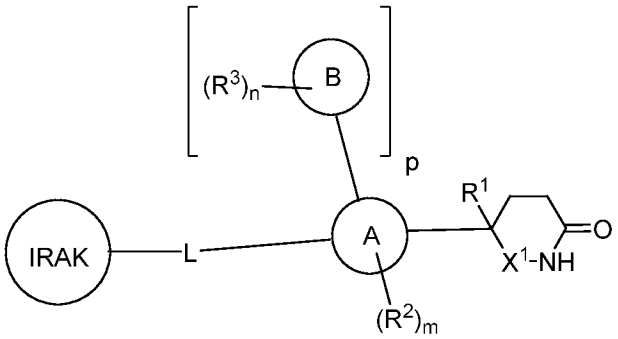
или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, кольца B, L, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, m и p является таким, как определено выше.

[0063] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой

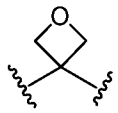


E3 (цереблоном) фрагмент ; в результате получается соединение формулы **I-e**:

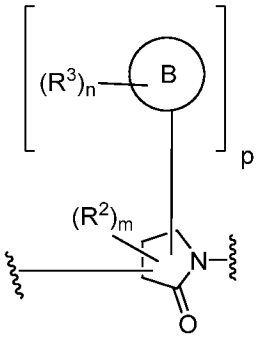
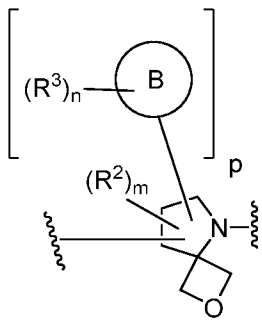
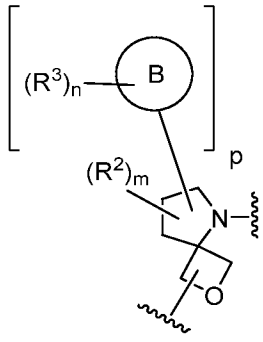
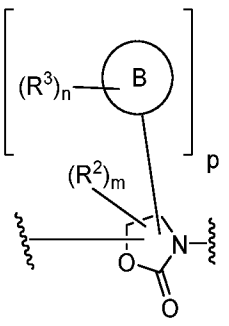


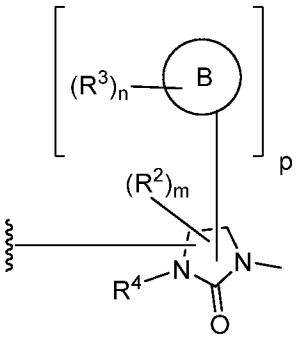
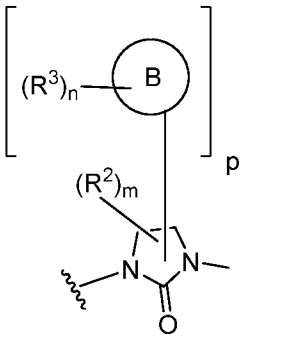
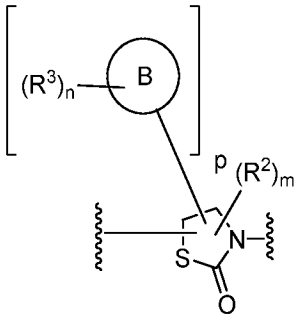
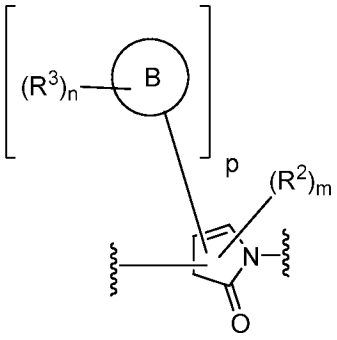
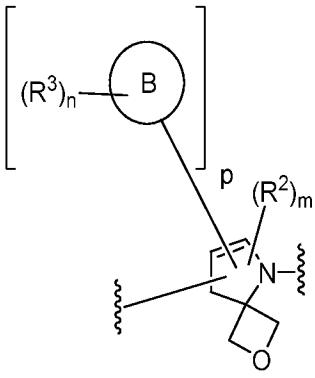
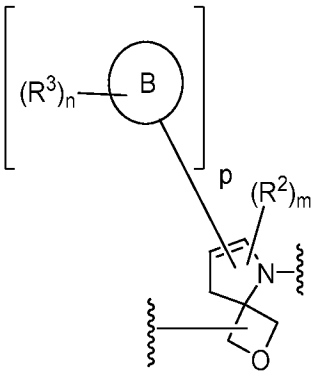
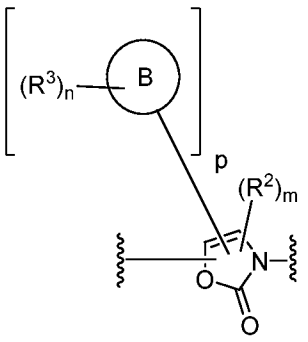
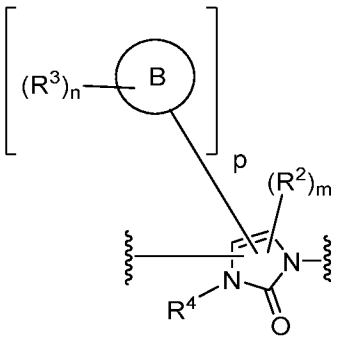
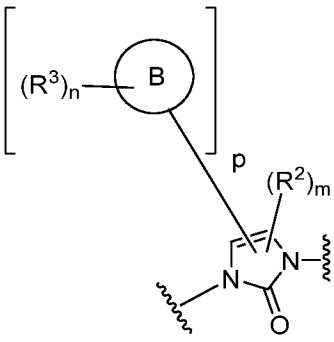
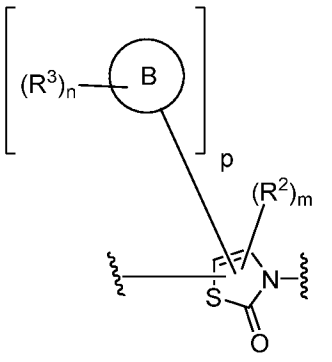
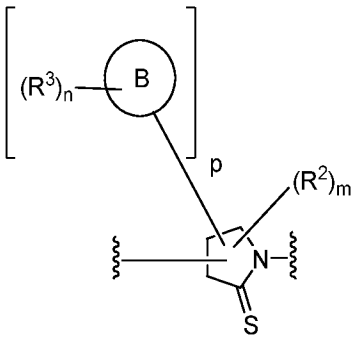
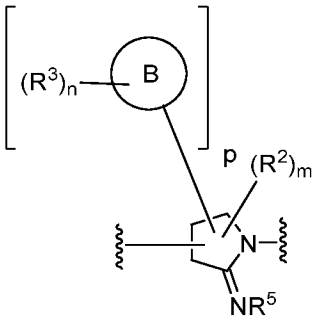
I-e

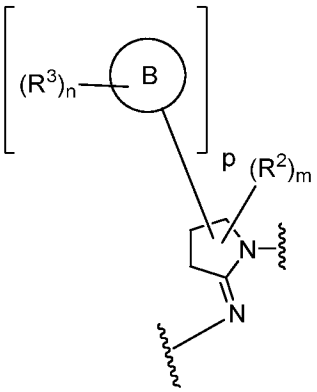
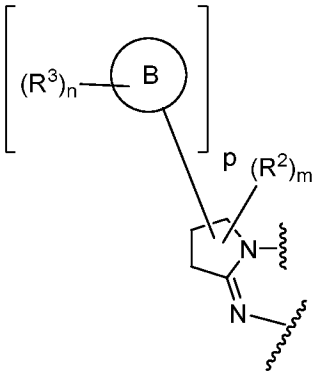
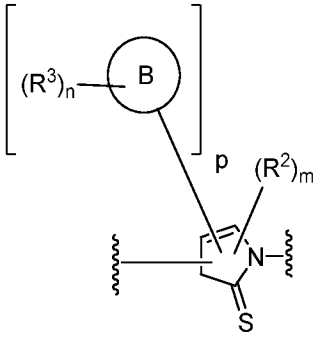
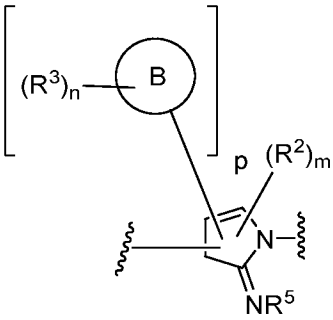
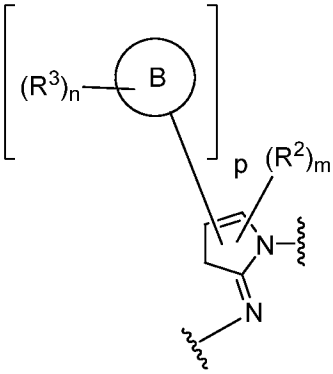
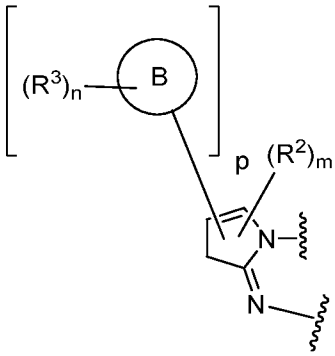
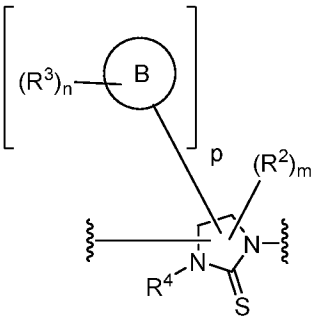
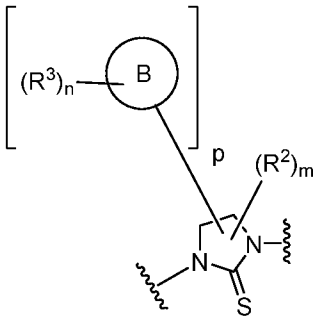
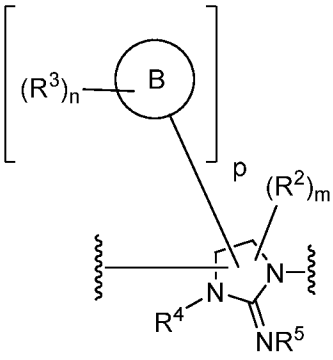
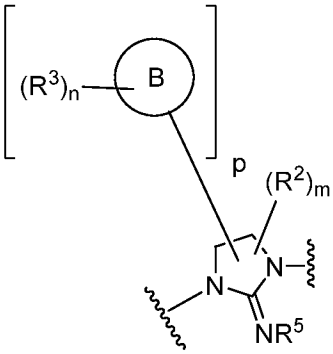
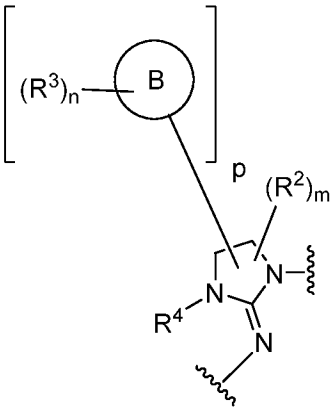
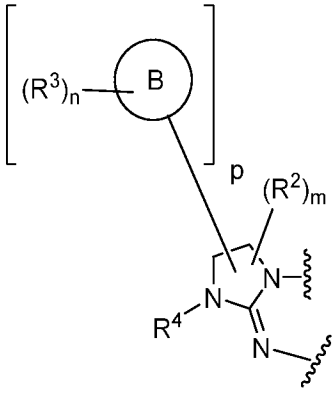
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

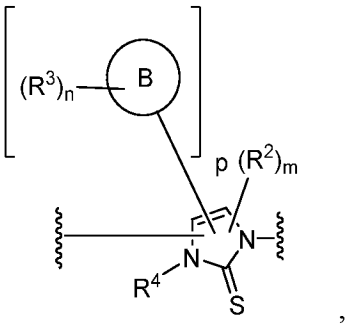
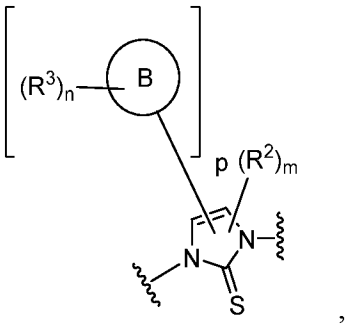
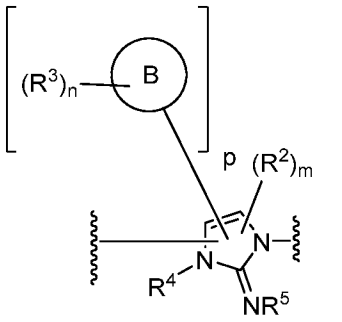
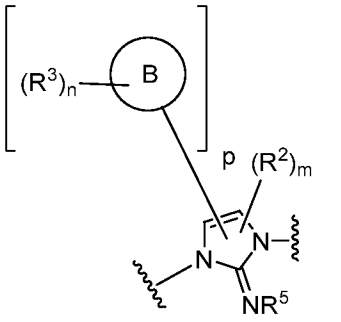
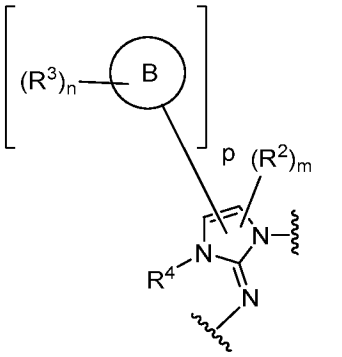
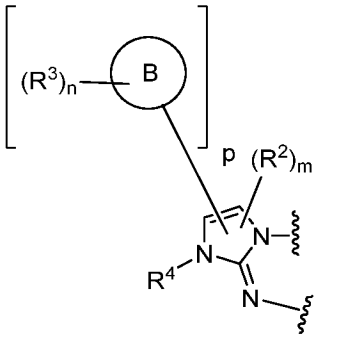
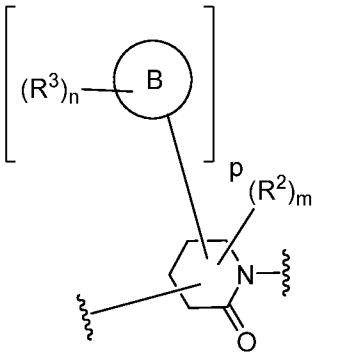
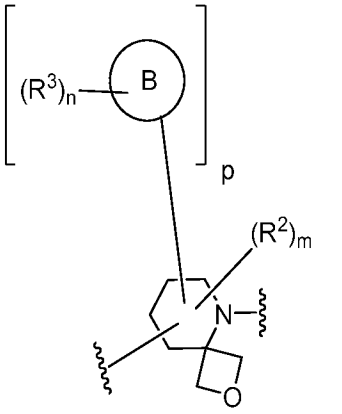
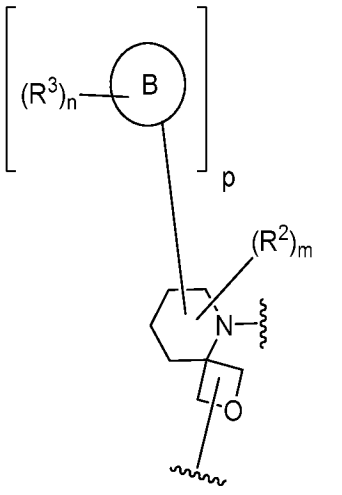
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

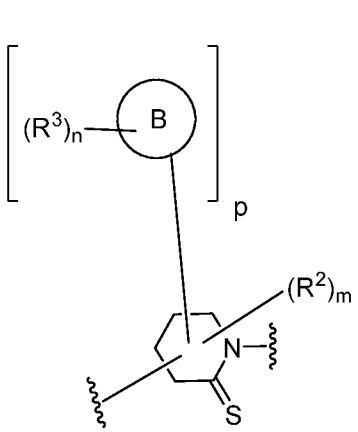
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

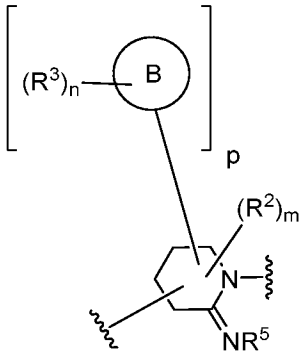
кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из  ,  ,  ,  ,

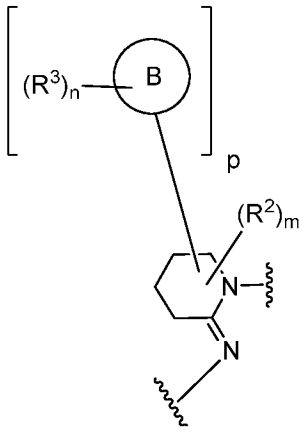

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

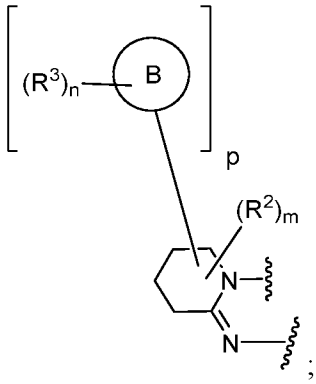

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


или


;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

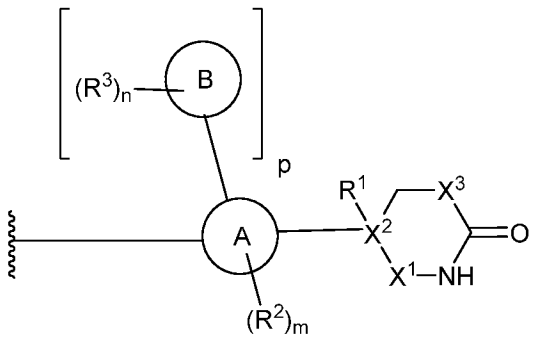
m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

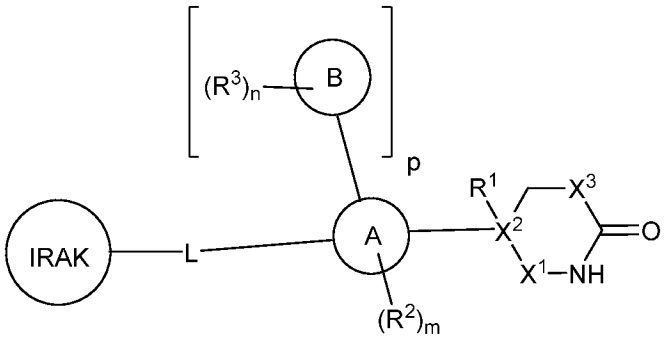
p равен 0 или 1; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

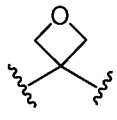
[0064] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

; в результате получается соединение формулы **I-e′**:



I-e′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

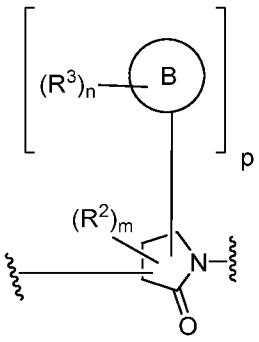
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

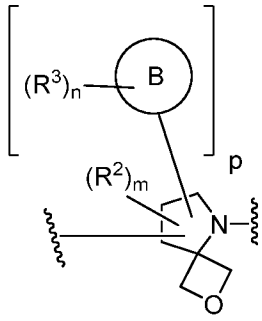
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

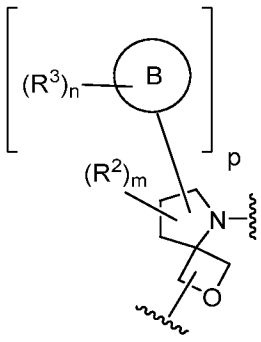
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

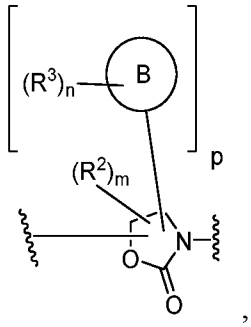
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

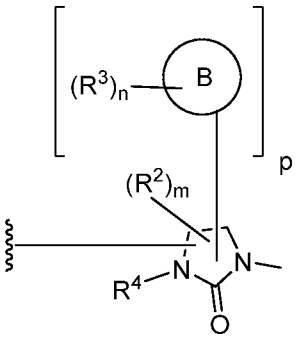
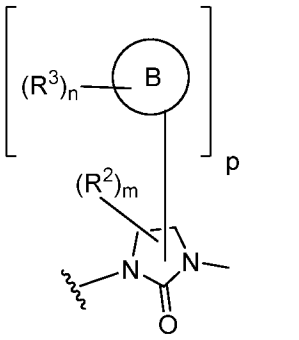
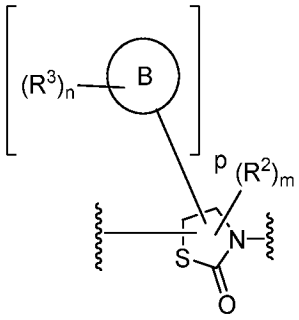
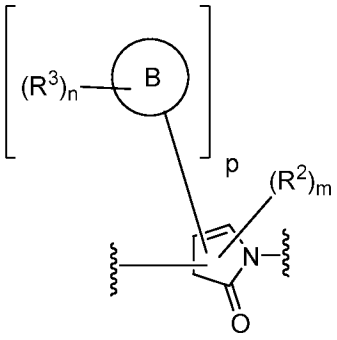
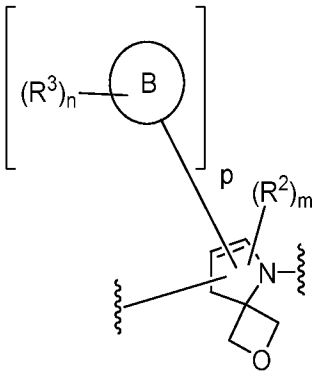
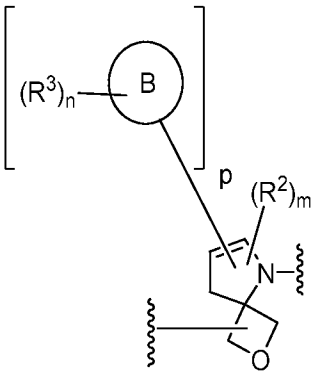
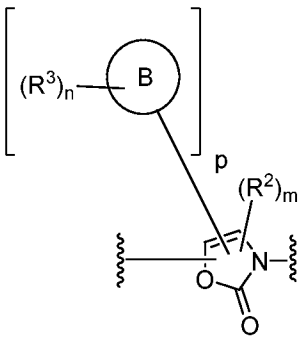
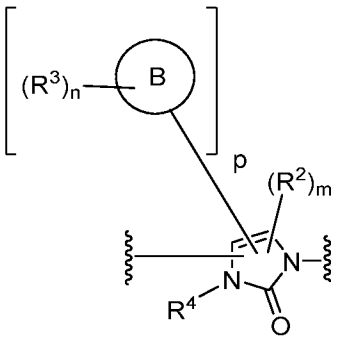
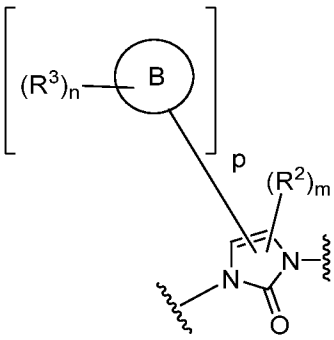
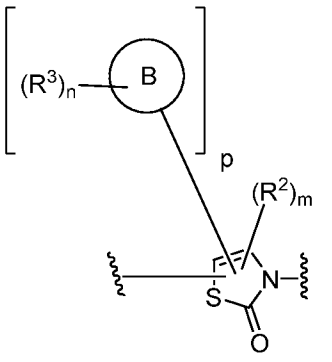
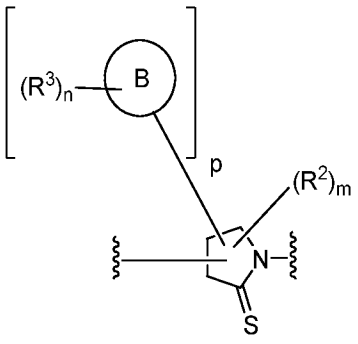
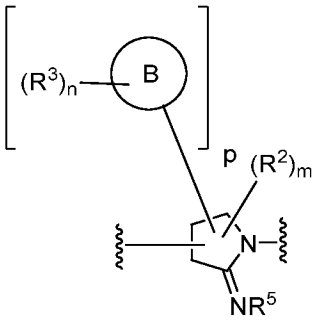


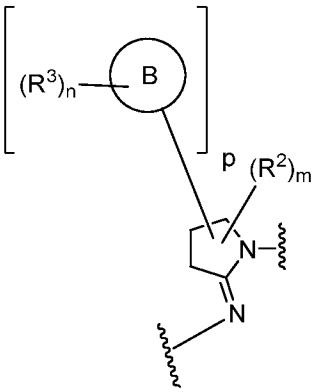
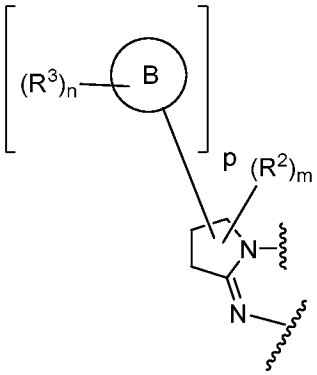
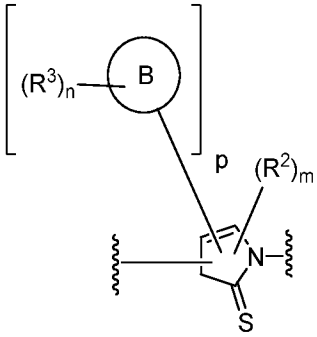
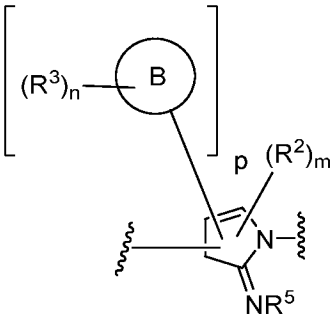
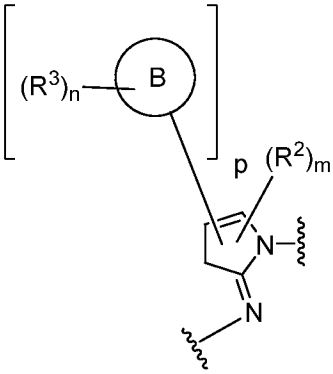
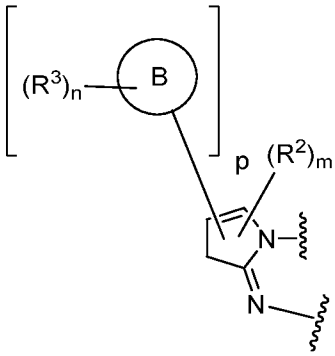
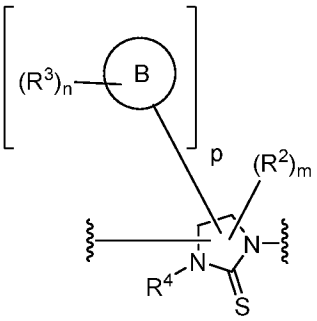
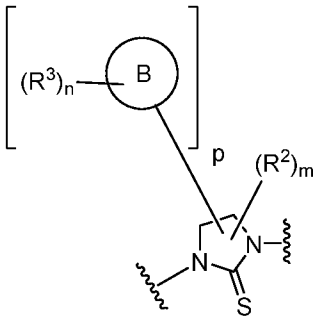
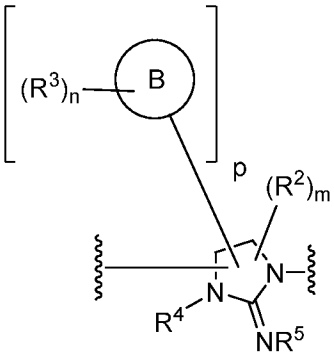
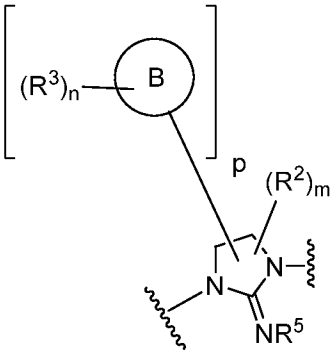
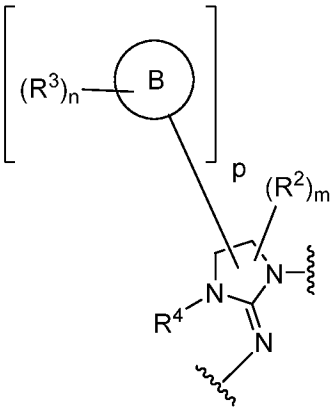
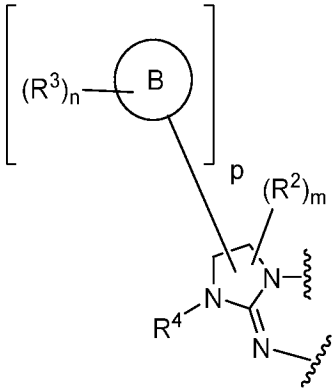
,


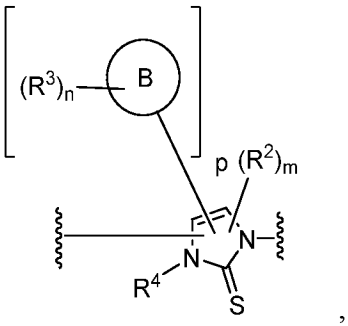
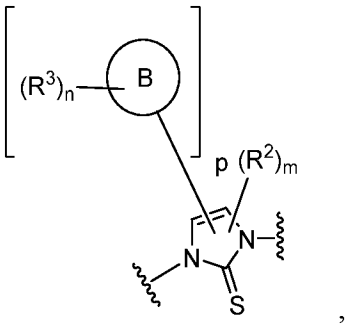
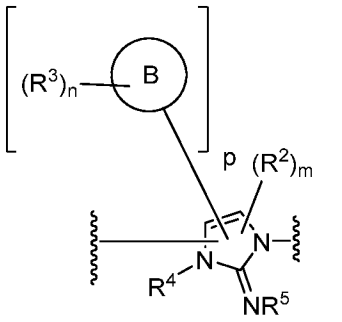
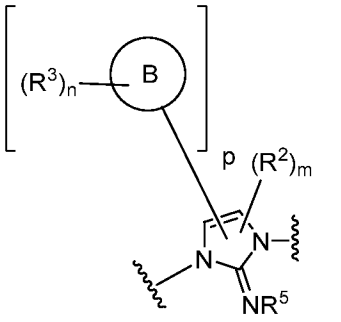
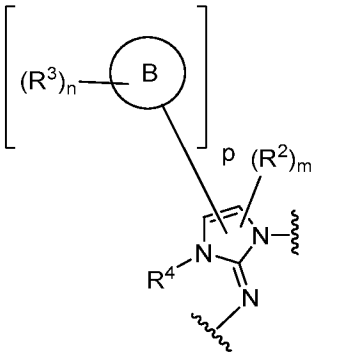
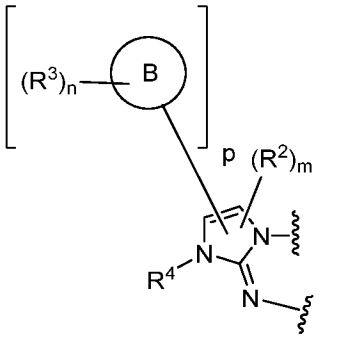
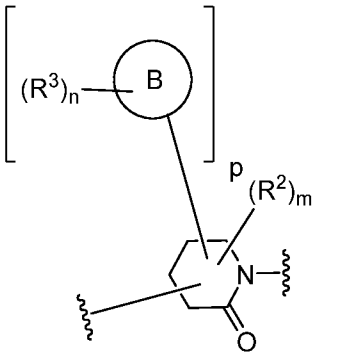
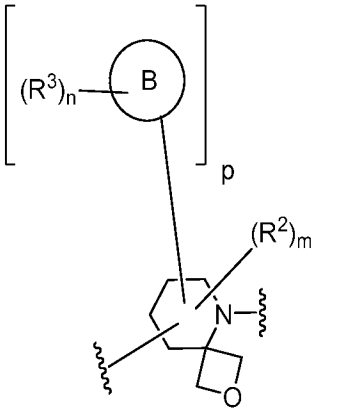
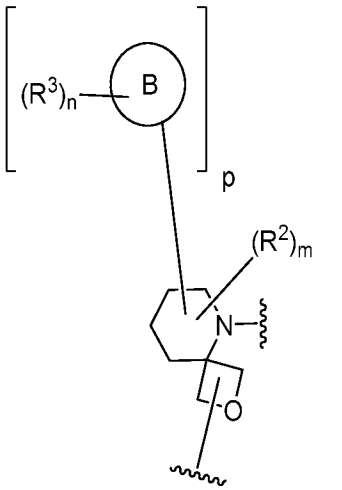
,


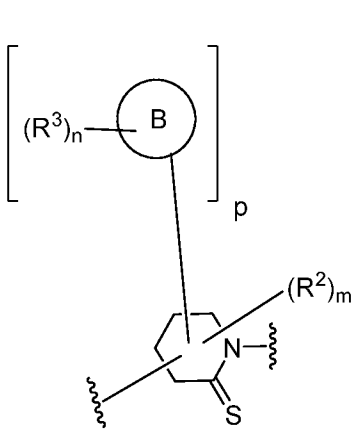
,


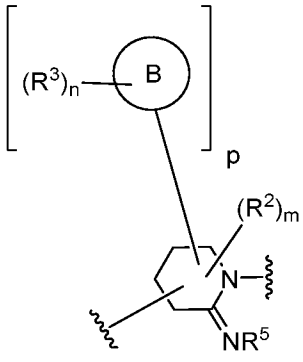
,

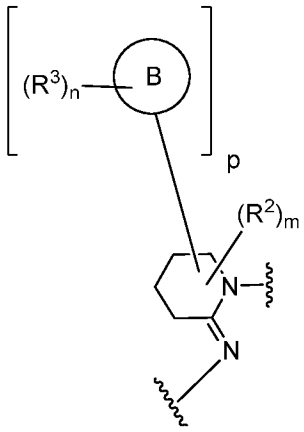

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

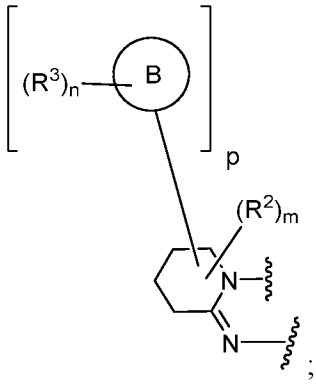

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


или


;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

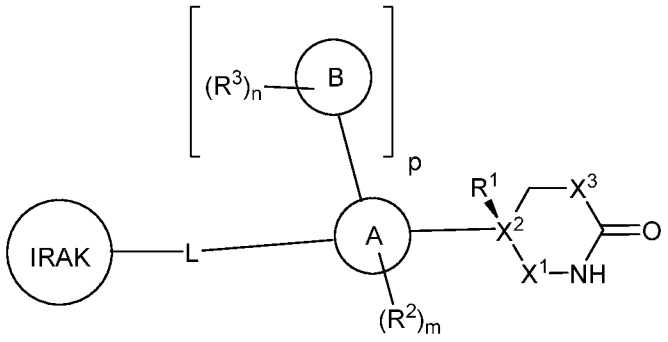
n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1; и

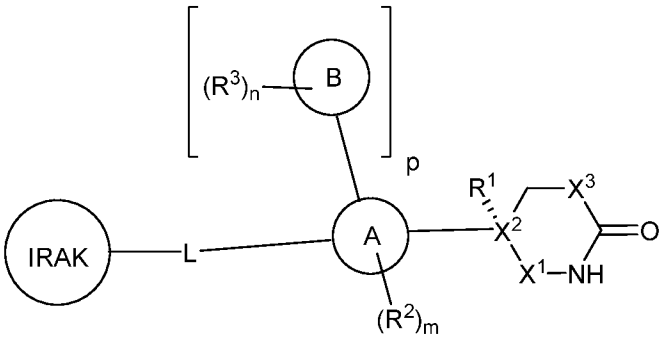
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0065] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-e′** представлено в виде соединения формулы **I-e″** или формулы **I-e‴**:



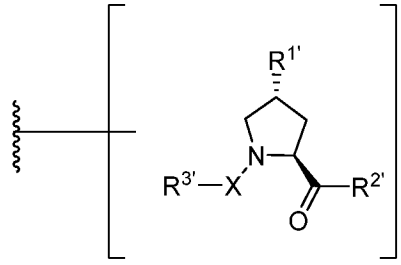
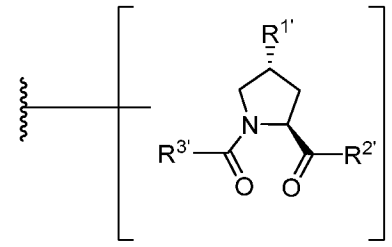
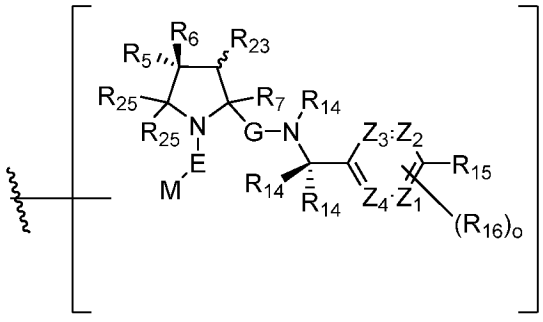
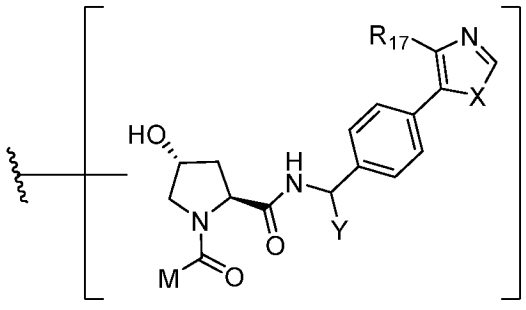
I-e″

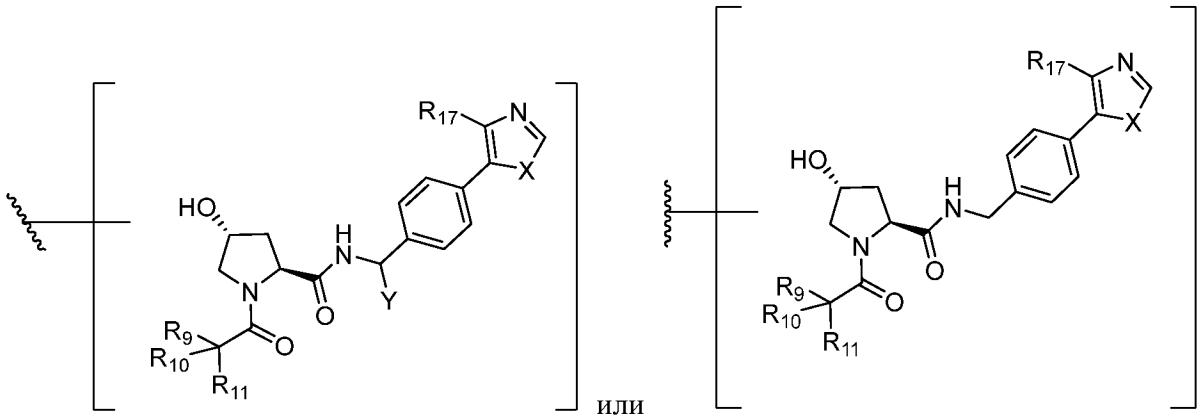


I-e'''

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, кольца B, L, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, p и m является таким, как определено выше.

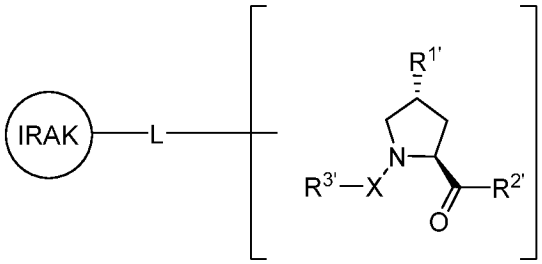
[0066] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент  ,  ,  ,  ,



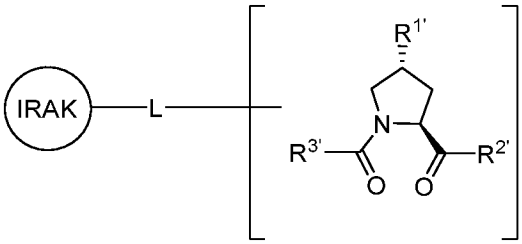
или

;

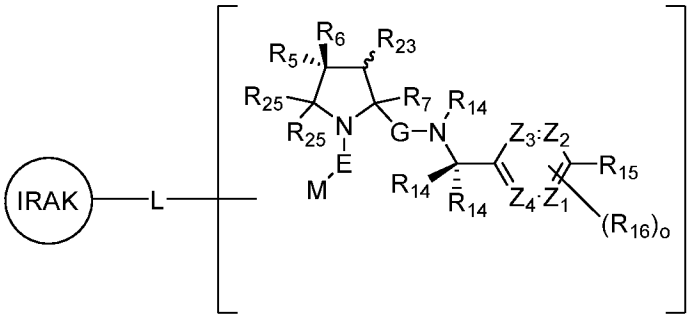
в результате получается соединение формулы **I-f-1**, **I-f-2**, **I-f-3**, **I-f-4**, **I-f-5** или **I-f-6**, соответственно:



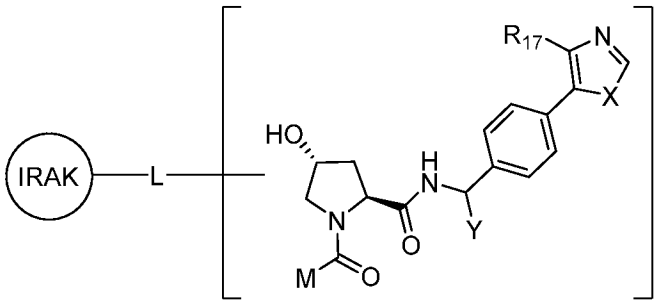
I-f-1



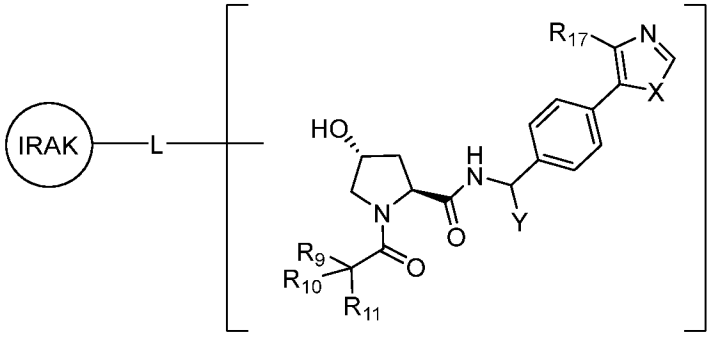
I-f-2



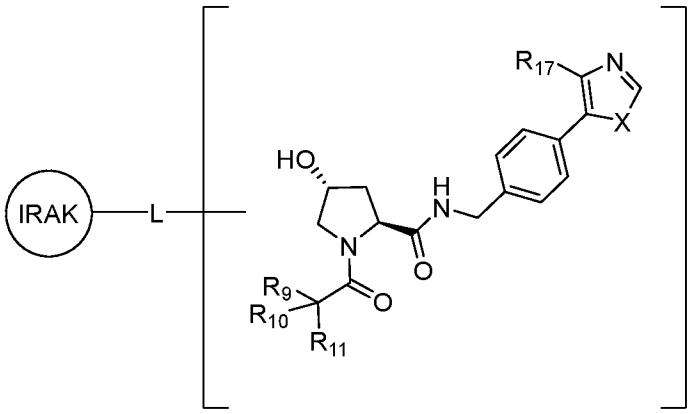
I-f-3



I-f-4



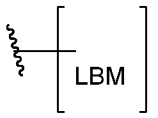
I-f-5

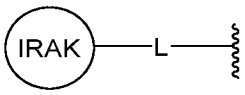


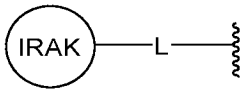
I-f-6

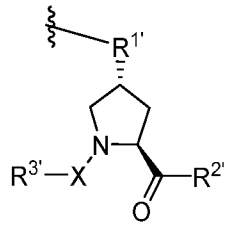
или их фармацевтически приемлемую соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{25}, E, G, M, X, X', Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 и o является такой, как определено и описано в WO 2016/149668 и US 2016/0272639, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

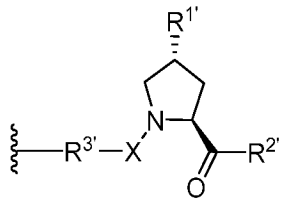
[0067] В контексте настоящего описания изображение скобок вокруг любого LBM

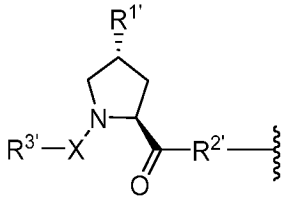


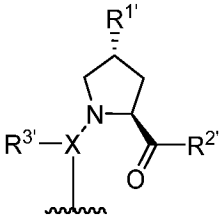
означает, что фрагмент 

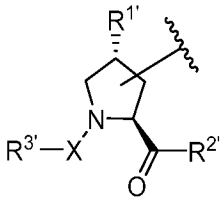
ковалентно присоединен к указанному LBM по любому доступному модифицируемому атому углерода, азота, кислорода или серы. Для целей ясности и в качестве примера, такие доступные модифицируемые атомы углерода, азота, кислорода или серы в следующих структурах соединений с LBM изображены ниже, где каждая волнистая линия обозначает место присоединения к указанному 

: 

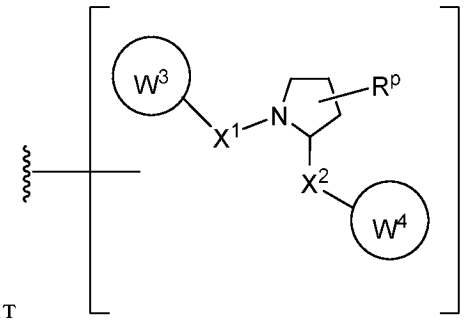
, 

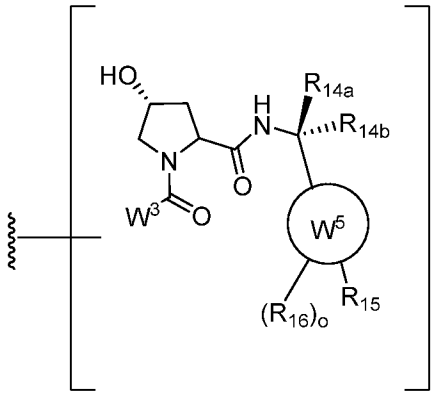
, 

, 

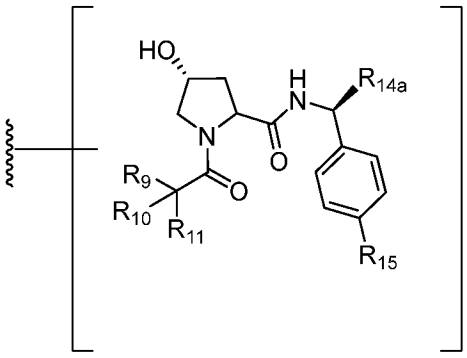
или 

.

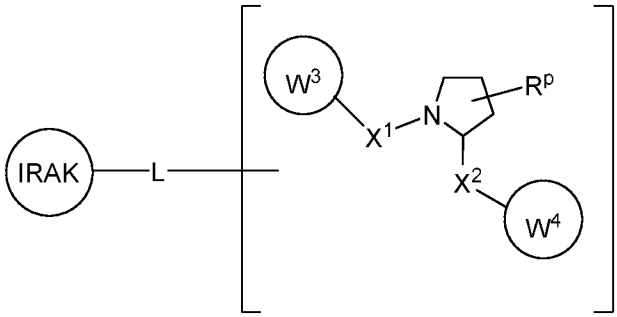
[0068] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент 

, 

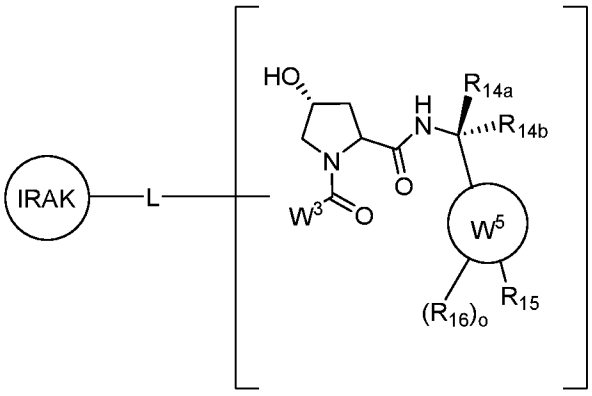
или



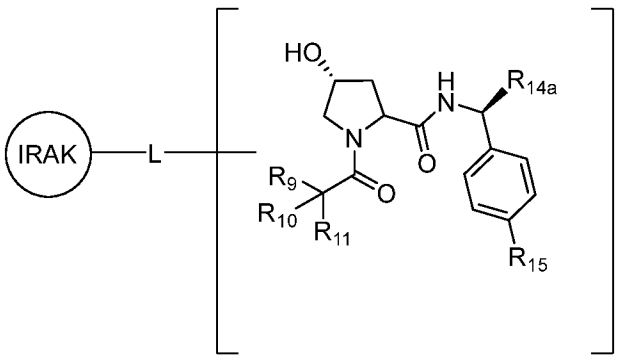
; в результате получается соединение формулы **I-g-1**, **I-g-2** или **I-g-3**, соответственно:



I-g-1

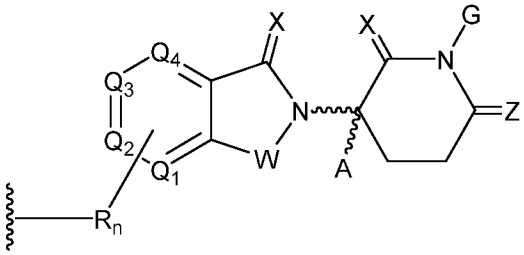
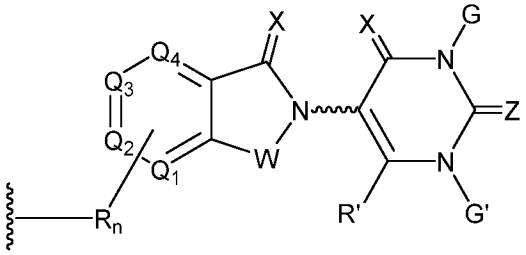
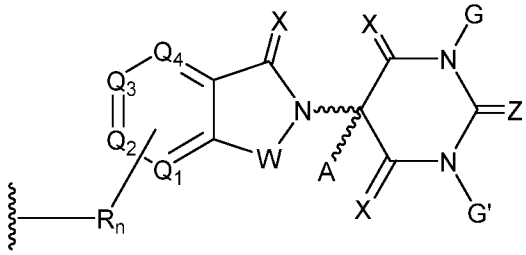
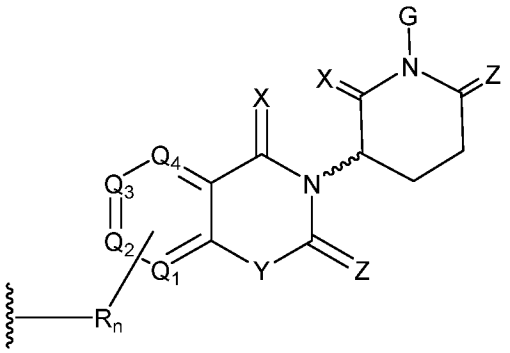
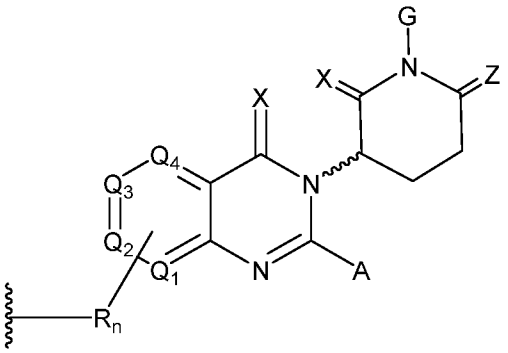
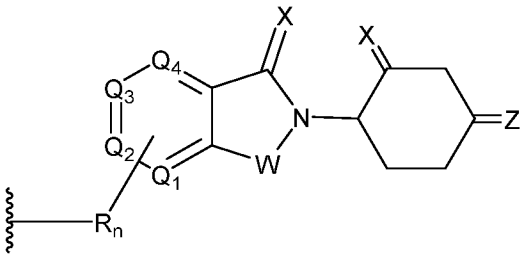


I-g-2

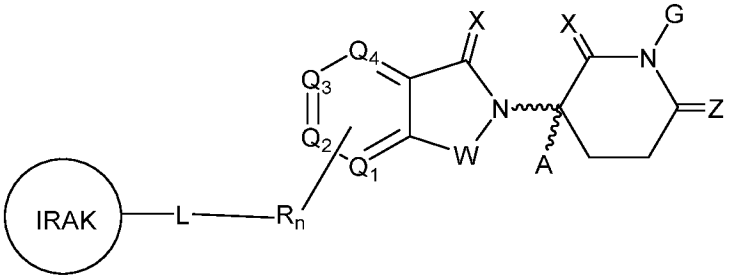


I-g-3

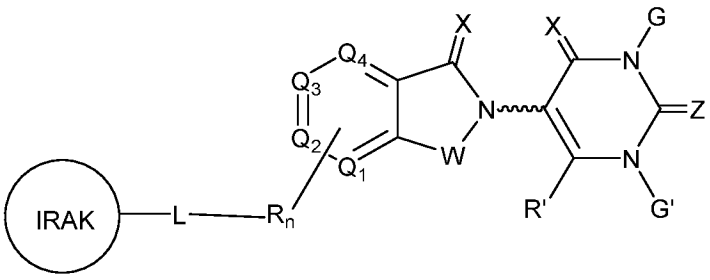
или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^p, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, R_{14b}, R_{15}, R_{16}, W^3, W^4, W^5, X^1, X^2 и o является такой, как определено и описано в WO 2016/118666 и US 2016/0214972, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0069] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ,  ,  ,  ,  или  ; в результате получается соединение формулы **I-h-**

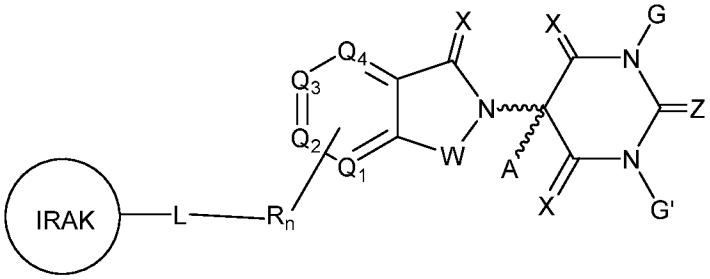
1, **I-h-2**, **I-h-3**, **I-h-4**, **I-h-5** или **I-h-6**, соответственно:



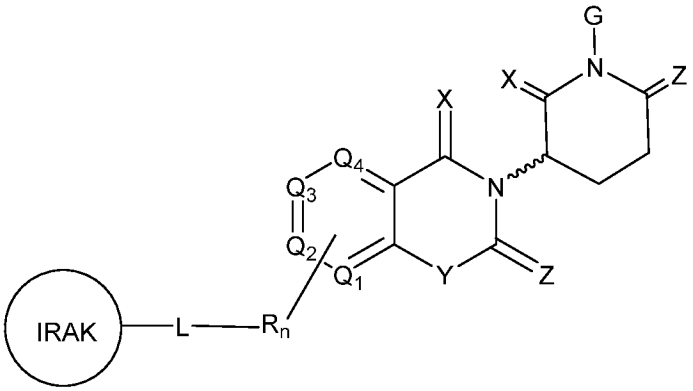
I-h-1



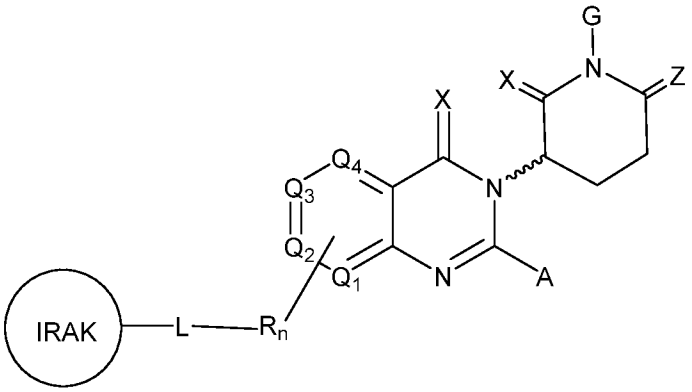
I-h-2



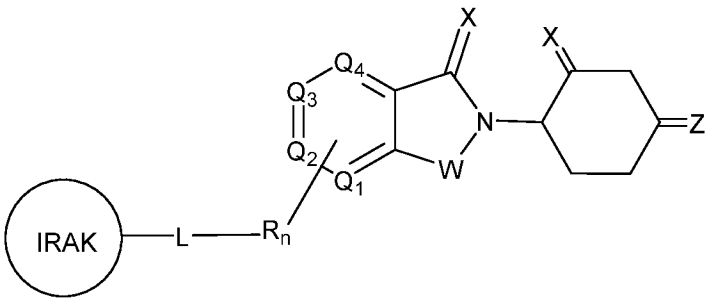
I-h-3



I-h-4



I-h-5



I-h-6

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где

W независимо выбран из группы CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH и N-алкила;

X независимо выбран из группы O, S и H_2;

Y независимо выбран из группы NH, N-алкила, N-арила, N-гетарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z независимо выбран из группы O, S или H_2, но оба X и Z не могут представлять собой H_2;

G и G′ независимо выбраны из группы H, алкила, OH, CH_2-гетероциклила, необязательно замещенного R′, и бензила, необязательно замещенного R′;

Q1-Q4 представляет собой углерод C, замещенный группой, независимо выбранной из R′, N или N-оксида;

A независимо выбран из группы H, алкила, циклоалкила, Cl и F;

R включает, но не ограничивается ими: —CONR′R″, —OR′, —NR′R″, —SR′, —SO_2R′, —SO_2NR′R″, —CR′R″—, —CR′NR′R″—, -арил, -гетарила, -алкил, -циклоалкил, -гетероциклил, —P(O)(OR′)R″, —P(O)R′R″, —OP(O)(OR′)R″, —OP(O)R′R″, —Cl, —F, —Br, —I, —CF_3, —CN, —NR′SO_2NR′R″, —NR′CONR′R″, —CONR′COR″, —NR′C(=N—CN)NR′R″, —C(=N—CN)NR′R″, —NR′C(=N—CN)R″, —NR′C(=C—NO_2)NR′R″, —SO_2NR′COR″, —NO_2, —CO_2R′, —C(C=N—OR′)R″, —CR′=CR′R″, —CCR′, —S(C=O)(C=N—R′)R″, —SF_5 и —OCF_3;

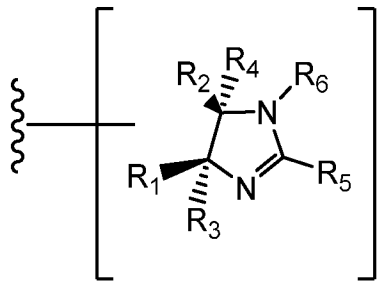
R′ и R″ независимо выбраны из связи, H, алкила, циклоалкила, арила, гетарила, гетероциклила;

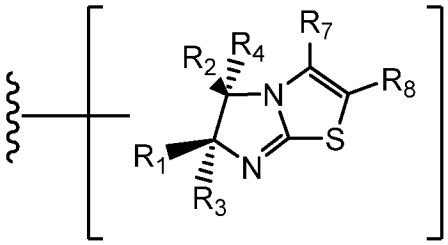
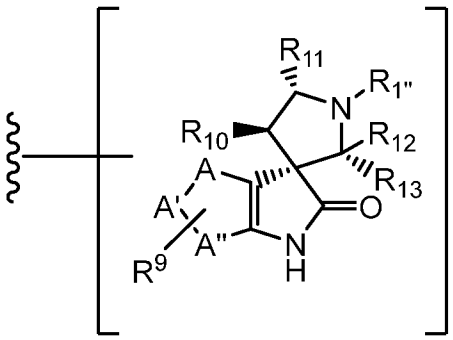
n представляет собой целое число от 1-4;

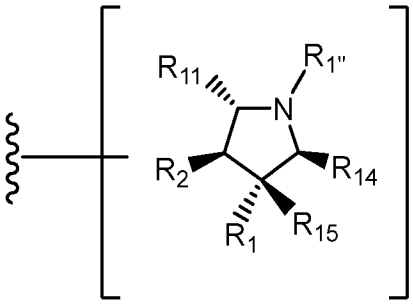
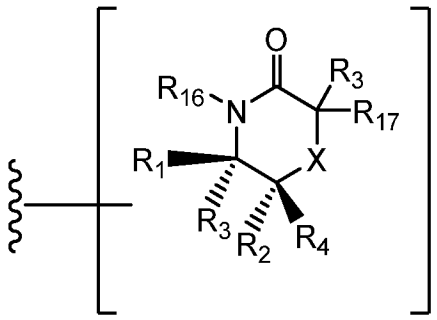
〰 представляет собой связь, которая может быть стереоспецифичной ((R) или (S)) или нестереоспецифичной; и

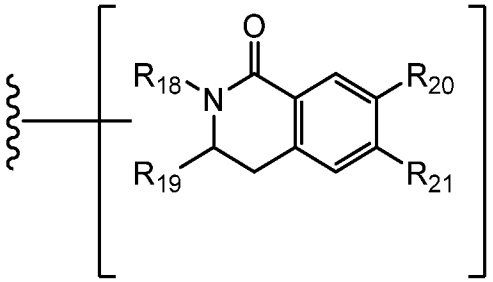
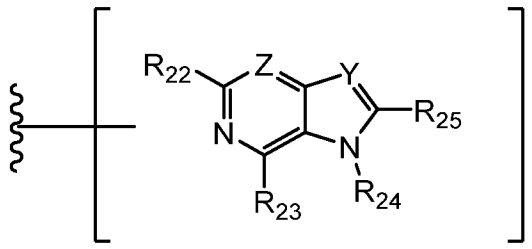
R_n включает 1-4 независимые функциональные группы или атомы;

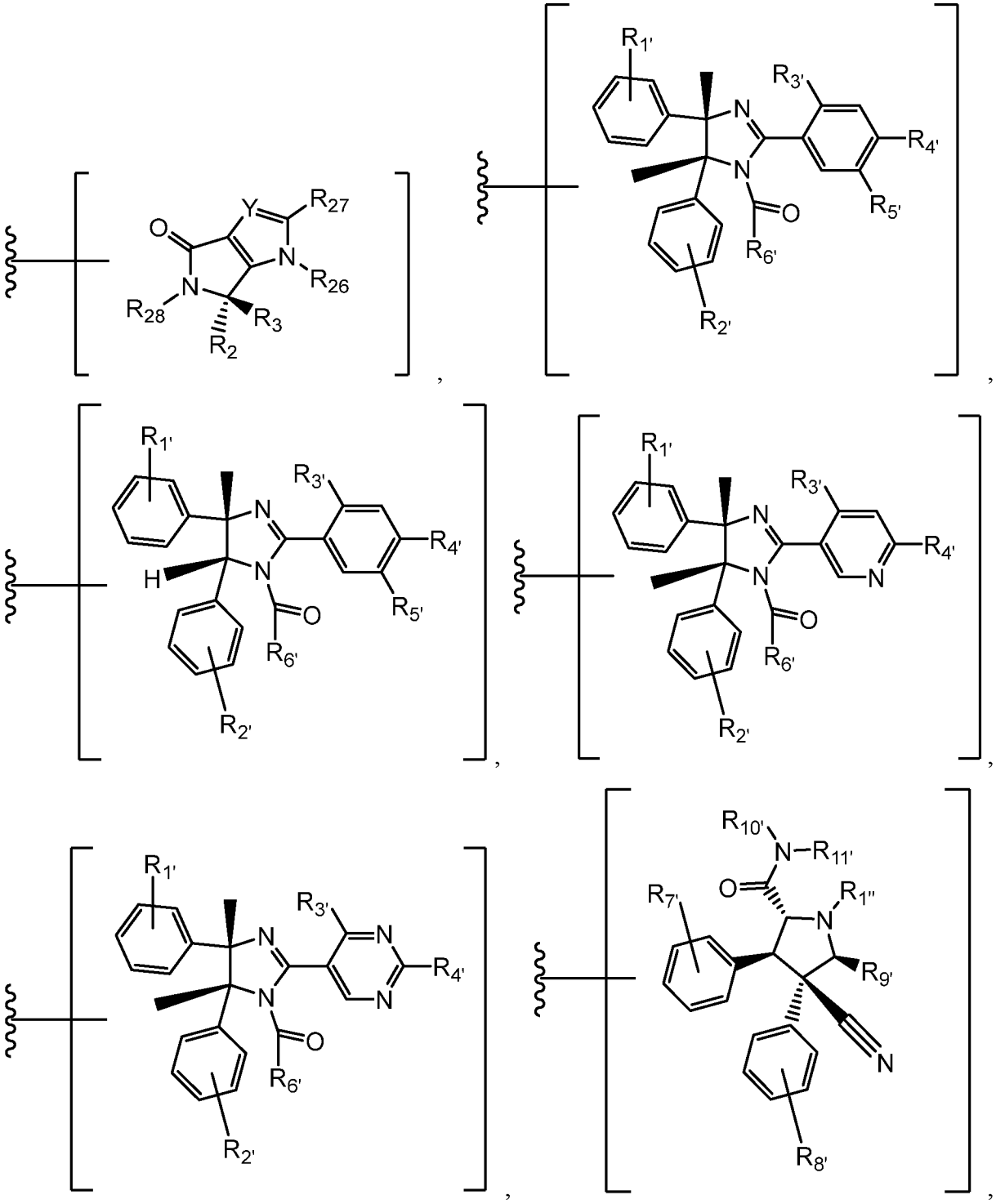
как определено и описано в WO 2016/197114 и US 2018/0147202, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

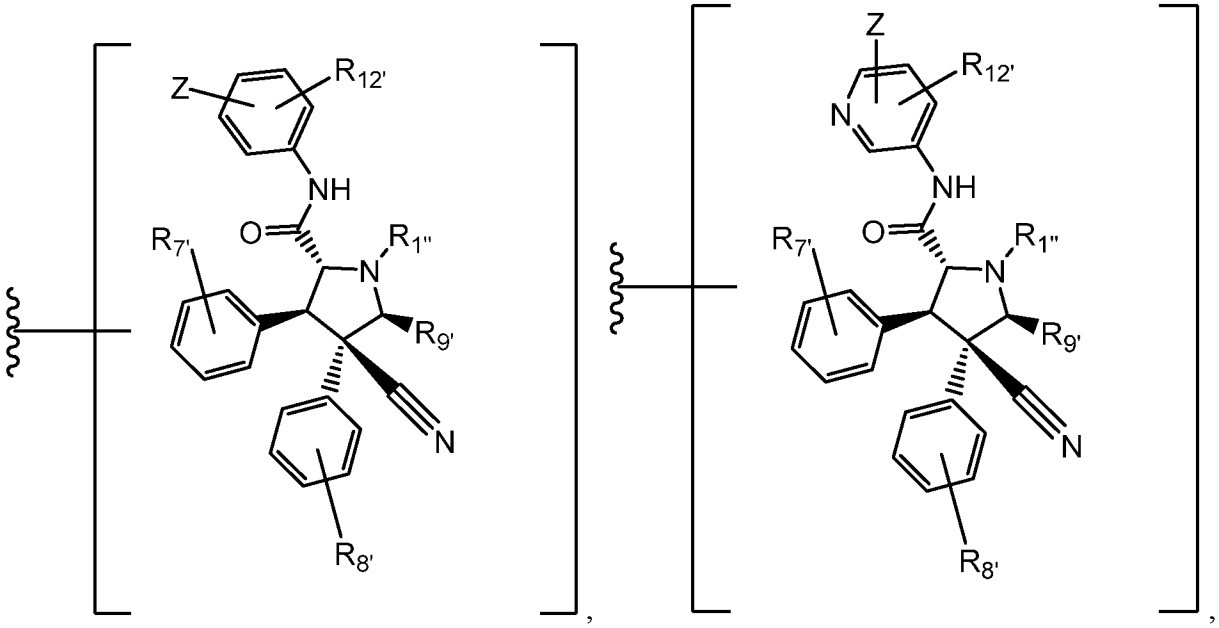
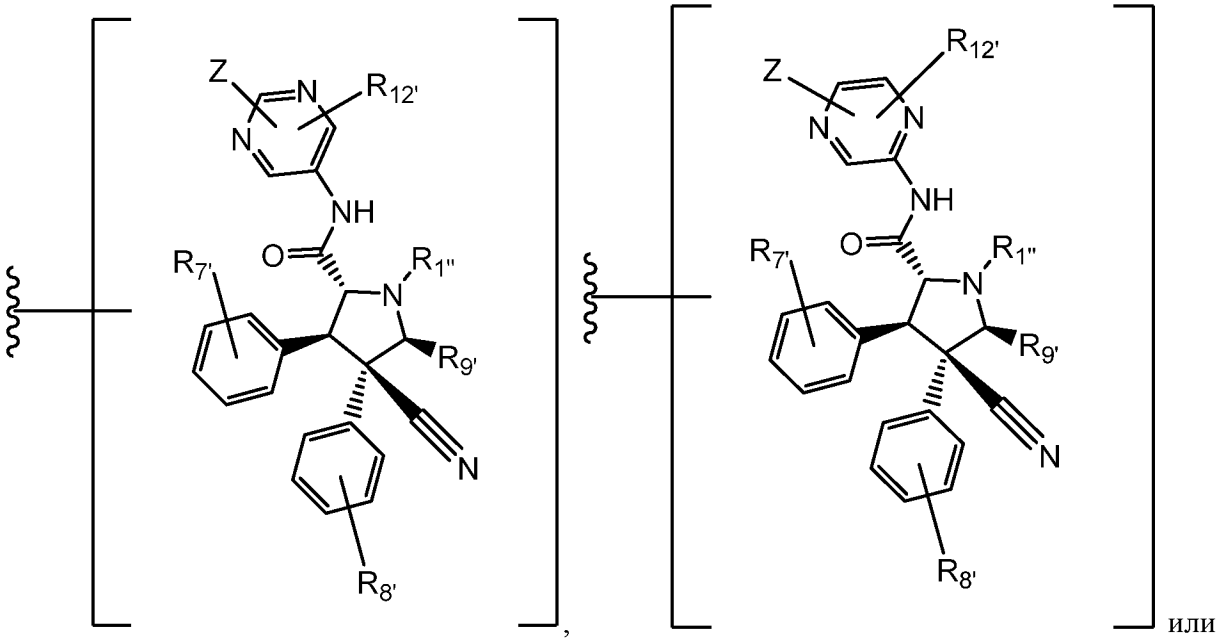
[0070] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с лигазой E3 MDM2 (то есть human double minute 2, или HDM2) фрагмент  ,

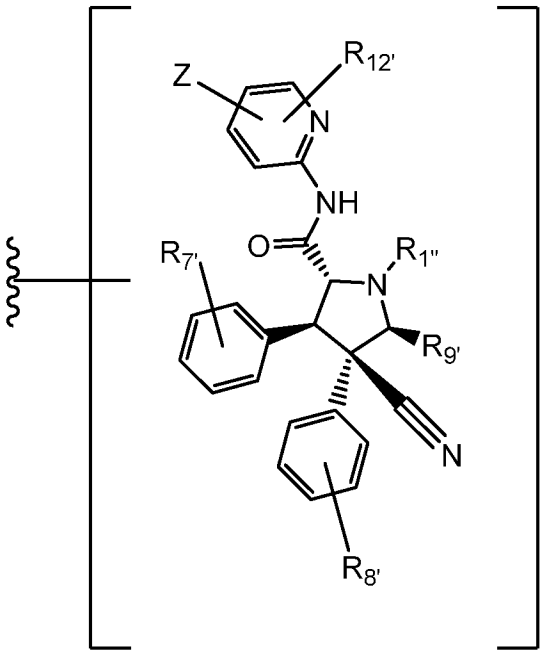
 ,  ,

 ,  ,

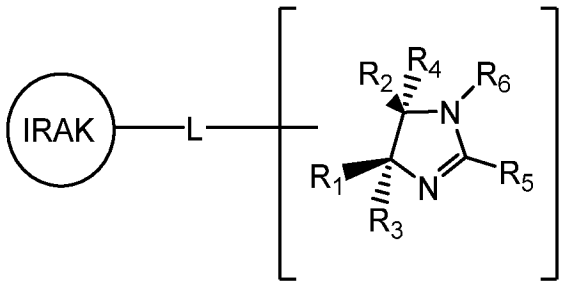
 ,  ,



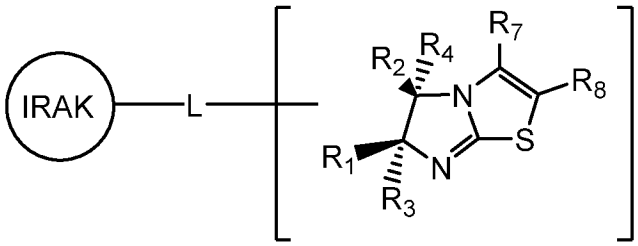


или



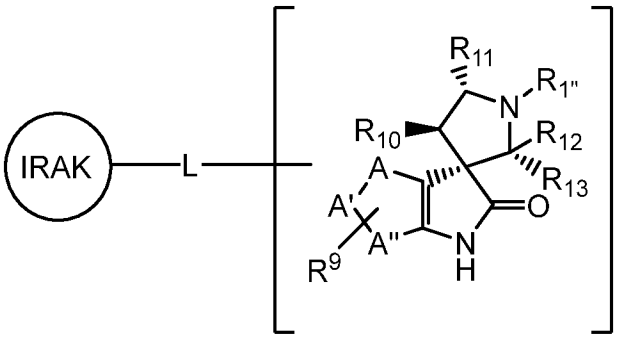
; в результате получается соединение формулы **I-i-1**, **I-i-2**, **I-i-3**, **I-i-4**, **I-i-5**, **I-i-6**, **I-i-7**, **I-i-8**, **I-i-9**, **I-i-10**, **I-i-11**, **I-i-12**, **I-i-13**, **I-i-14**, **I-i-15**, **I-i-16**, **I-i-17** или **I-i-18**, соответственно:



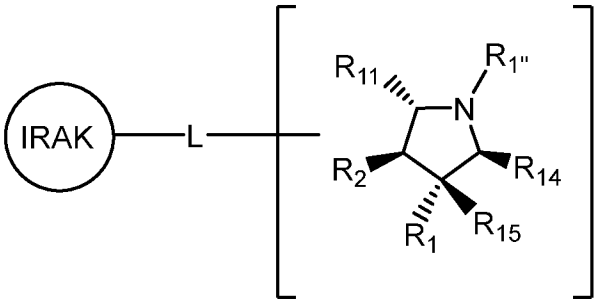
I-i-1



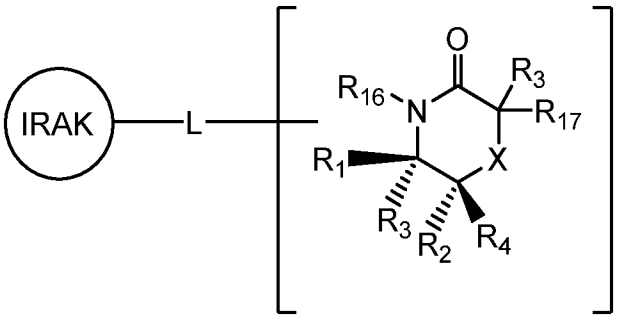
I-i-2



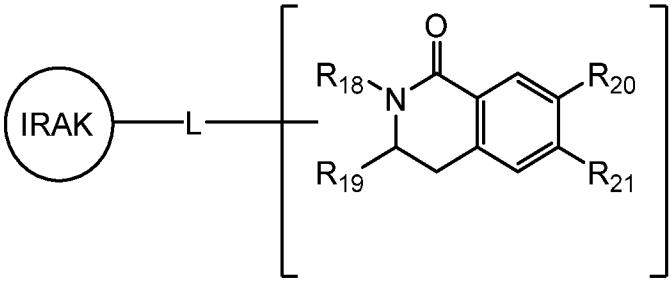
I-i-3



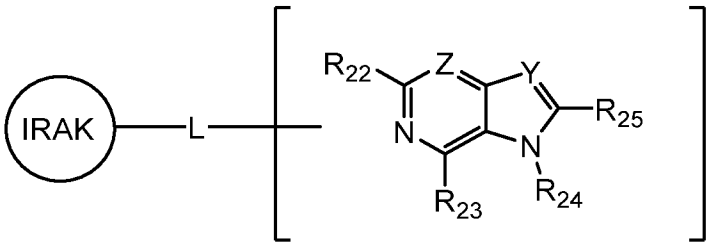
I-i-4



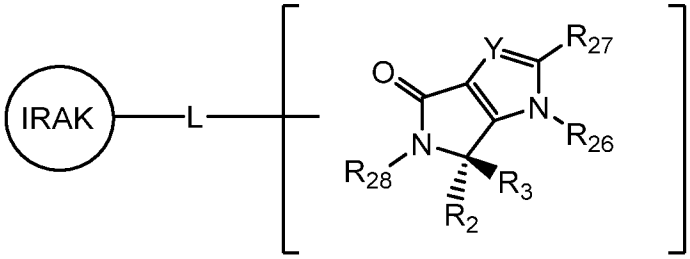
I-i-5



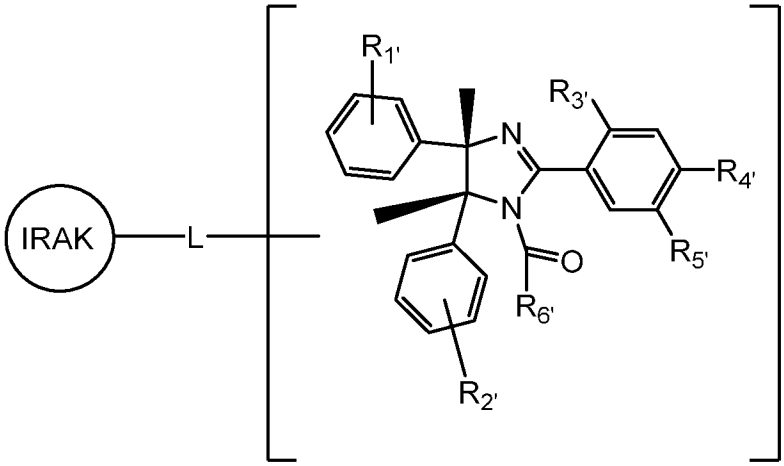
I-i-6


IRAK
L
R22
Z
Y
R25
N
N
R23
R24

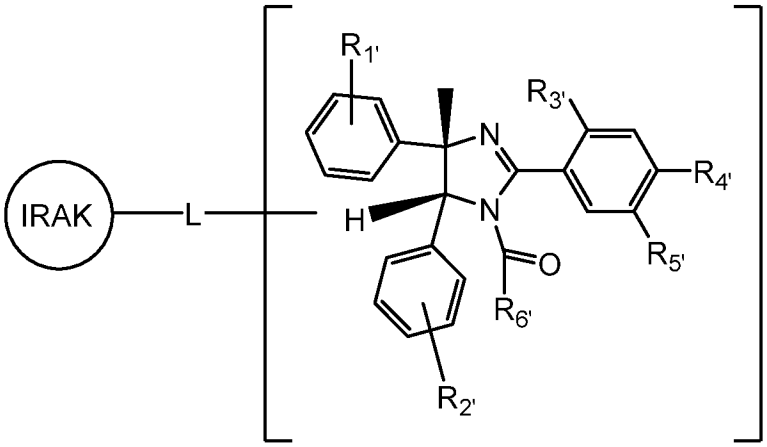
I-i-7


IRAK
L
O
Y
R27
N
R26
N
R28
R3
R2

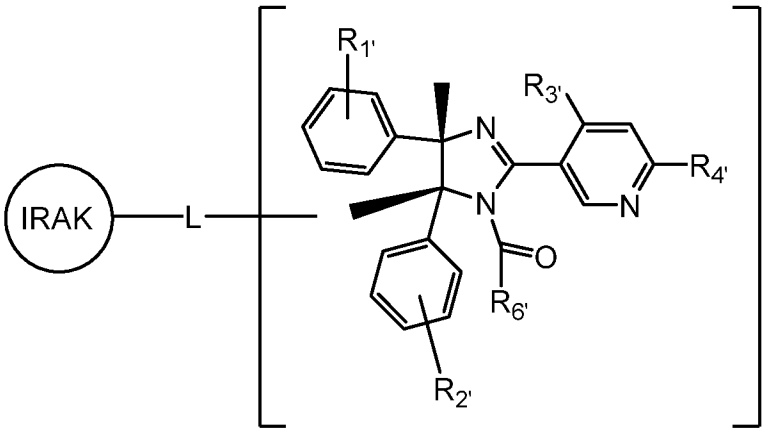
I-i-8


IRAK
L
R1'
R3'
N
R4'
N
R5'
O
R6'
R2'

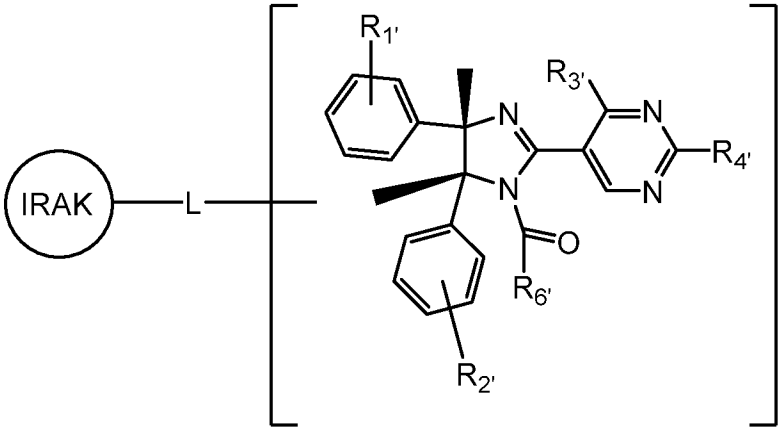
I-i-9


IRAK
L
R1'
R3'
N
R4'
H
N
R5'
O
R6'
R2'

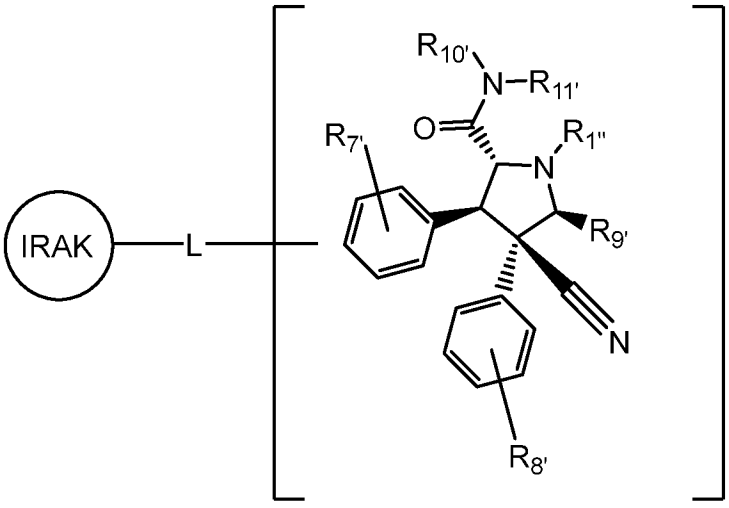
I-i-10



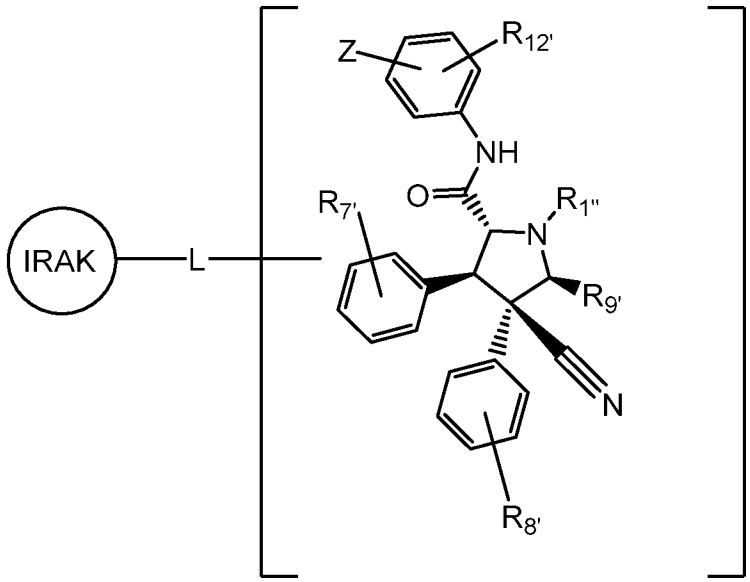
I-i-11



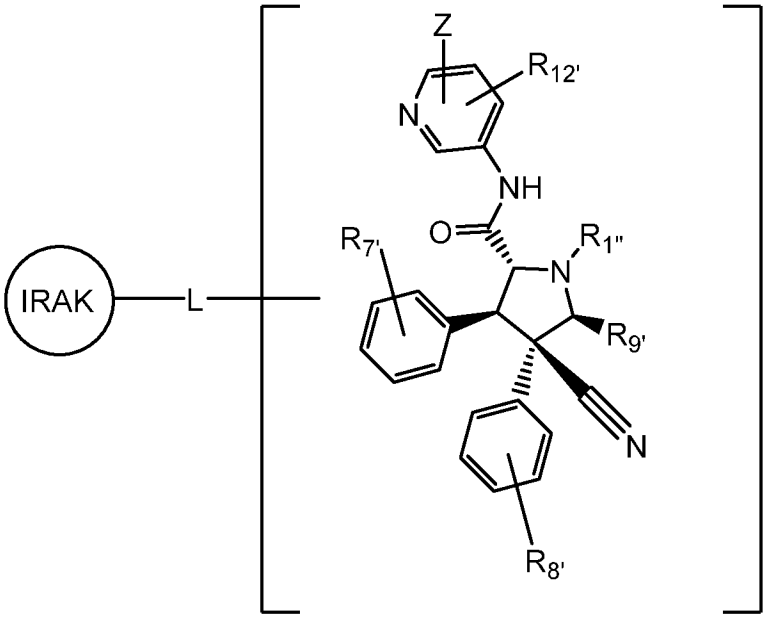
I-i-12



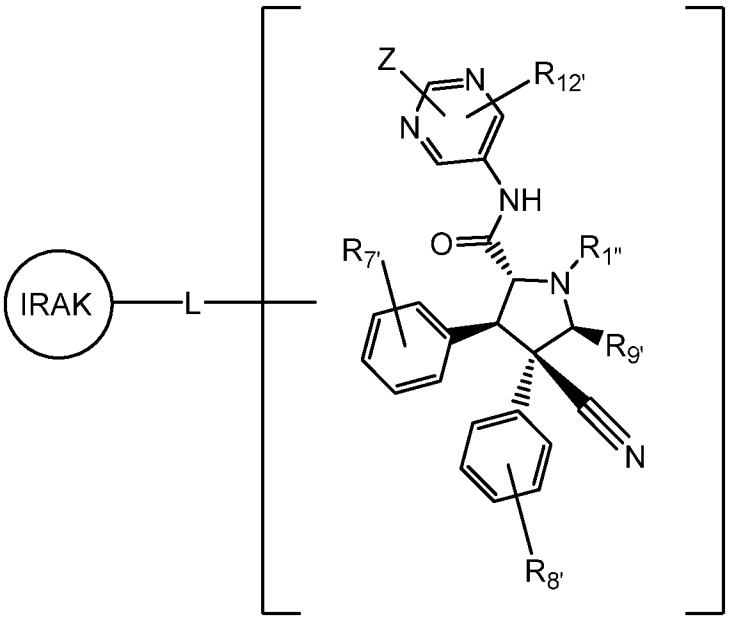
I-i-13



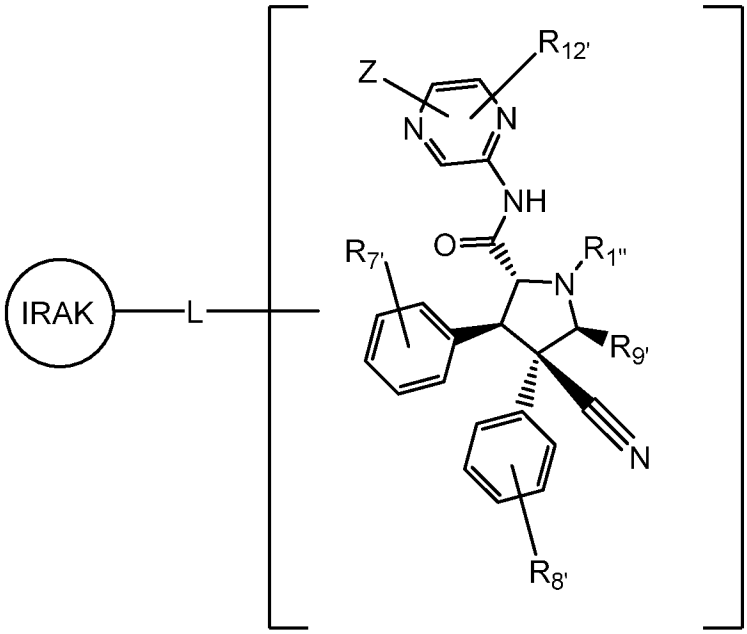
I-i-14



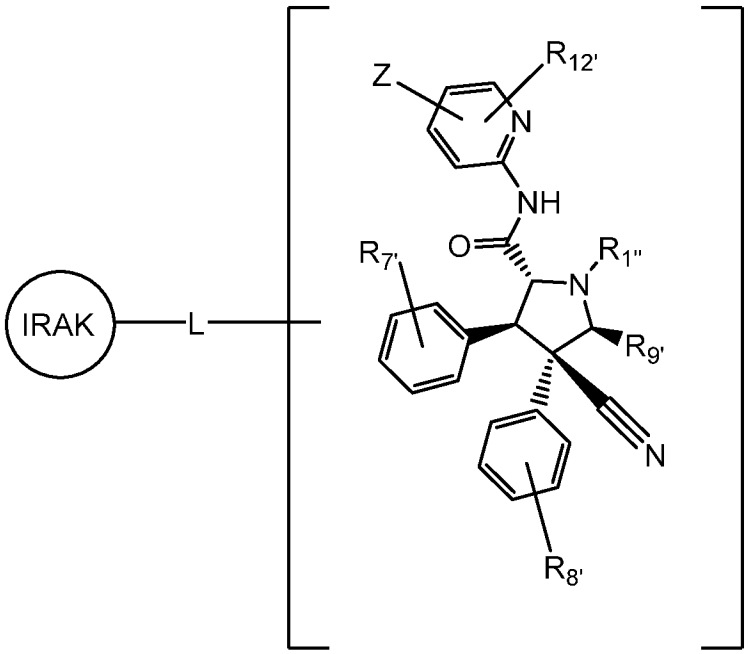
I-i-15



I-i-16



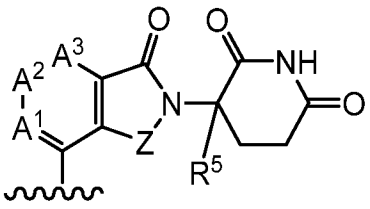
I-i-17



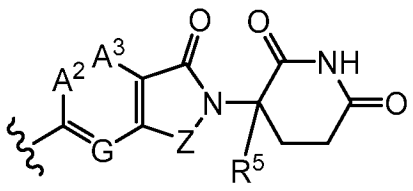
I-i-18

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, $R_{4'}$, $R_{5'}$, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$, $R_{9'}$, $R_{10'}$, $R_{11'}$, $R_{12'}$, $R_{1''}$, A, A', A'', X, Y и Z является такой, как определено и описано в WO 2017/011371 и US 2017/0008904, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

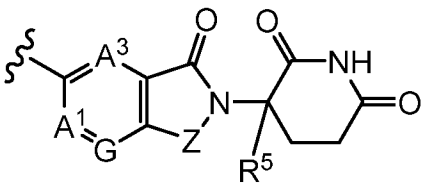
[0071] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с CRBN или убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент, выбранный из группы, состоящей из

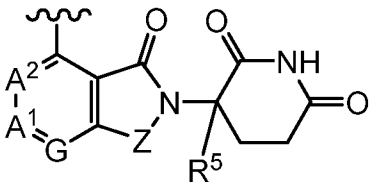


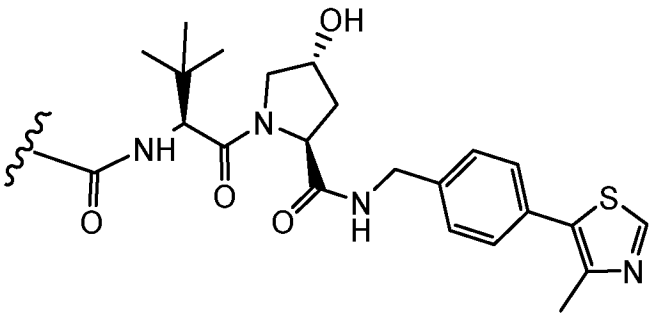
,

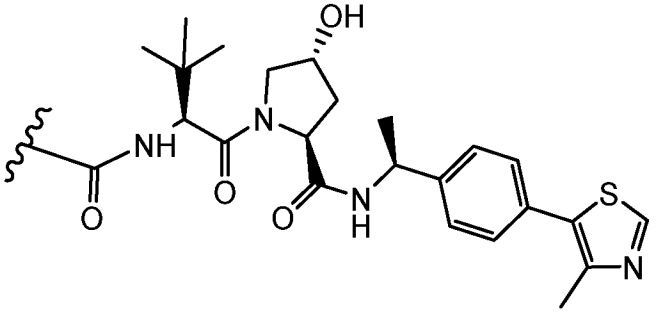


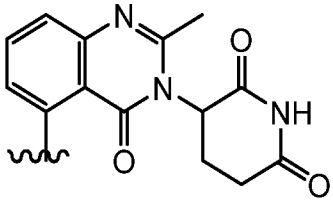
,



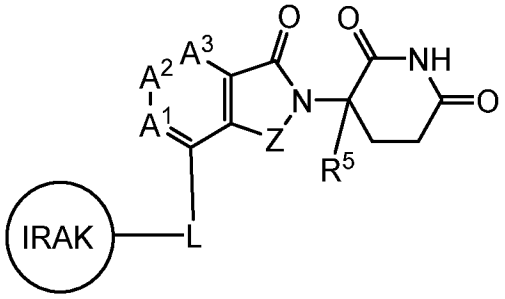
,


,


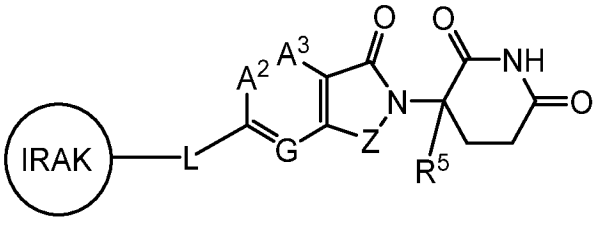
,


и


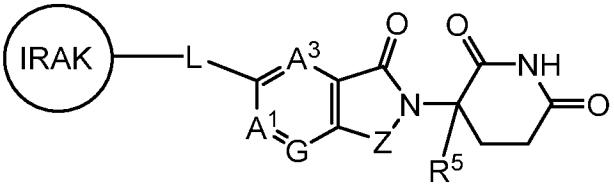
; в результате получается соединение формулы **I-j-1**, **I-j-2**, **I-j-3**, **I-j-4**, **I-j-5**, **I-j-6** или **I-j-7**, соответственно:



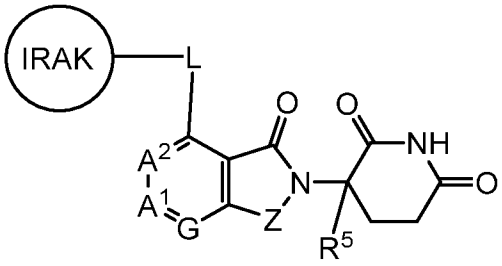
I-j-1



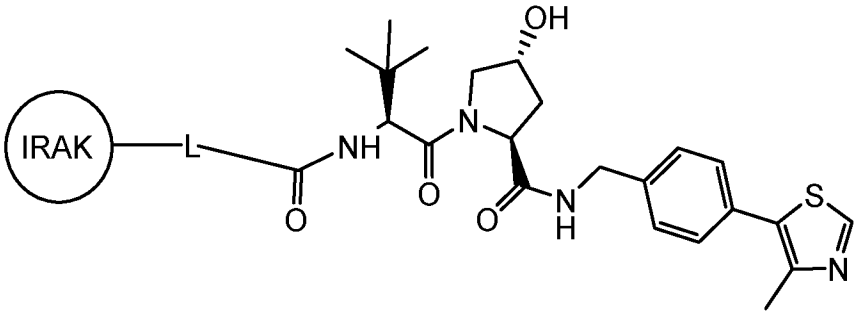
I-j-2



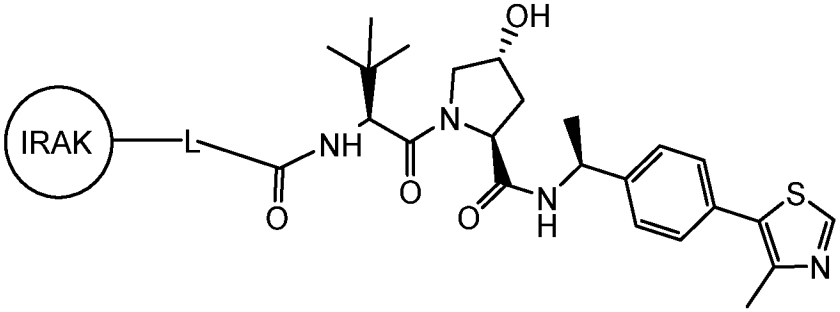
I-j-3



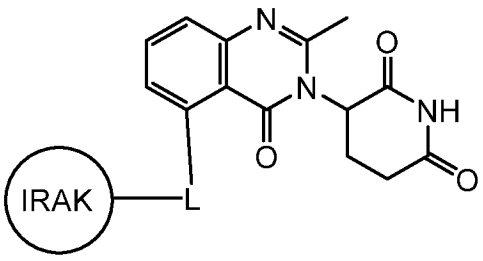
I-j-4



I-j-5



I-j-6



I-j-7

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где

A^1 выбран из группы, состоящей из -C(R^{16a})= и -N=;

A^2 выбран из группы, состоящей из -C(R^{16b})= и -N=;

A^3 выбран из группы, состоящей из -C(R^{16c})= и -N=;

G выбран из группы, состоящей из -C(R^{16d})= и -N=;

Z выбран из группы, состоящей из $-CH_2$ и -C(=O)-;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и фтора;

R^{16a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкила;

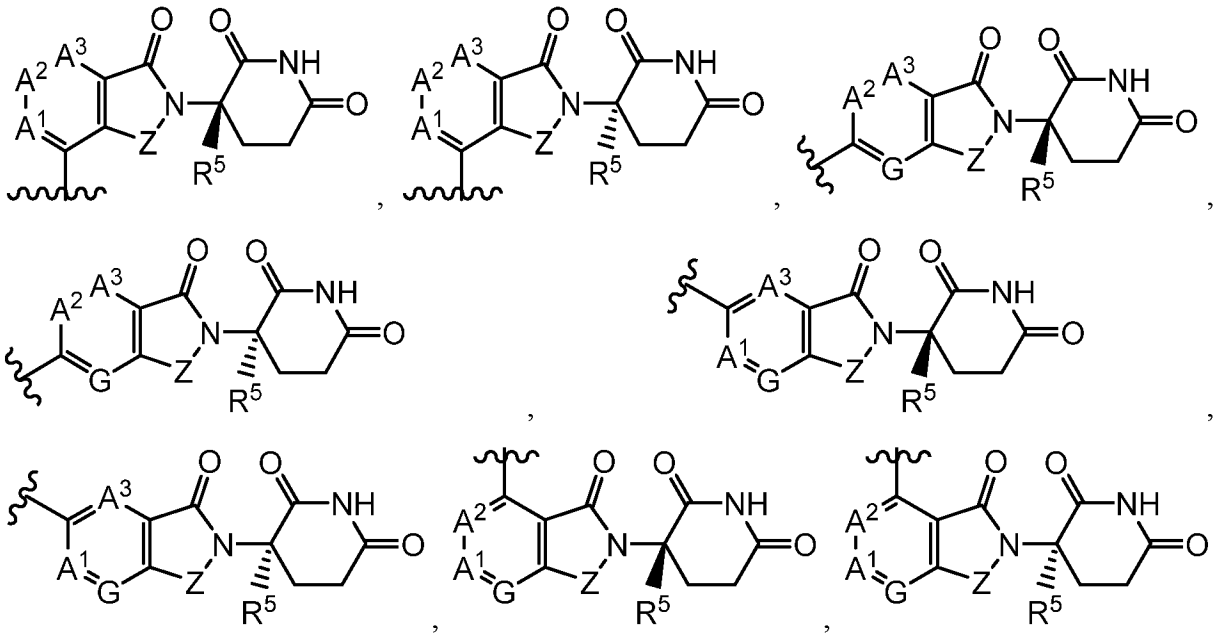
R^{16b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкил;

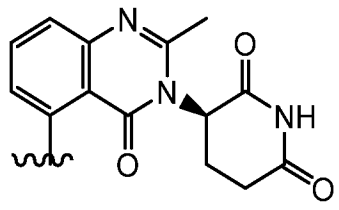
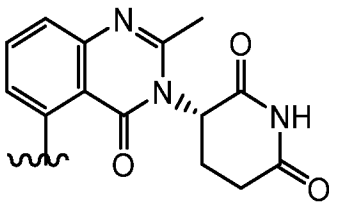
R^{16c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкила; и

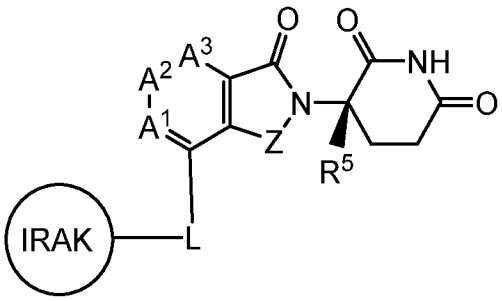
R^{16d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкила;

как определено и описано в WO 2017/176958, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

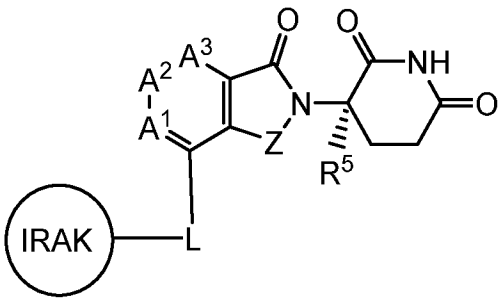
[0072] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с CRBN или убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент, выбранный из группы, состоящей из



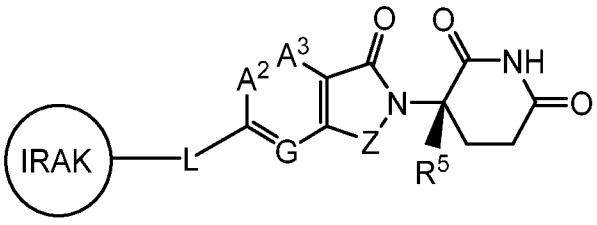


; в результате получается соединение формулы **I-j′-1**, **I-j″-1**, **I-j′-2**, **I-j″-2**, **I-j′-3**, **I-j″-3**, **I-j′-4**, **I-j″-4**, **I-j′-7** или **I-j″-7**, соответственно:



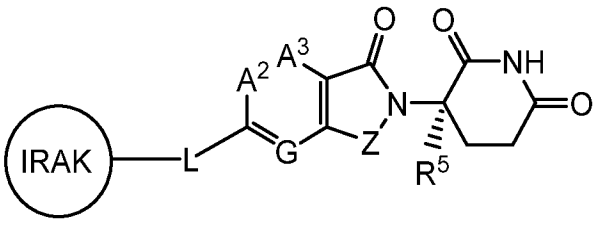
I-j′-1



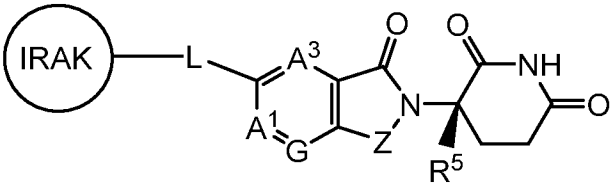
I-j″-1



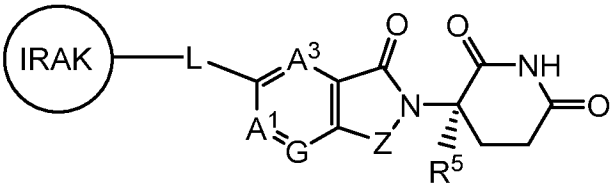
I-j′-2



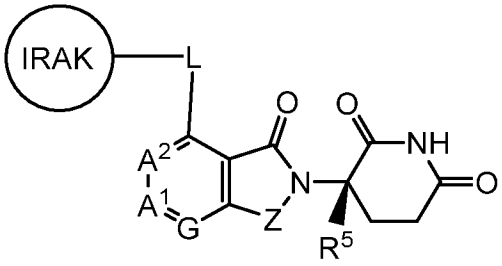
I-j″-2



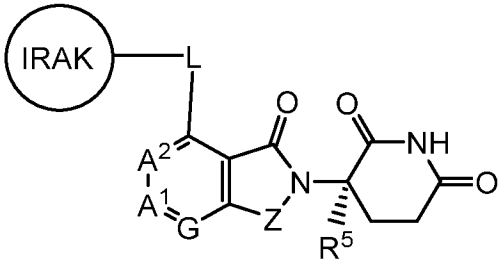
I-j′-3



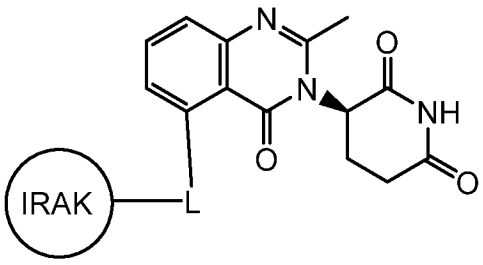
I-j″-3



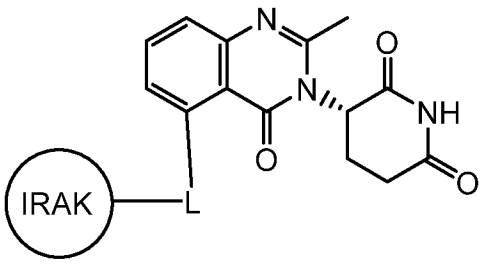
I-j′-4



I-j″-4

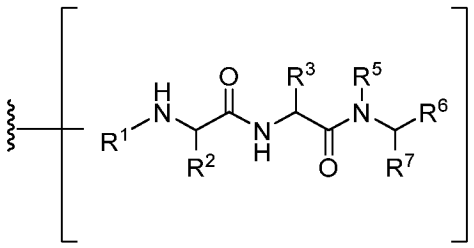
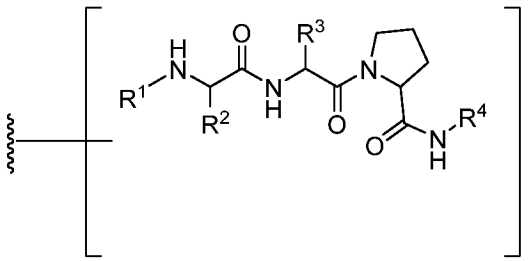
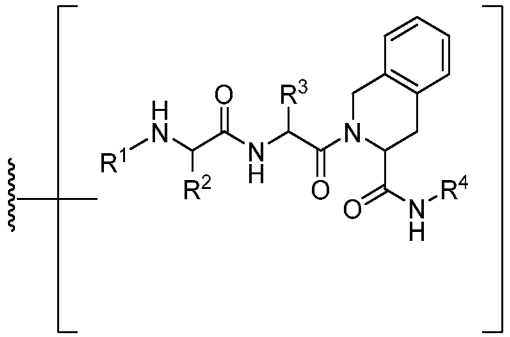
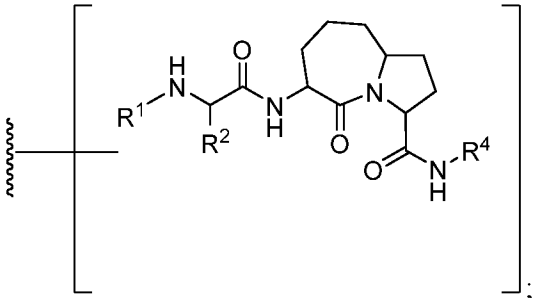


I-j′-7

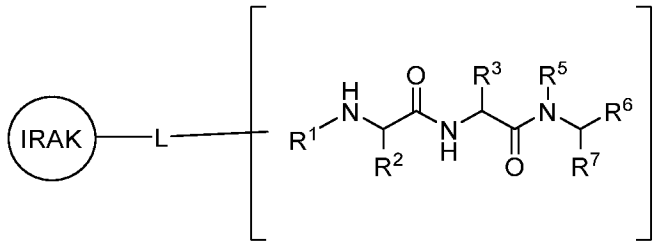


I-j″-7

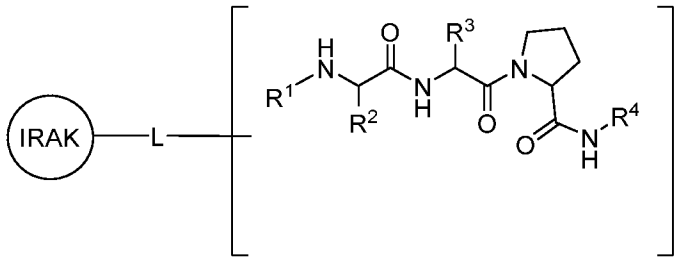
или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных A^1, A^2, A^3, R^5, G и Z является такой, как определено и описано в WO 2017/176958, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0073] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 IAP фрагмент  ,  ,  или  ; в результате получается соединение формулы **I-k-**

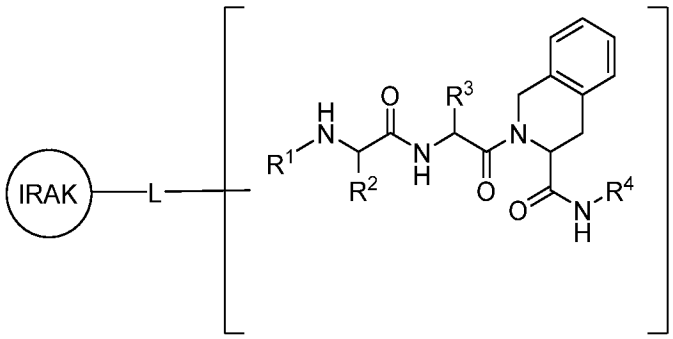
1, **I-k-2**, **I-k-3** или **I-k-4**, соответственно:



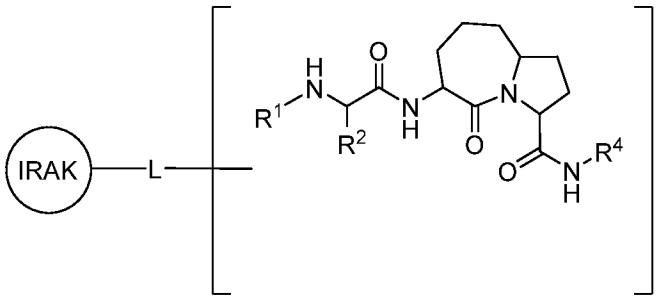
I-k-1



I-k-2



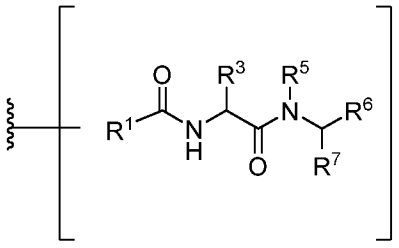
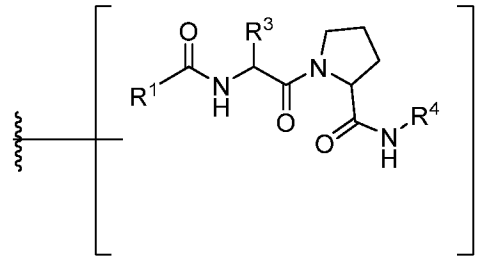
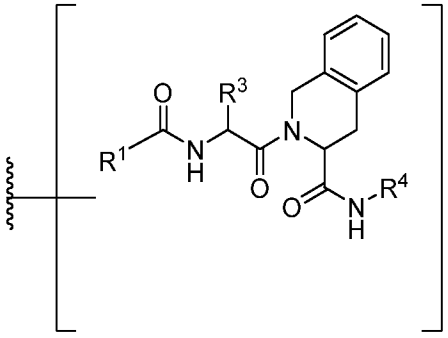
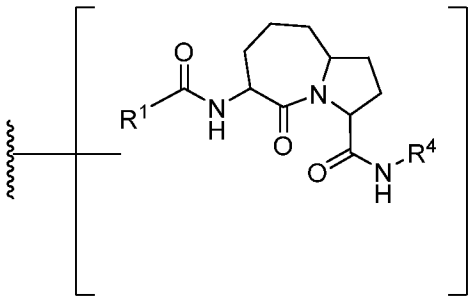
I-k-3

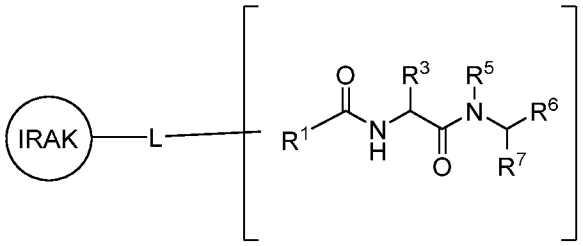


I-k-4

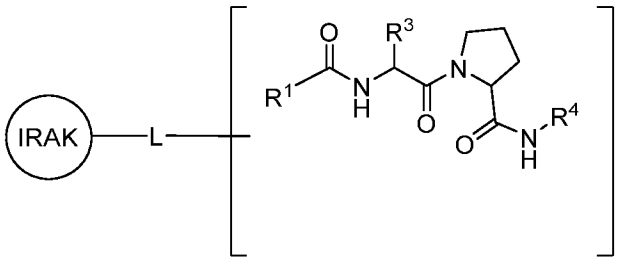
или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 является такой, как определено и описано в WO

2017/011590 и US 2017/0037004, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

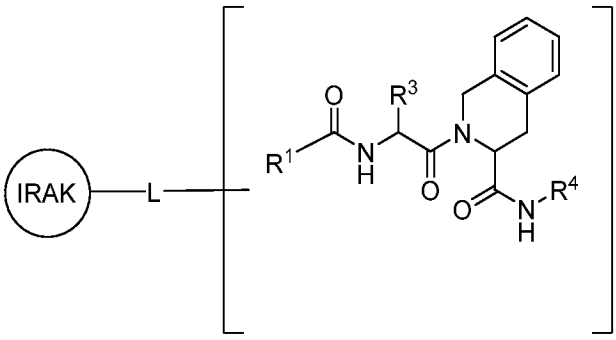
[0074] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 IAP фрагмент  ,  ,  или  ; в результате получается соединение формулы **I-k'-1**, **I-k'-2**, **I-k'-3** или **I-k'-4**, соответственно:



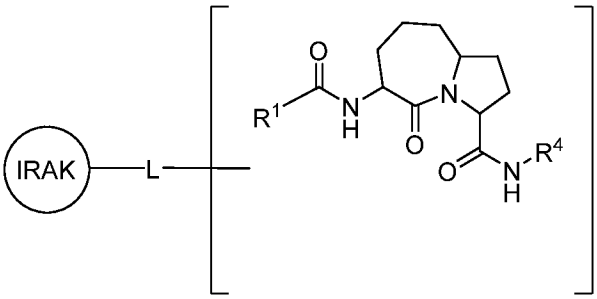
I-k'-1



I-k'-2

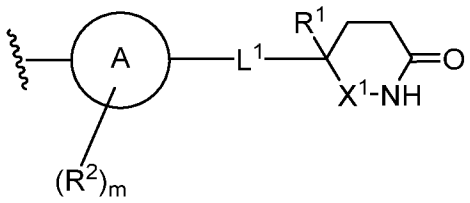


I-k'-3

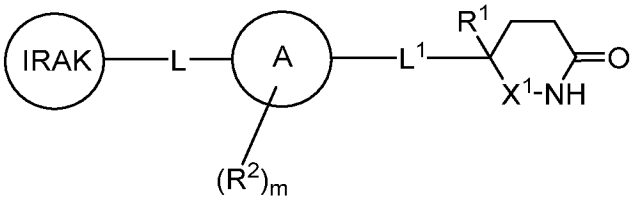


I-k'-4

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 является такой, как определено и описано в WO 2017/011590 и US 2017/0037004, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

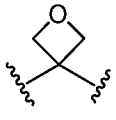
[0075] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ;

в результате получается соединение формулы **I-l**:



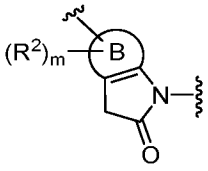
I-l

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в настоящем документе, и где:

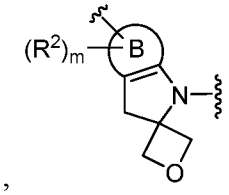
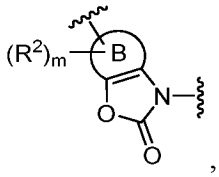
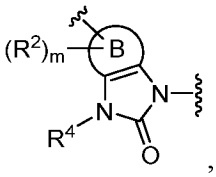
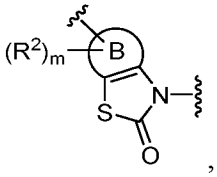
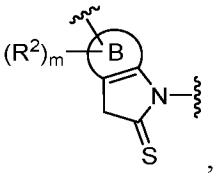
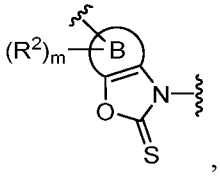
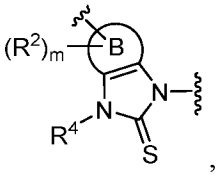
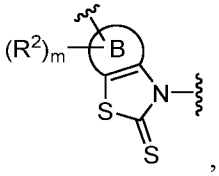
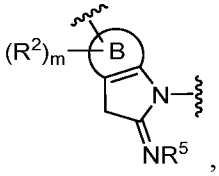
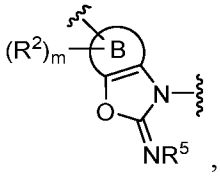
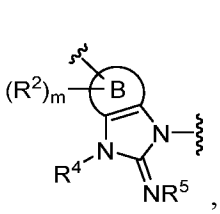
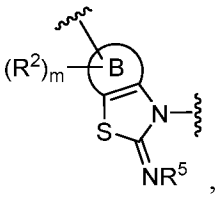
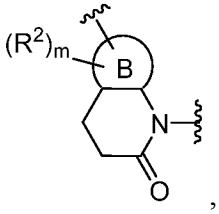
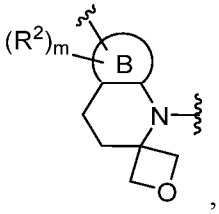
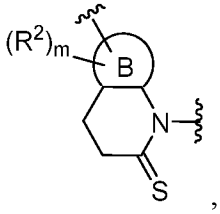
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

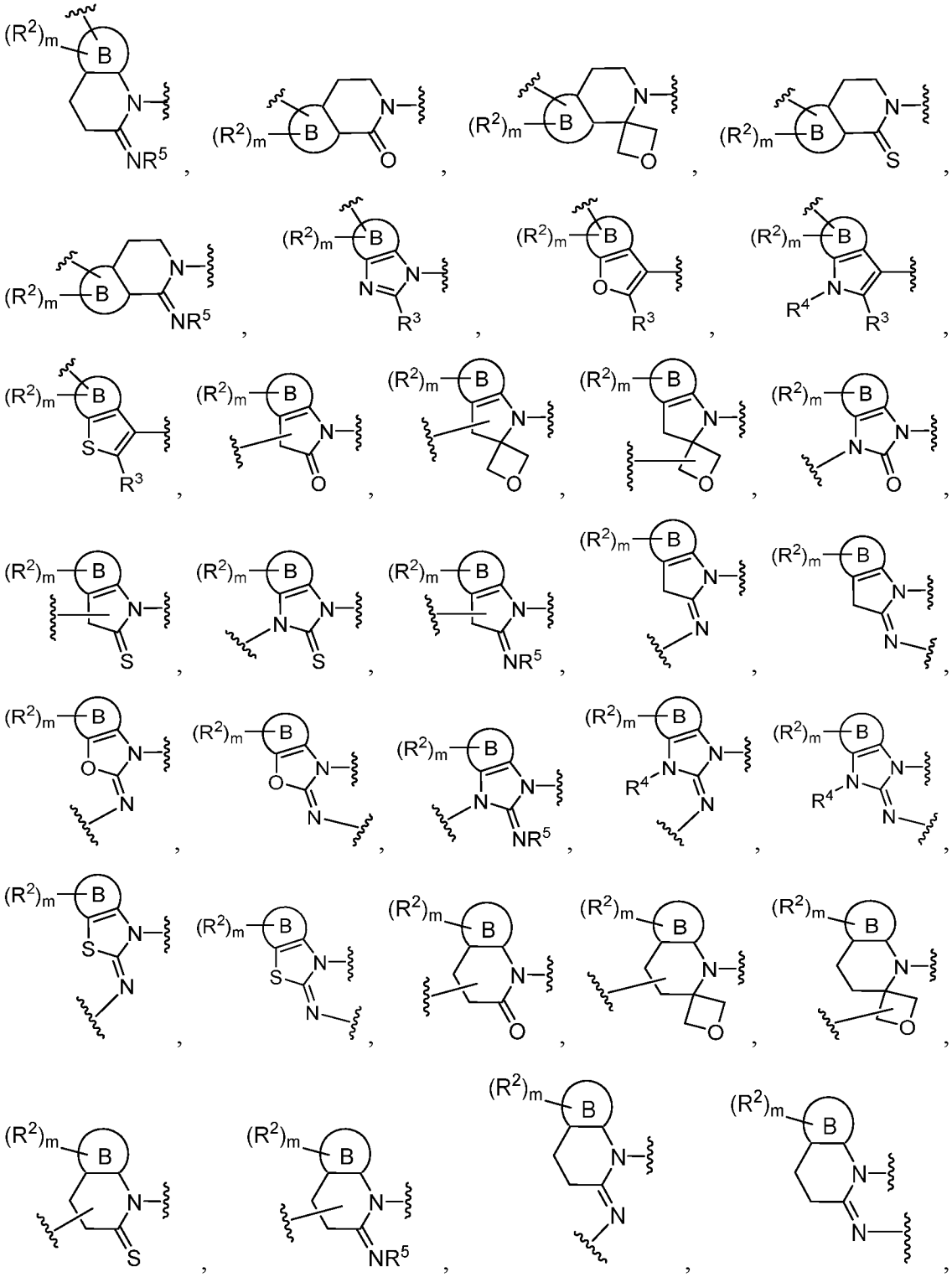
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

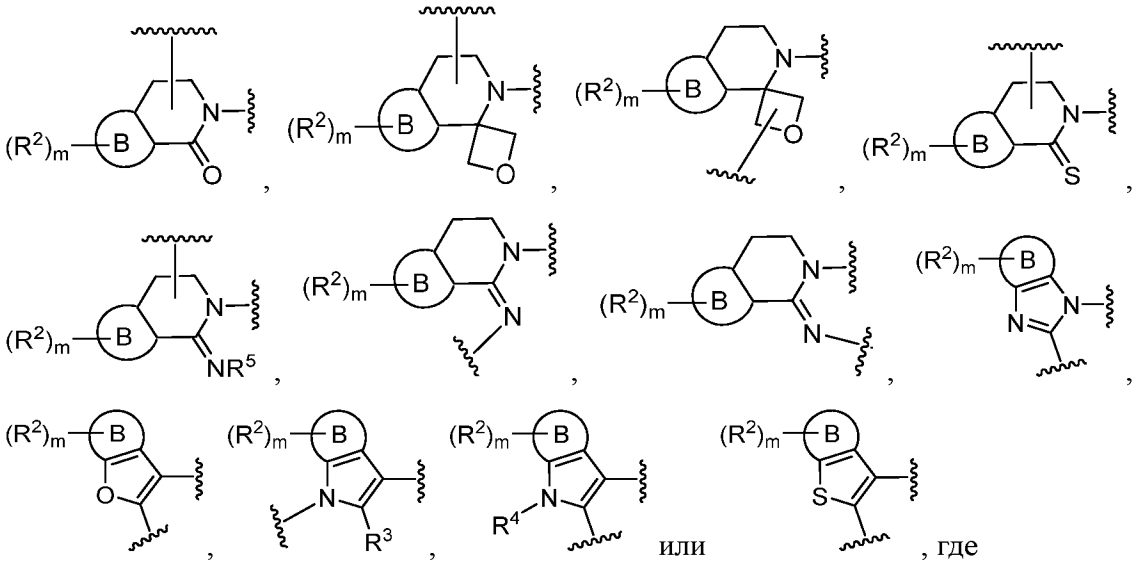
каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;



кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 .





или , где

кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

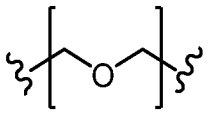
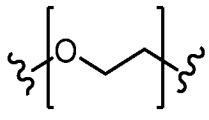
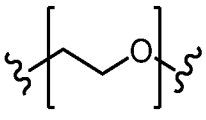
R^3 выбран из водорода, галогена, –OR, $–N(R)_2$ или –SR;

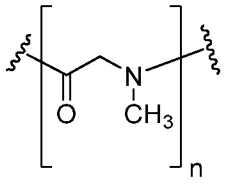
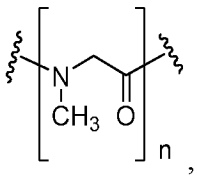
каждый R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -

OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,

 или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

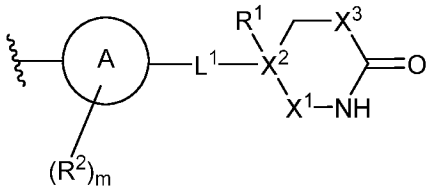
каждый из n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с

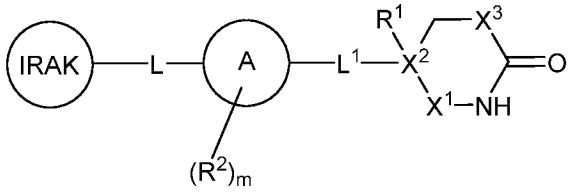
находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0076] Когда место присоединения $-(R^2)_n$ изображено на кольце B, предполагается, и среднему специалисту в данной области техники будет очевидно, что место присоединения $-(R^2)_n$ может находиться на кольце A и также может находиться на любом доступном атоме углерода или азота на кольце A, включая кольцо, с которым конденсировано кольцо B. Когда $-R^2$ присоединен к атому азота, связанному с R^4 или R^5, R^4 или R^5 отсутствует, и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5. Когда $-R^2$ присоединен к атому углерода, связанному с R^3, R^3 отсутствует, и $-R^2$ занимает место группы R^3.

[0077] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

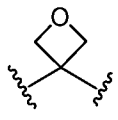
;

в результате получается соединение формулы **I-l′**:



I-l′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в настоящем документе, и где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или 

;

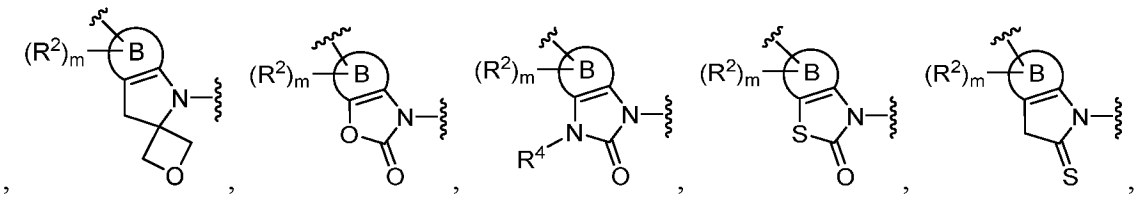
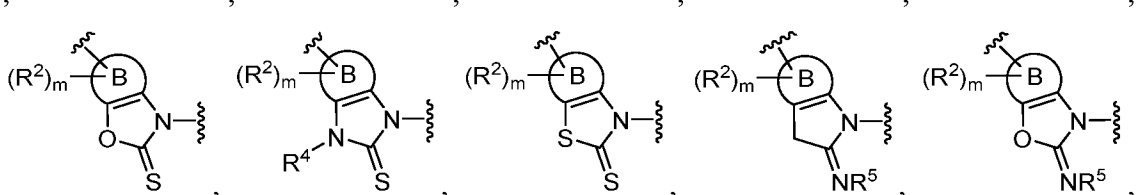
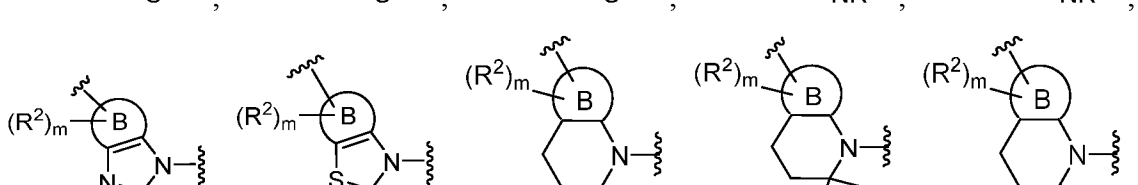
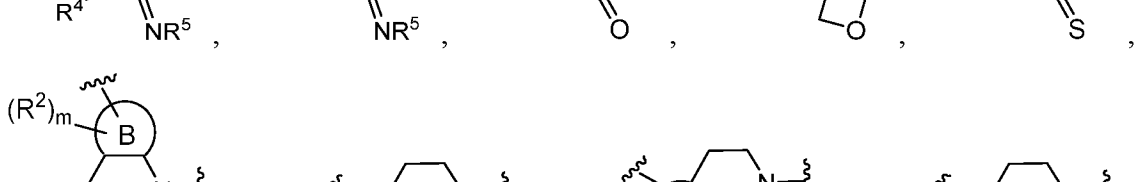
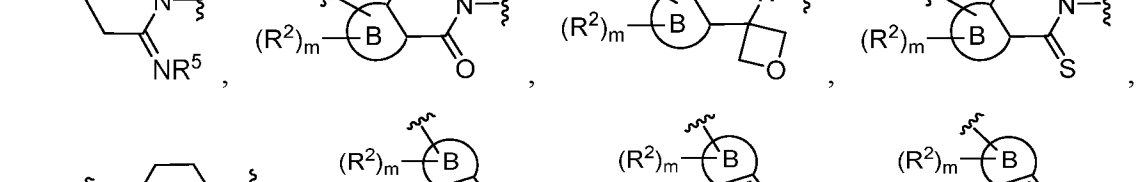
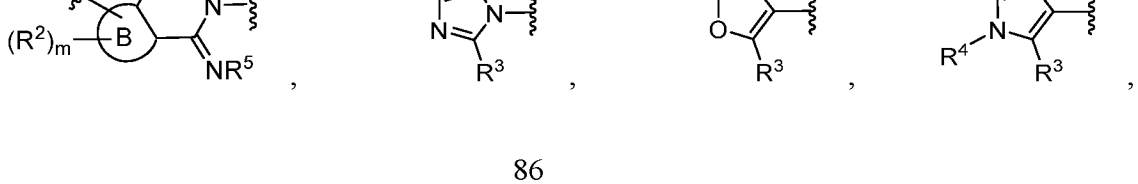
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

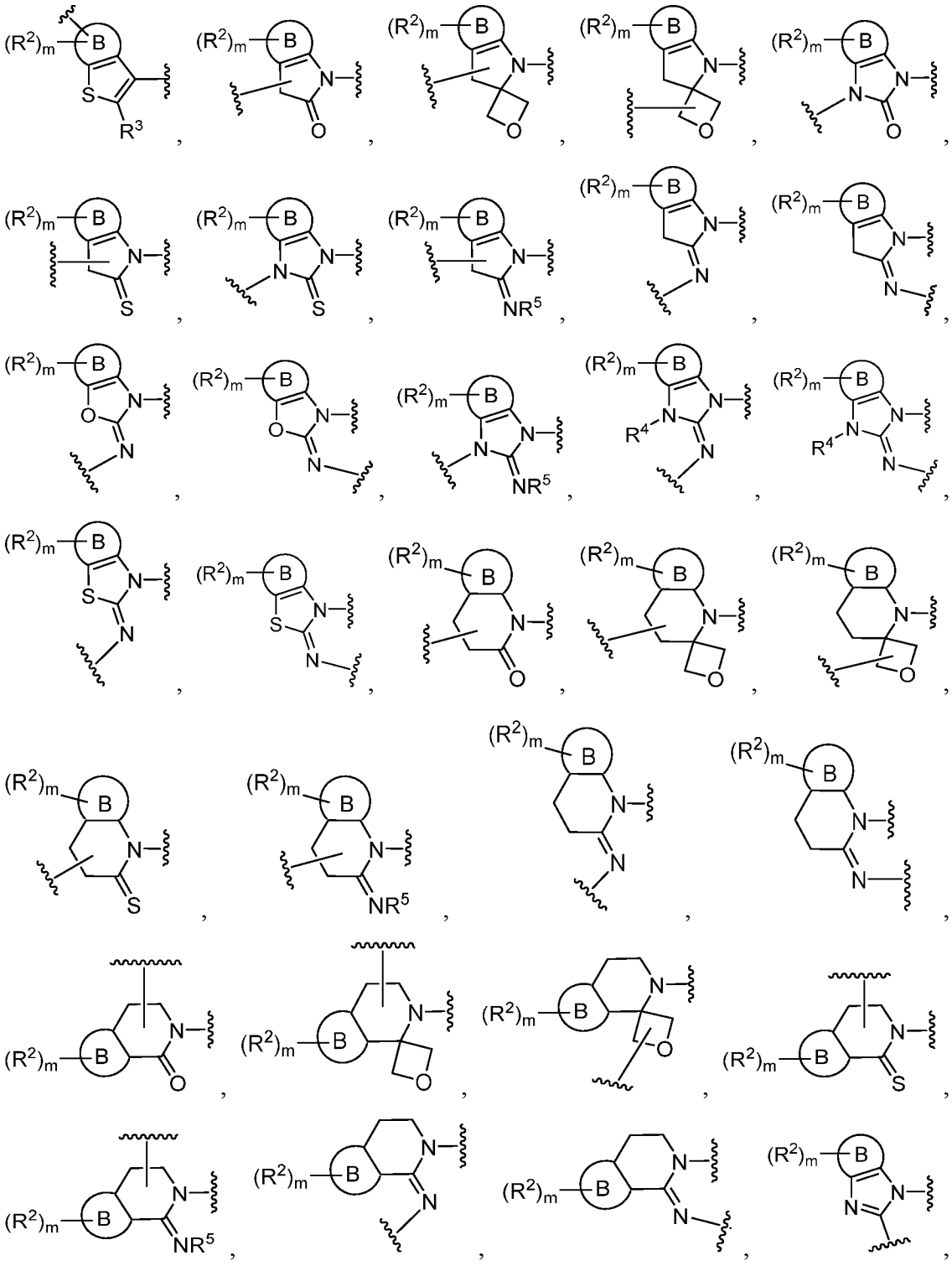
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $-CH_2-$ или $-Si(R_2)-$;

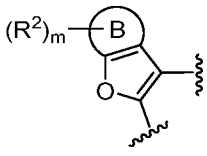
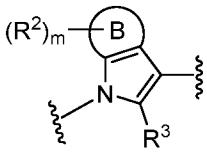
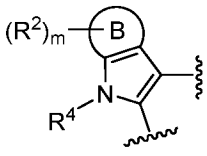
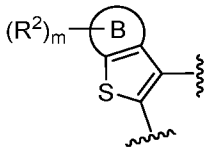
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из






или

, где

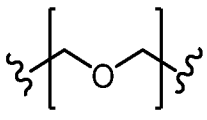
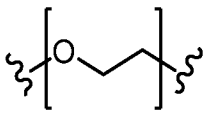
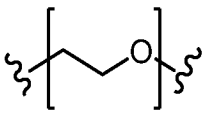
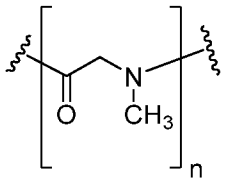
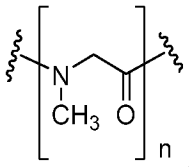
кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, –OR, $–N(R)_2$ или –SR;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,



,

или

, где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

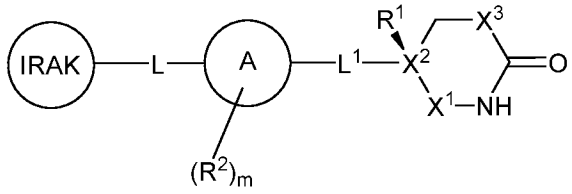
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

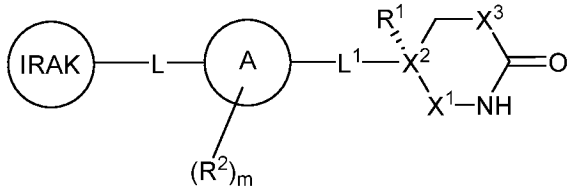
[0078] Если место присоединения $-(R^2)_n$ изображено на кольце B, предполагается, и среднему специалисту в данной области техники будет очевидно, что место присоединения $-(R^2)_n$ может находиться на кольце A и также может находиться на любом доступном атоме

углерода или азота на кольце A, включая кольцо, с которым конденсировано кольцо B. Когда $-R^2$ присоединен к атому азота, связанному с R^4 или R^5, R^4 или R^5 отсутствует, и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5. Когда $-R^2$ присоединен к атому углерода, связанному с R^3, R^3 отсутствует, и $-R^2$ занимает место группы R^3.

[0079] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-l′** представлено в виде соединения формулы **I-l″** или формулы **I-l‴**:



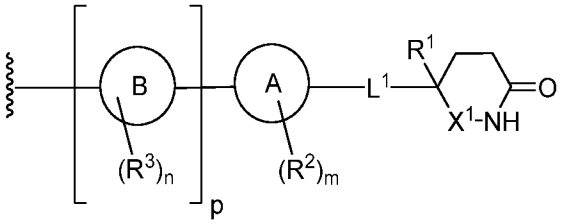
I-l″



I-l‴

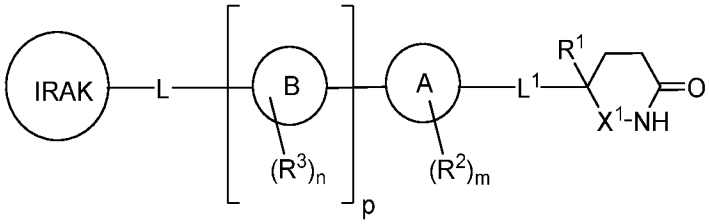
или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, L, L^1, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

[0080] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

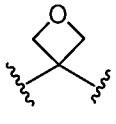
;

в результате получается соединение формулы **I-m**:



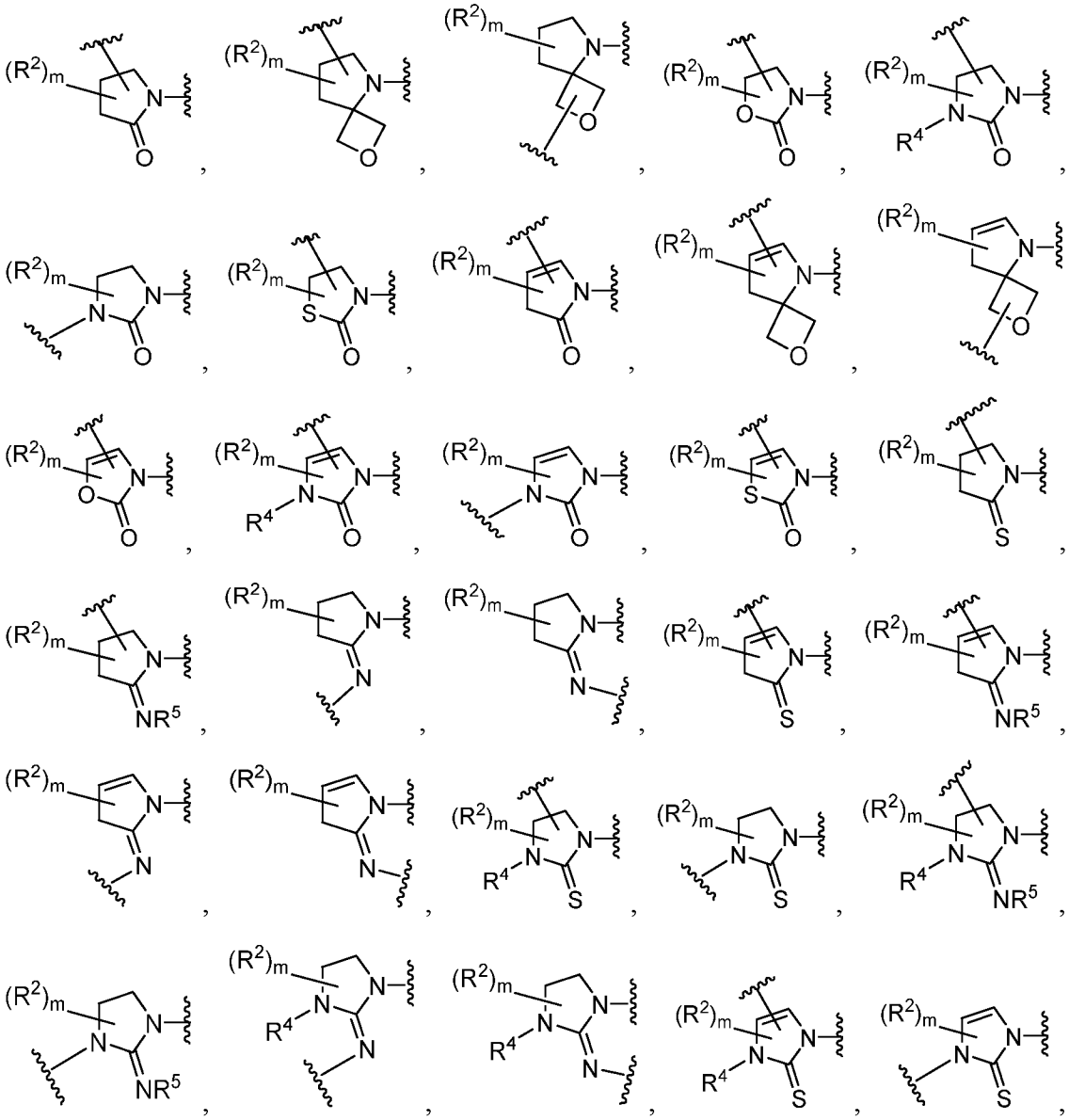
I-m

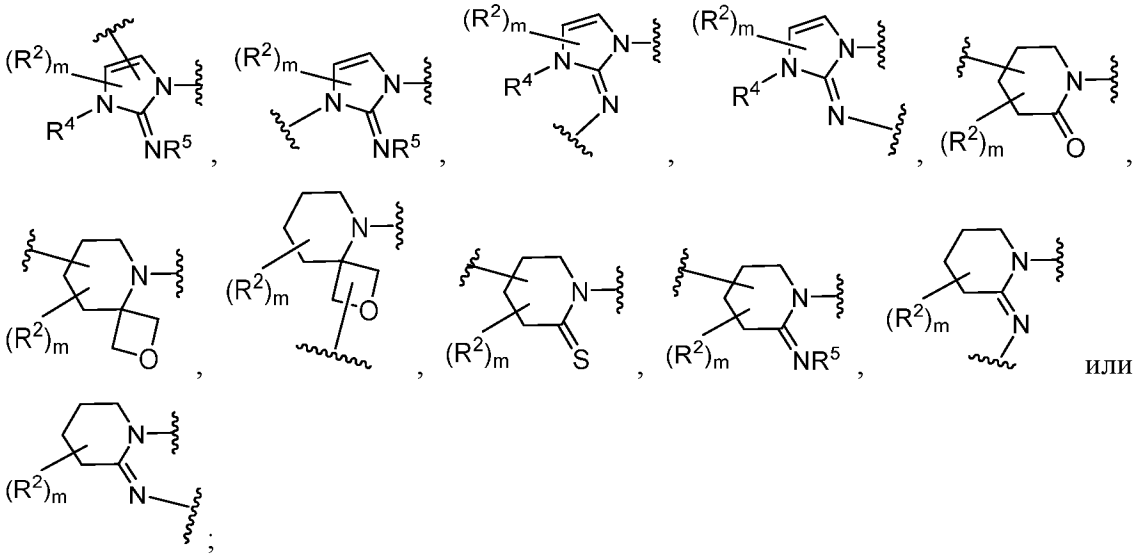
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из





каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

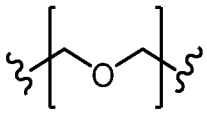
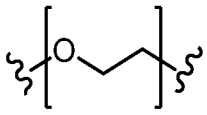
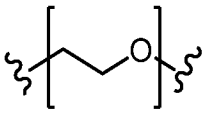
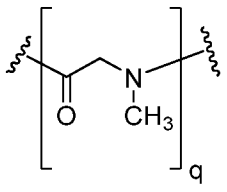
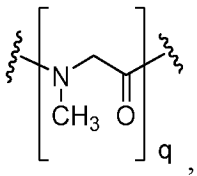
кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

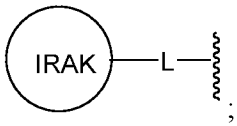
L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -

C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

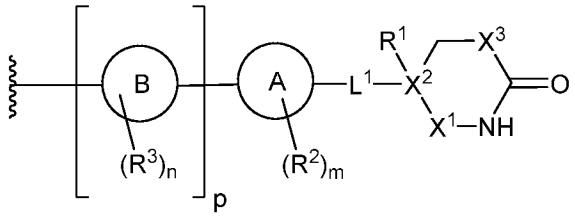
p равен 0 или 1, при этом, когда p равен 0, связь, соединяющая кольцо A и кольцо B, присоединена к  ;

каждый из q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

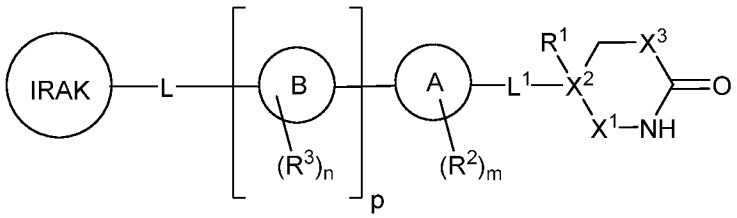
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу,

выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0081] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ;

в результате получается соединение формулы **I-m′**:



I-m′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

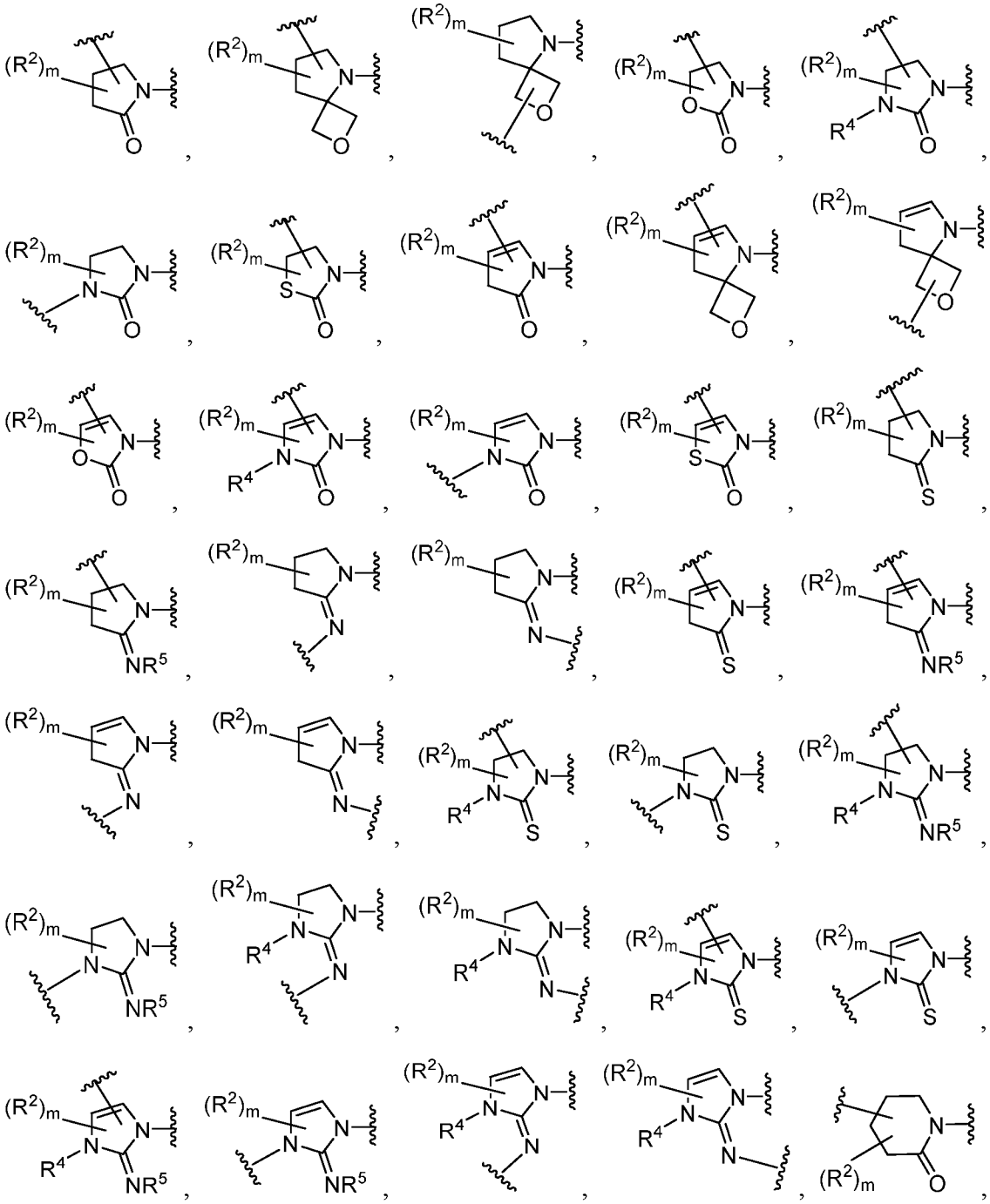
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

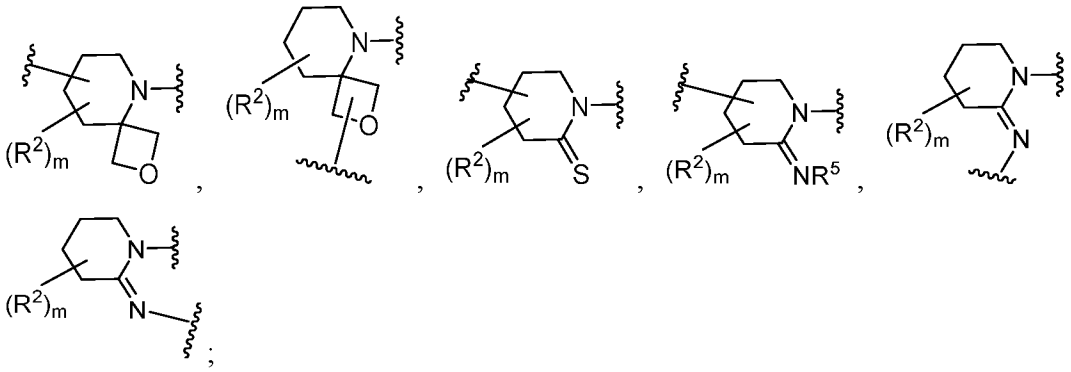
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из





каждый R^2 независимо представляет собой водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

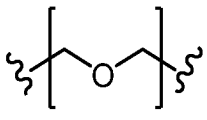
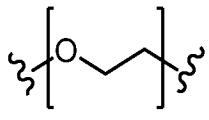
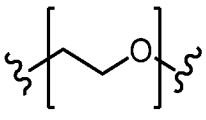
кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

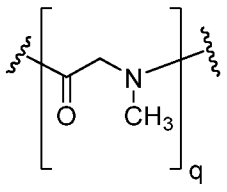
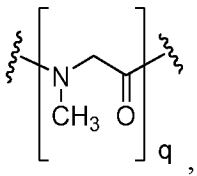
каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или $-CN$;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -

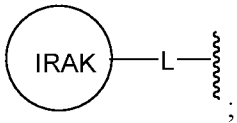
OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,

 или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1, при этом, когда p равен 0, связь, соединяющая кольцо A и кольцо B, присоединена к  ;

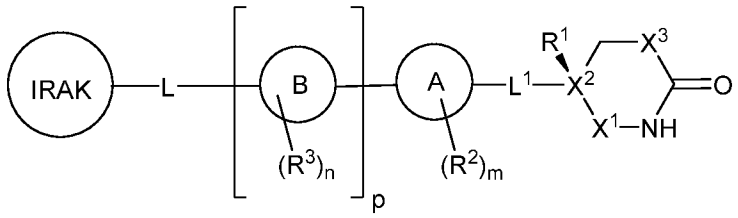
каждый из q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или

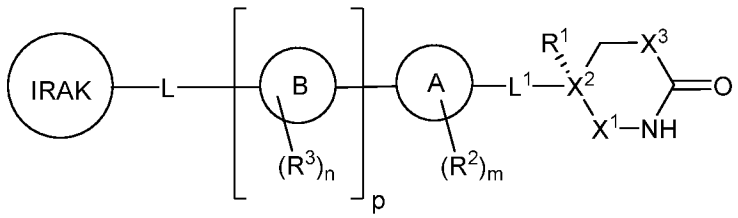
частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0082] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-m′** представлено в виде соединения формулы **I-m″** или формулы **I-m‴**:



I-m″

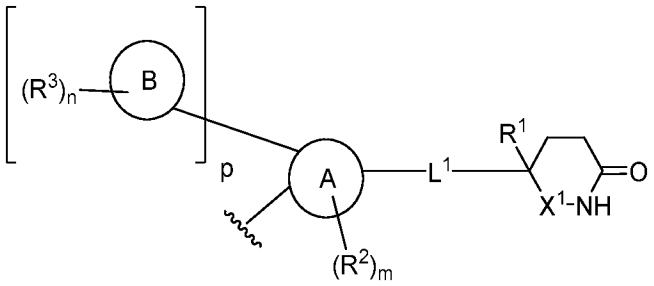


I-m‴

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

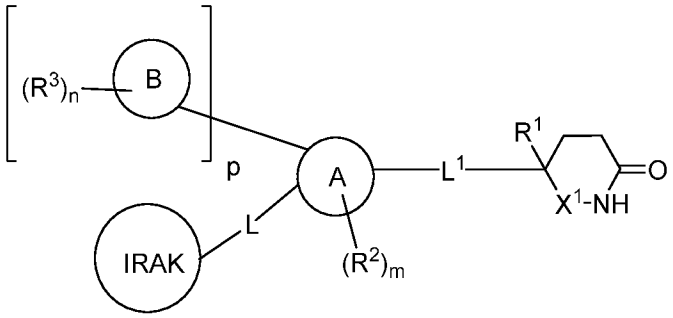
каждый из IRAK, кольца A, кольца B, L, L^1, R^1, R^2, R^3, X^1, p и m является таким, как определено выше.

[0083] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой



E3 (цереблоном) фрагмент ;

в результате получается соединение формулы **I-n**:



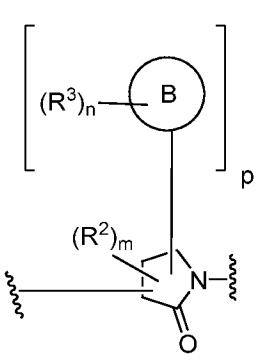
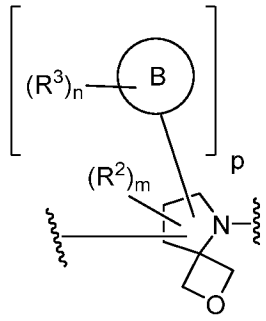
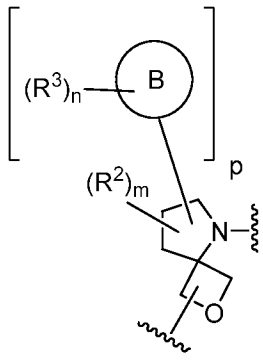
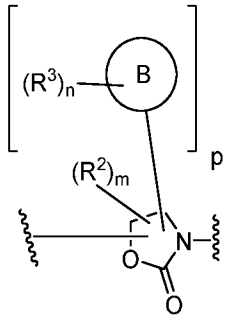
I-n

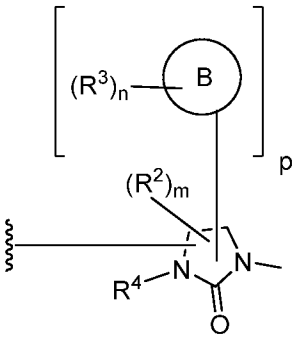
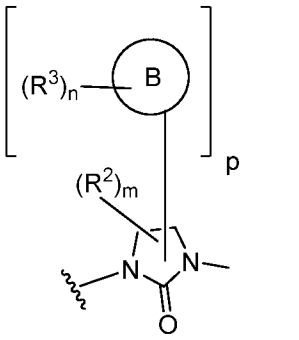
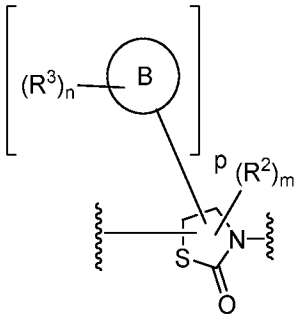
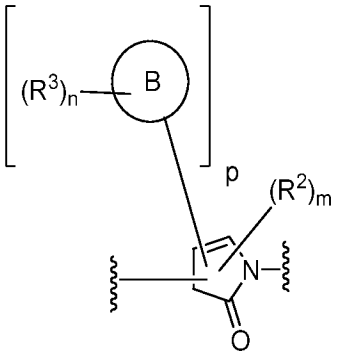
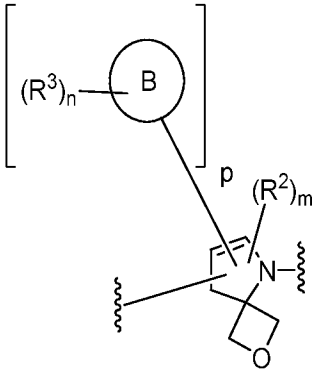
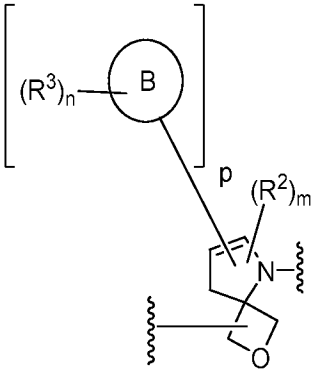
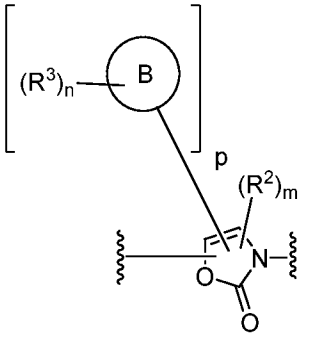
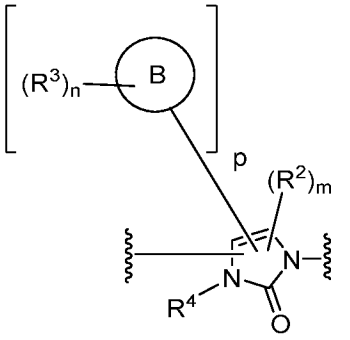
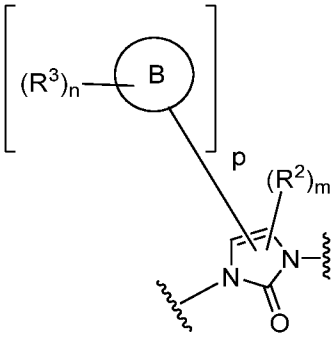
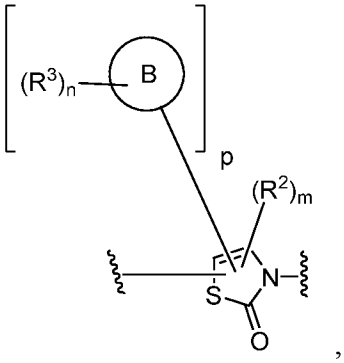
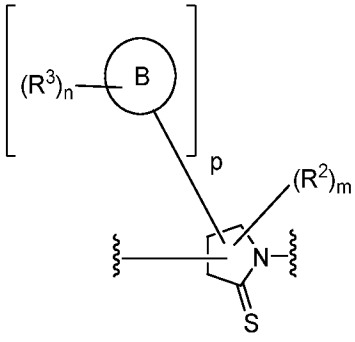
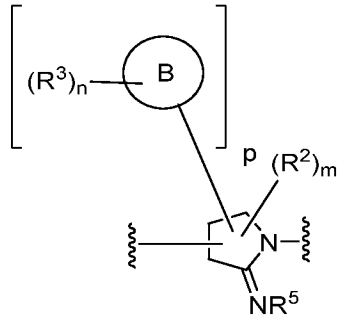
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

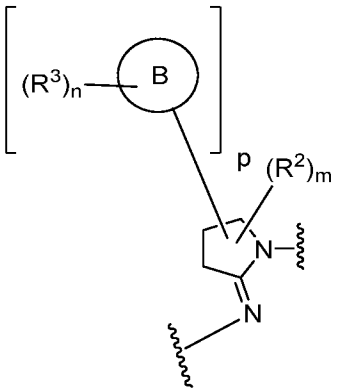
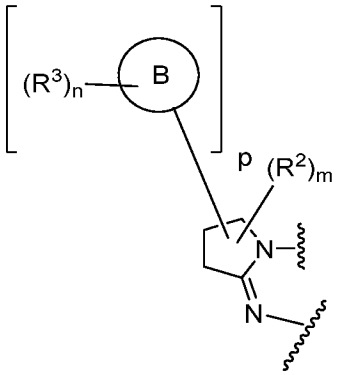
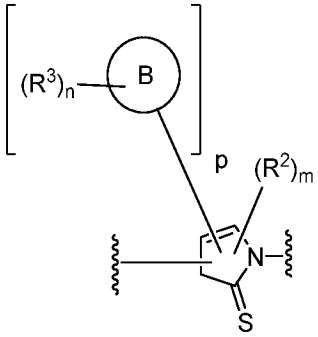
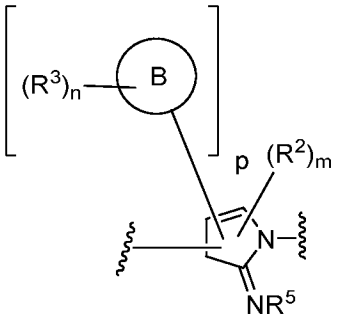
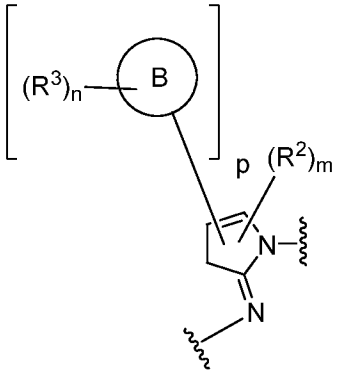
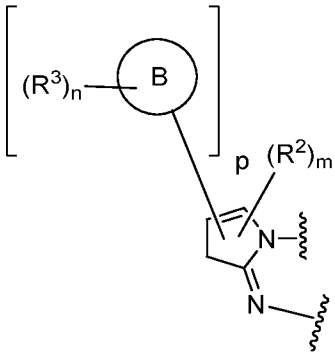
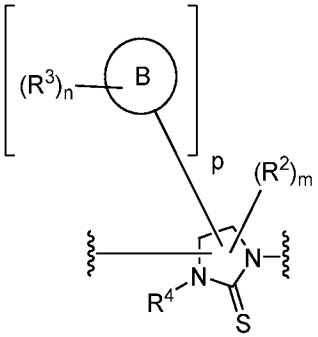
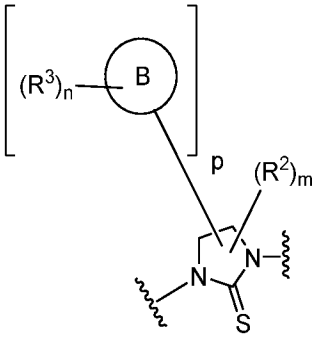
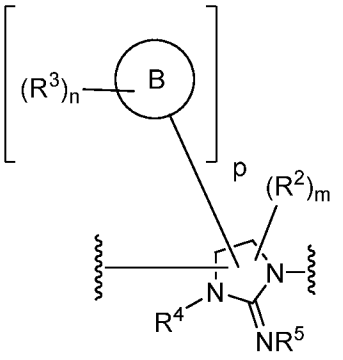
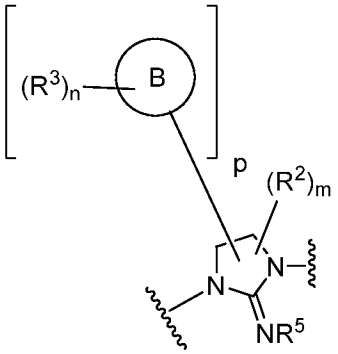
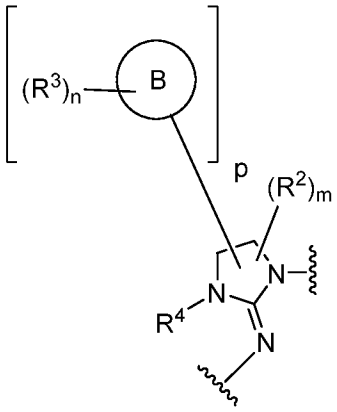
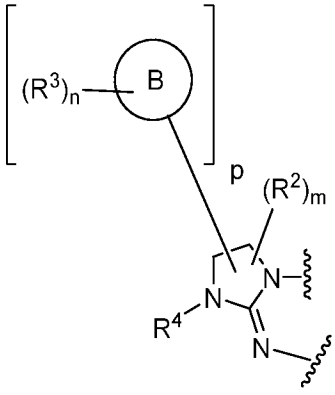
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

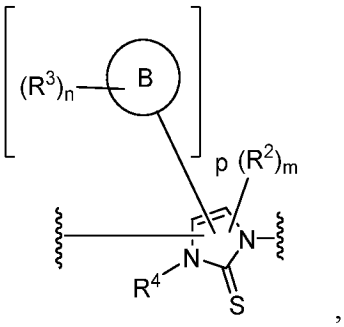
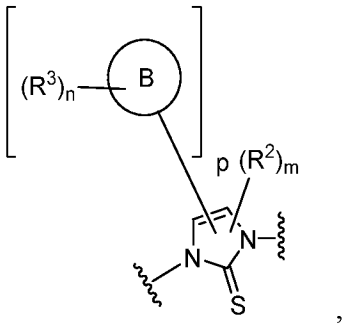
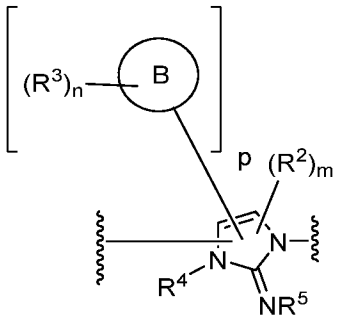
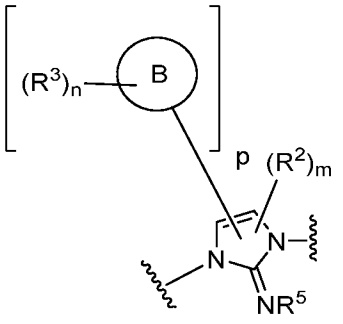
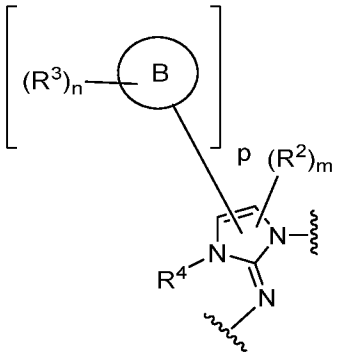
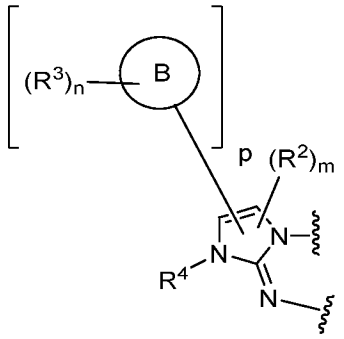
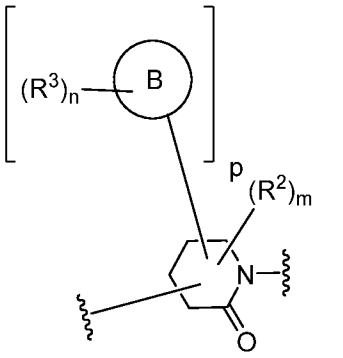
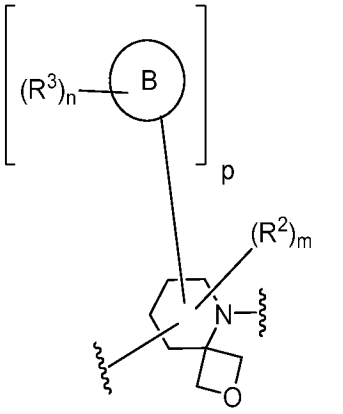
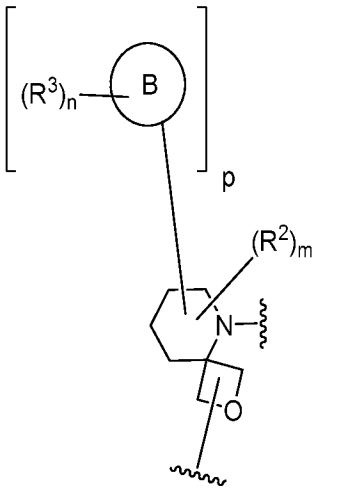
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алатическую группу;

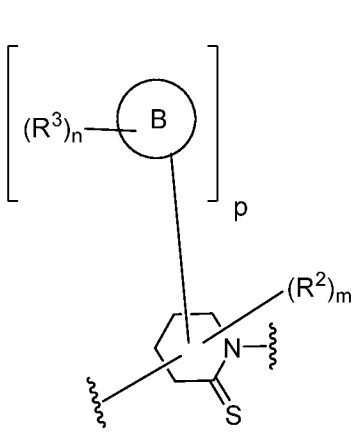
кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

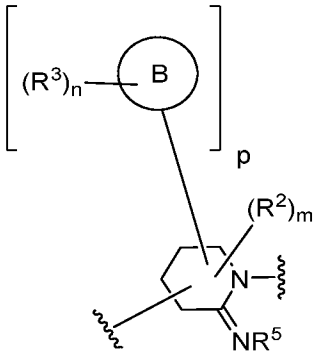
 ,  ,  ,  ,

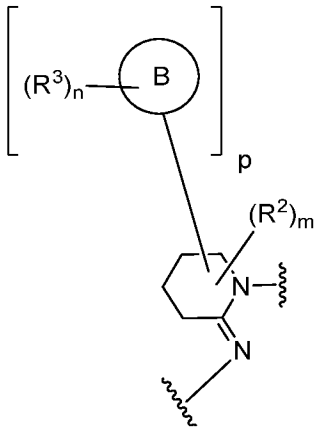

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

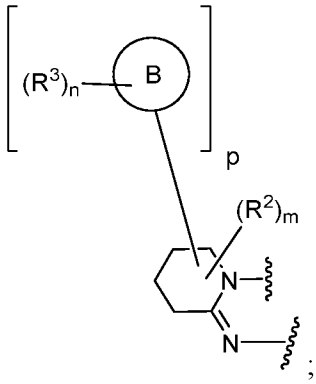

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


или


;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

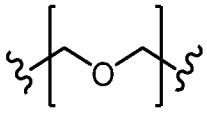
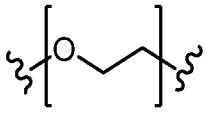
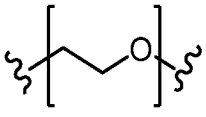
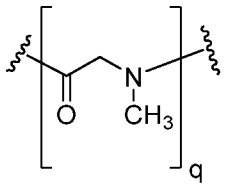
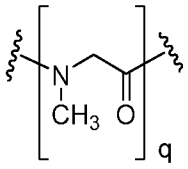
кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1 или 2;

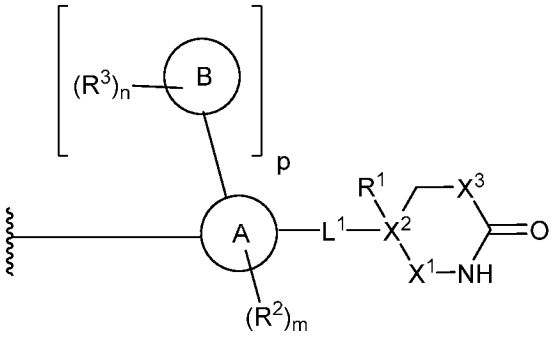
n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1;

каждый из q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

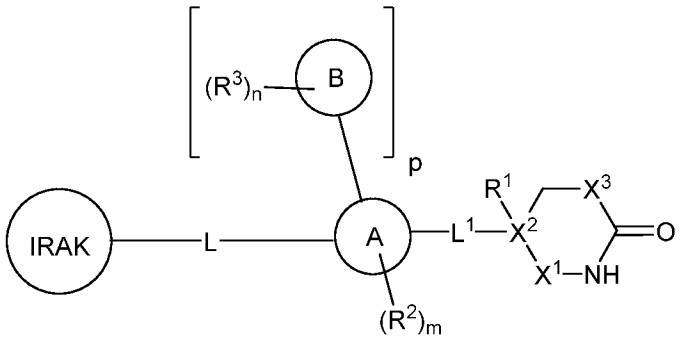
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0084] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

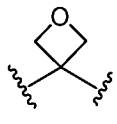
;

в результате получается соединение формулы **I-n′**:



I-n′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

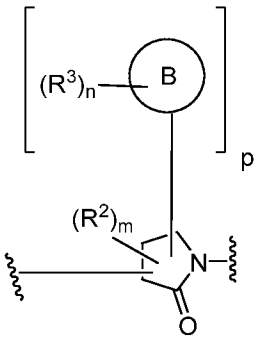
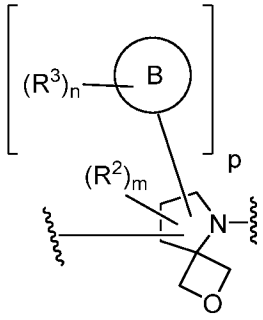
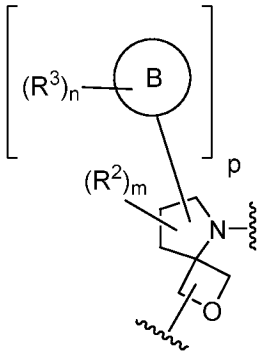
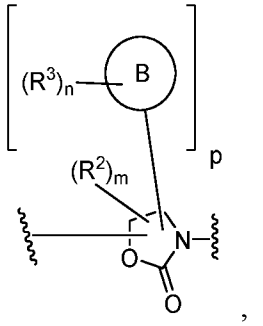
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

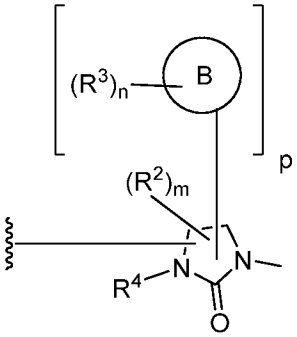
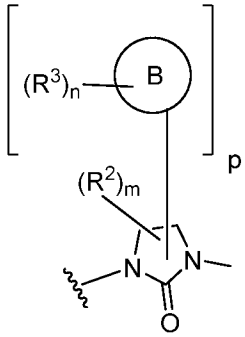
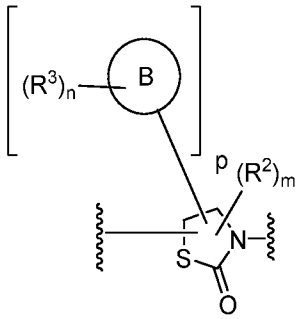
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

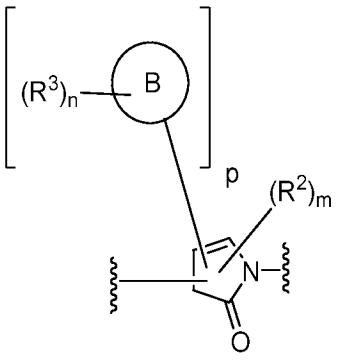
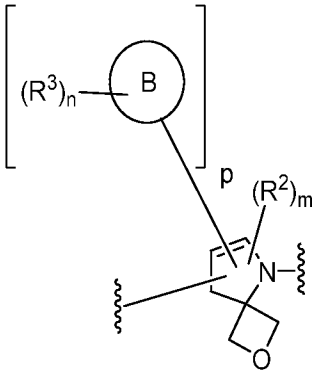
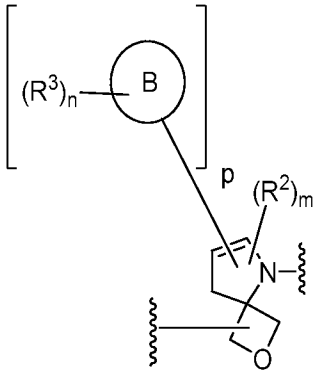
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

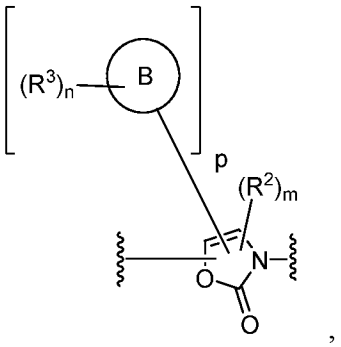
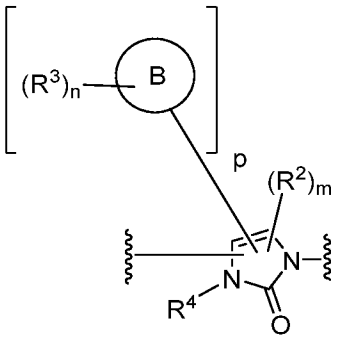
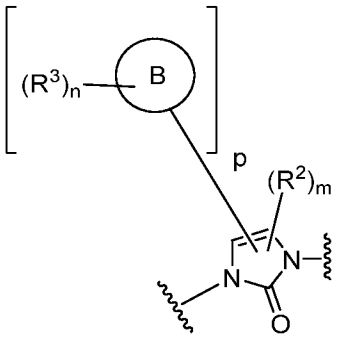
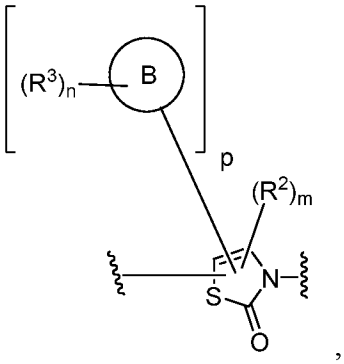
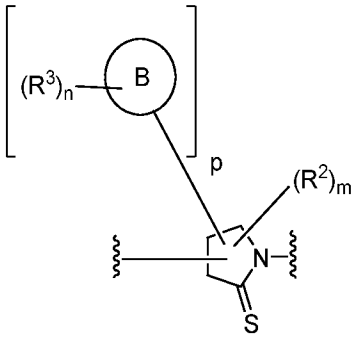
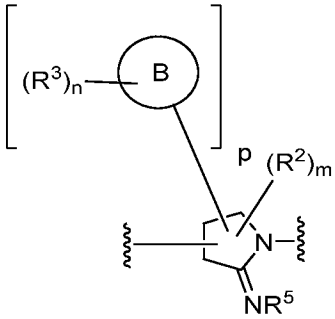
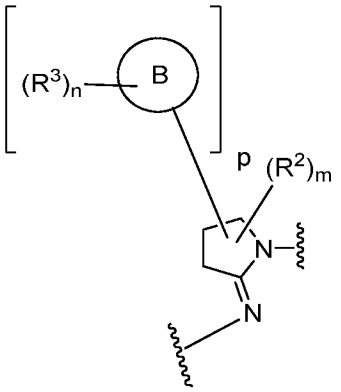
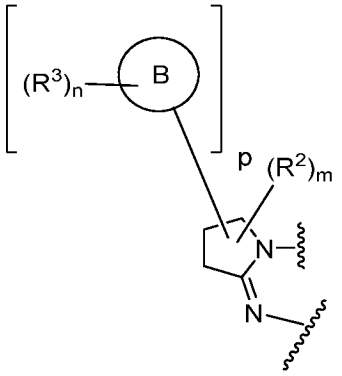
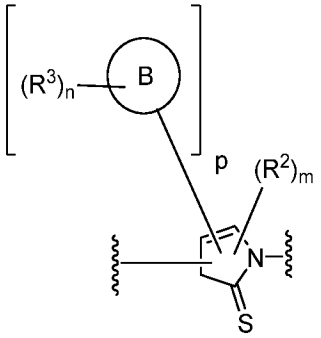
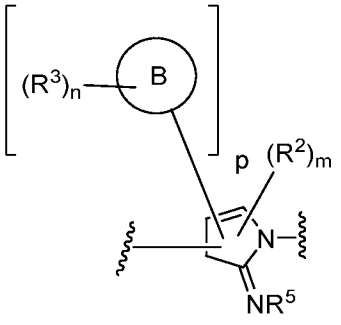
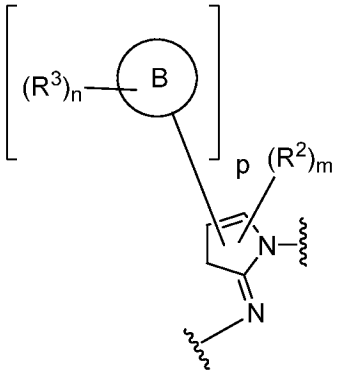
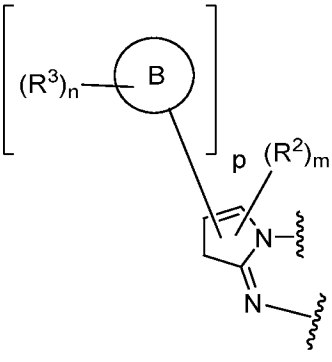
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

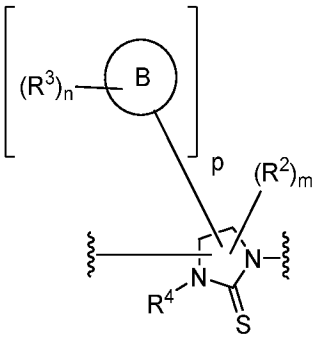
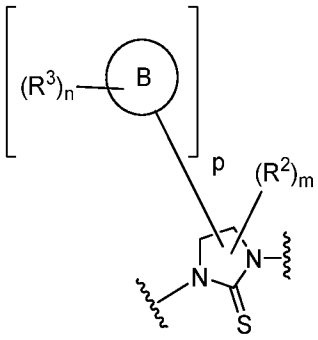
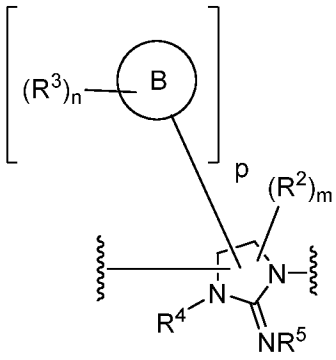
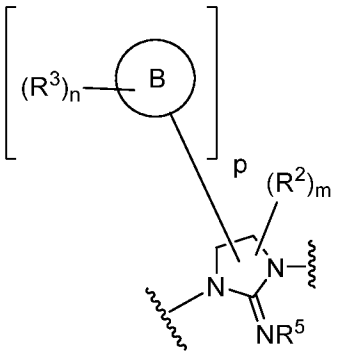
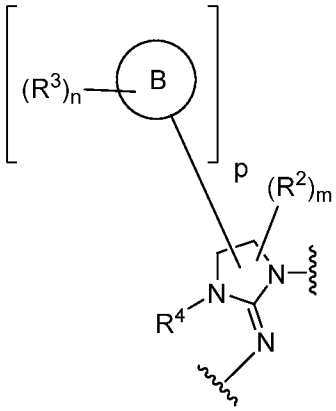
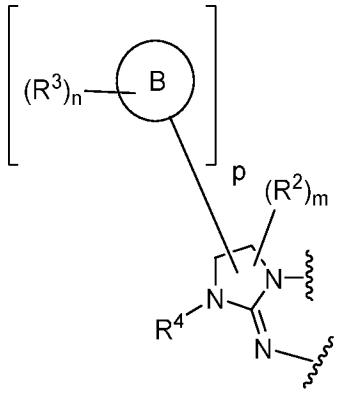
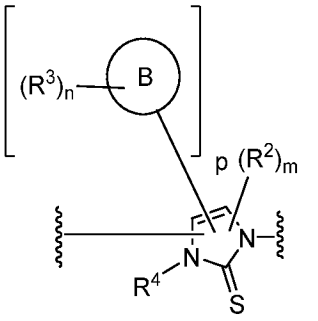
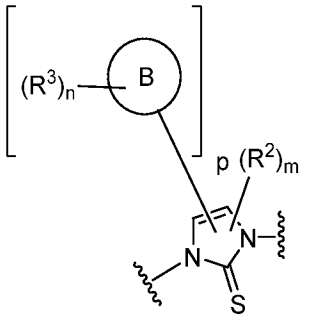
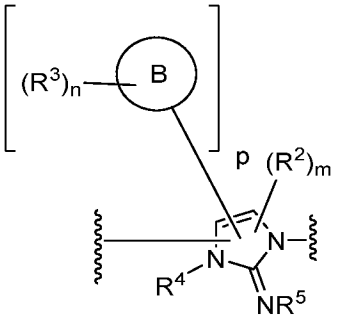
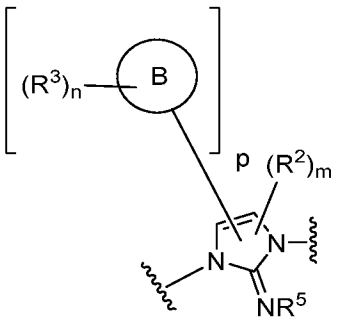
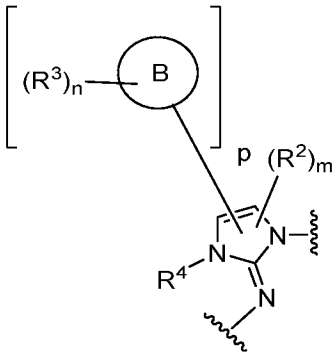
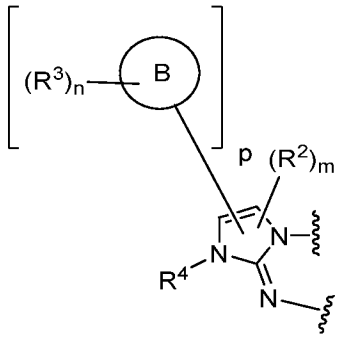
 ,  ,  ,

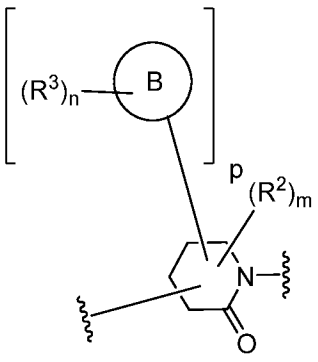

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

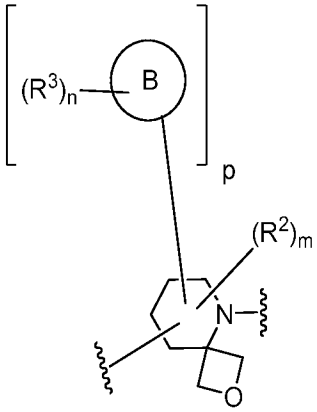
,

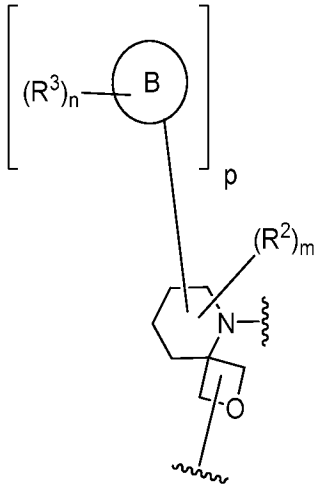
,

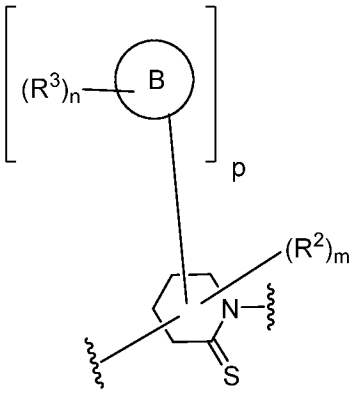
,

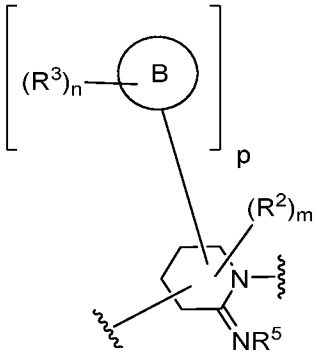

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

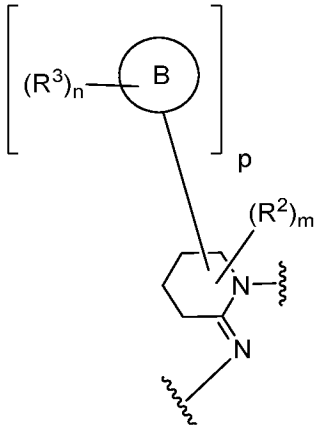


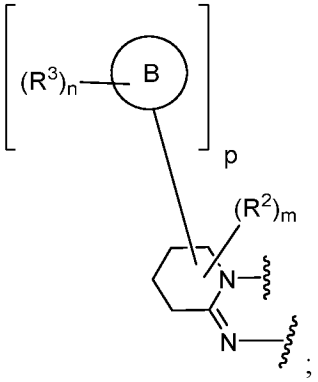
,


,


,


,


,


или


;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

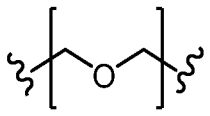
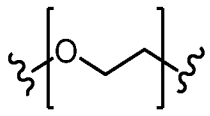
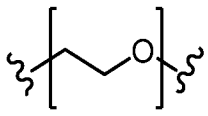
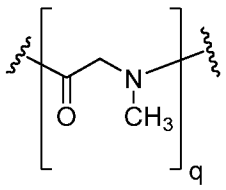
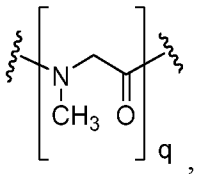
кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного

гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного

спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

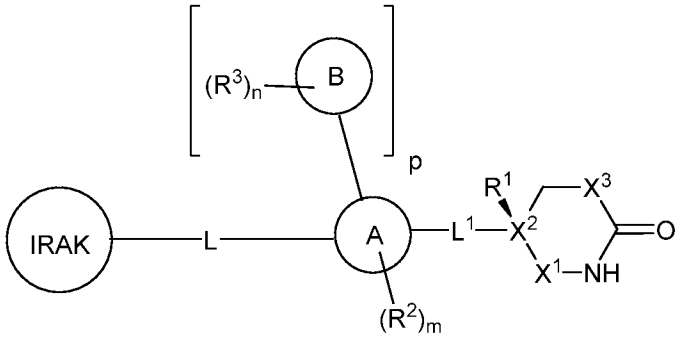
p равен 0 или 1;

каждый из q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

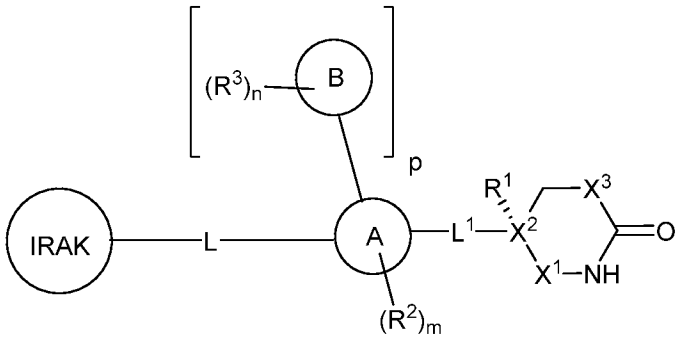
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

[0085] две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0086] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-n′** представлено в виде соединения формулы **I-n″** или формулы **I-n‴**:



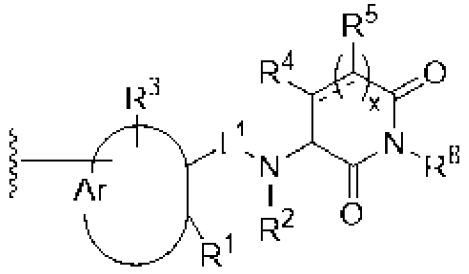
I-n″



I-n'''

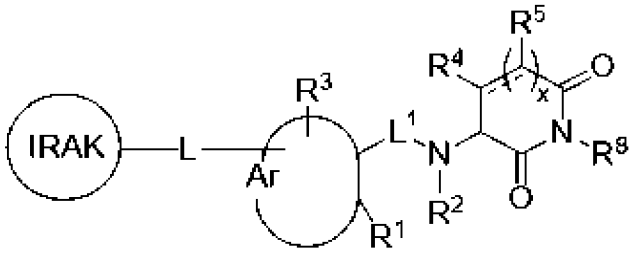
или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, кольца B, L, L^1, R^1, R^2, R^3, X^1, p и m является таким, как определено выше.

[0087] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

;

в результате получается соединение формулы **I-o**:



I-o

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

Ar представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

L^1 отсутствует или представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из -SO_2, -SO_2R'; $SO_2R'R''$,- $SO_2NR'R''$; -$SO_2NR'R''C(=O)$; -$NR'SO_2R''$; -$R'SO_2NR'R'''$; -C(=O); -$C(=O)R'$; -$OC(=O)R'$; - $C(=O)NR'R''$; -$NR'C(=O)R''$; -$NR'C(=O)R''C(=O)$; -OR'; -$NR'R''$; -SR'; -N_3-$C(=O)OR'$; - $O(CR'R'')rC(=O)R'$; -$O(CR'R'')rNR''C(=O)R'$; -$O(CR'R'')rNR''SO_2R'$; -$OC(=O)NR'R''$; - $NR'C(=O)OR''$ и замещенного или незамещенного C_1-C_6 алифатического алкила;

где R', R' и R'' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного простого эфира; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; и r представляет собой целое число от 1 до 6;

R^1, R^2 и R^3 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций; или

где R^1 и R^2 объединены с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца; и при этом, когда R^1 и R^2 объединены с образованием 5-7-членного гетероциклического

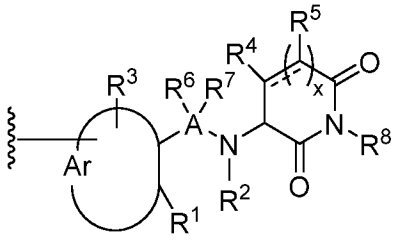
кольца, Ar необязательно не конденсирован с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, а представляет собой заместитель указанного 5-7-членного гетероциклического кольца;

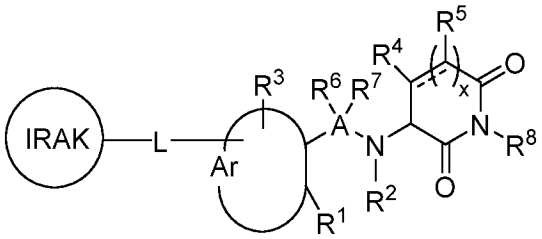
R^4 и R^5 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила и их комбинаций; и

x равен 0, 1 или 2;

как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0088] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ; в результате получается соединение формулы **I-p**:



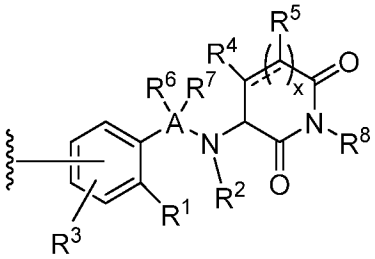
I-p

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и дополнительно где:

A представляет собой C, S; замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил или их комбинации;

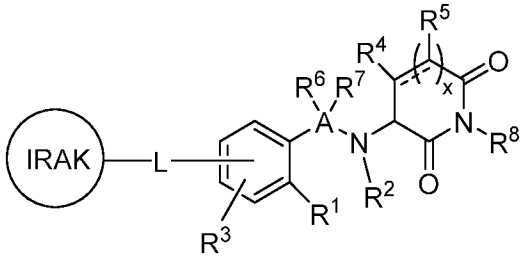
R^6 и R^7 индивидуально представляют собой =O, водород, C_1-C_8 алкил, или R^6 и R^7 объединены с образованием =O; и

каждая из переменных Ar, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, x и связь --- является такой, как описано выше и как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника в настоящее описание посредством ссылки.

[0089] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

;

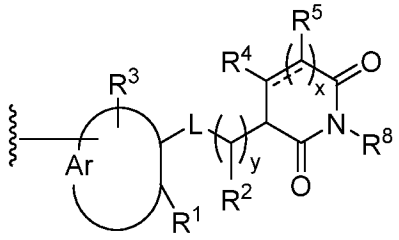
в результате получается соединение формулы **I-q**:



I-q

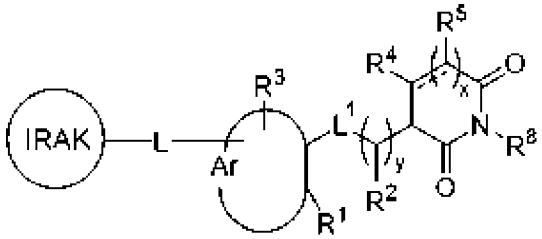
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено

выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, A, x и связь --- является такой, как описано выше и как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0090] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

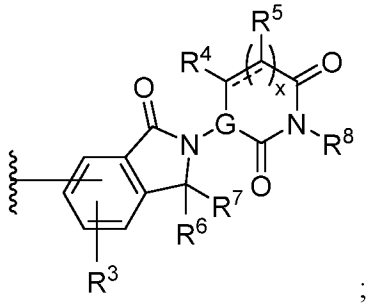
;

в результате получается соединение формулы **I-r**:



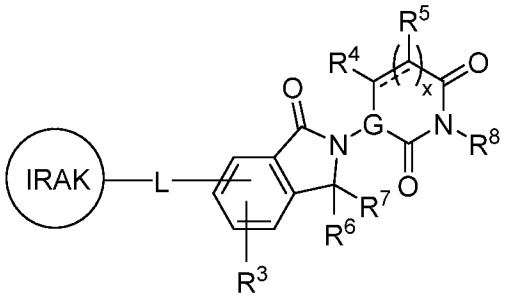
I-r

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных Ar, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, L, x, y и связь --- является такой, как определено выше и как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0091] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

;

в результате получается соединение формулы **I-s**:



I-s

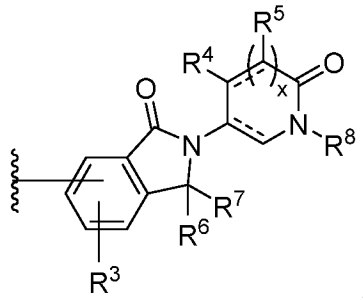
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

G включает C, S, N, замещенный или незамещенный C1-C8 алкил или их комбинации;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций; и

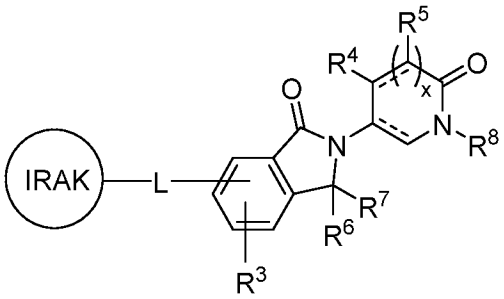
каждая из переменных R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, x и связь --- является такой, как описано выше и как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0092] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой



E3 (цереблоном) фрагмент ;

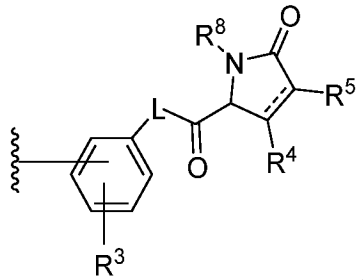
в результате получается соединение формулы **I-t**:



I-t

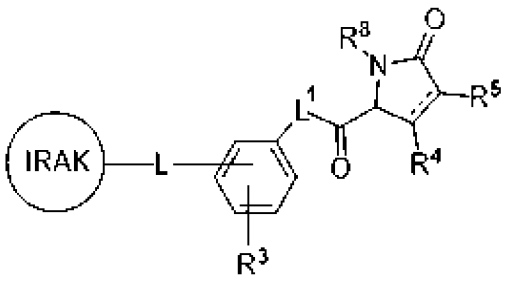
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, x и связь --- является такой, как описано выше для **I-o** и как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0093] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой



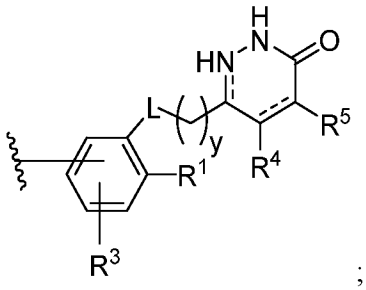
E3 (цереблоном) фрагмент ;

в результате получается соединение формулы **I-u**:

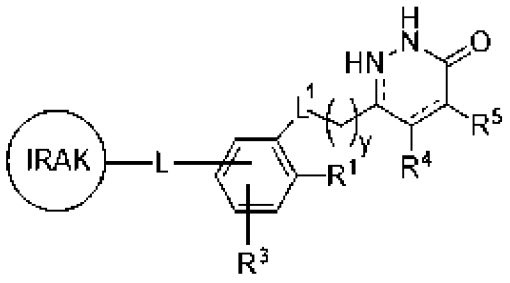


I-u

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^3, R^4, R^5, R^8, L и связь --- является такой, как описано выше для **I-o** и как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0094] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ;

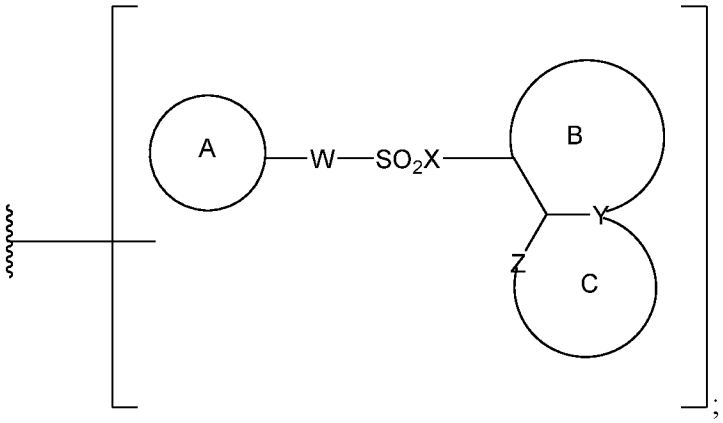
в результате получается соединение формулы **I-v**:



I-v

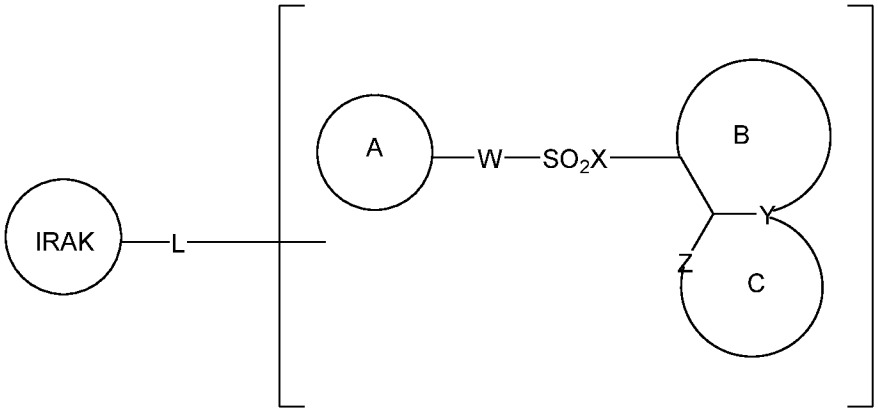
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^1, R^3, R^4, R^5, L, y и связь --- является такой, как описано выше для **I-o** и как описано и определено в WO 2017/161119, полное содержание указанного источника

включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0095] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

;

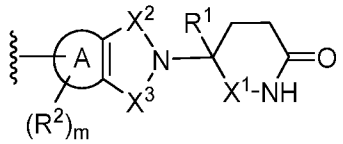
в результате получается соединение формулы **I-x**:

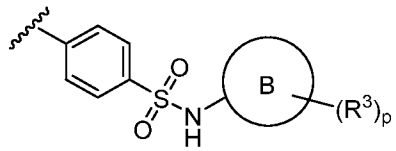


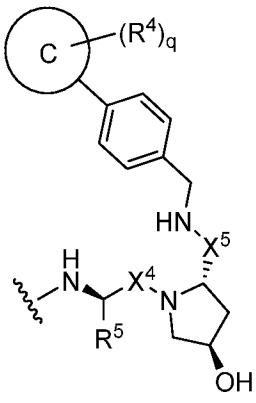
I-x

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных A, B, C, W, X, Y и Z является такой, как описано и определено в US 5,721,246, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

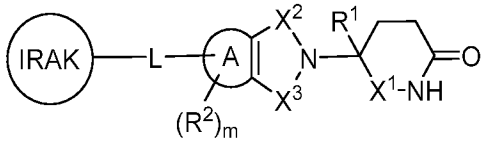
[0096] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой

E3 (цереблоном) фрагмент  , связывающийся с убиквитинлигазой

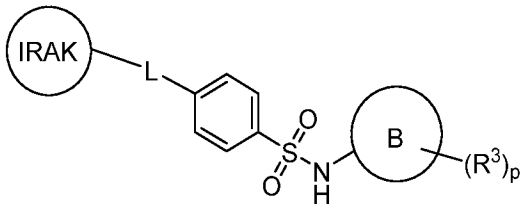
E3 DCAF15 фрагмент  , или связывающийся с



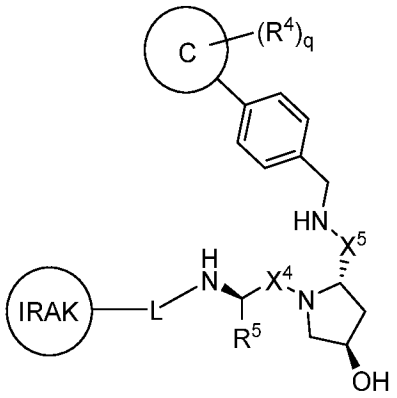
убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент ; в результате получается соединение формулы **I-y-1**, **I-y-2** или **I-y-3**:



I-y-1

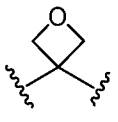


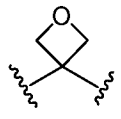
I-y-2



I-y-3

или их фармацевтически приемлемые соли, где IRAK является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

каждый из X^4 и X^5 независимо представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу;

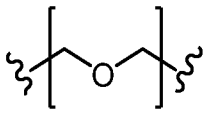
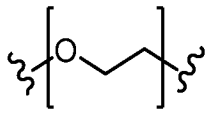
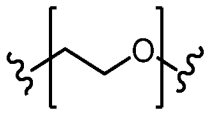
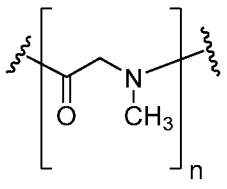
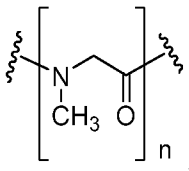
каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо A представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила,

содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо C выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

L представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично

ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

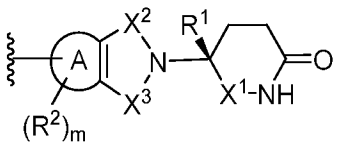
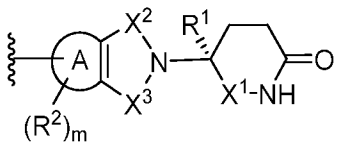
каждый из n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

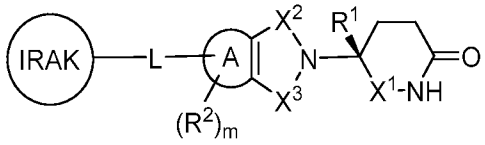
p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

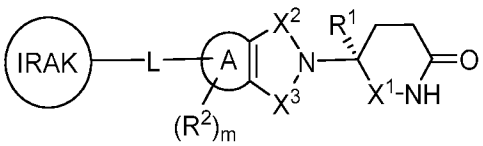
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[0097] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  или  ; в результате получается соединение формулы **I-y′-1** или **I-y″-1**:

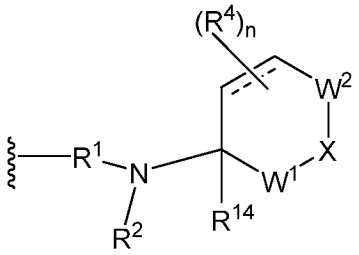


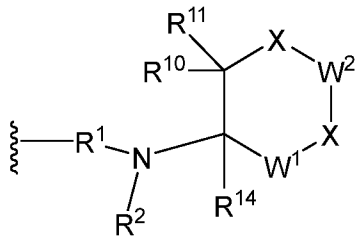
I-y′-1

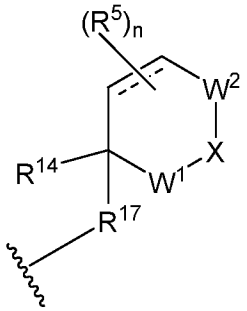


I-y''-1

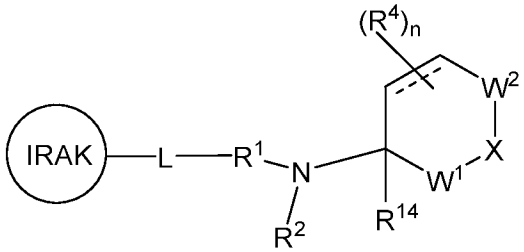
или их фармацевтически приемлемые соли, где IRAK, L, кольцо A, X^1, X^2, X^3, R^1, R^2 и m являются такими, как описано выше.

[0098] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

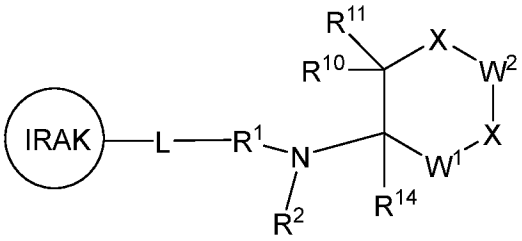
, 

или 

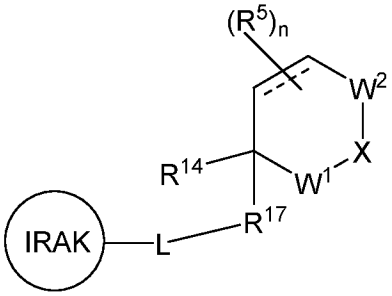
, в результате получается соединение формулы **I-z-1**, **I-z-2** или **I-z-3**, соответственно:



I-z-1



I-z-2



I-z-3

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в настоящем документе, и где:

W^1 представляет собой CR^6R^7, C=O, C=S, $C{=}CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oалкил, P(O)NHалкил, P(O)N(алкил)$_2$, P(O)алкил, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

W^2 представляет собой CR^8R^9, C=O, C=S, $C{=}CH_2$, SO2, S(O), P(O)Oалкил, P(O)NHалкил, P(O)N(алкил)$_2$, P(O)алкил, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

X независимо выбран из NH, NR^3, CH_2, CHR^3, $C(R^3)_2$, O и S;

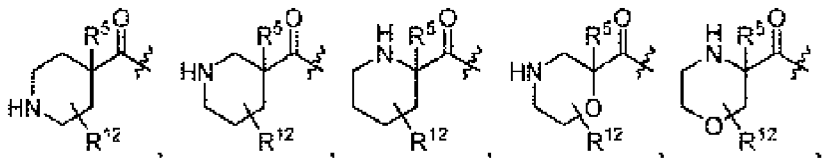
n равен 0, 1, 2 или 3;

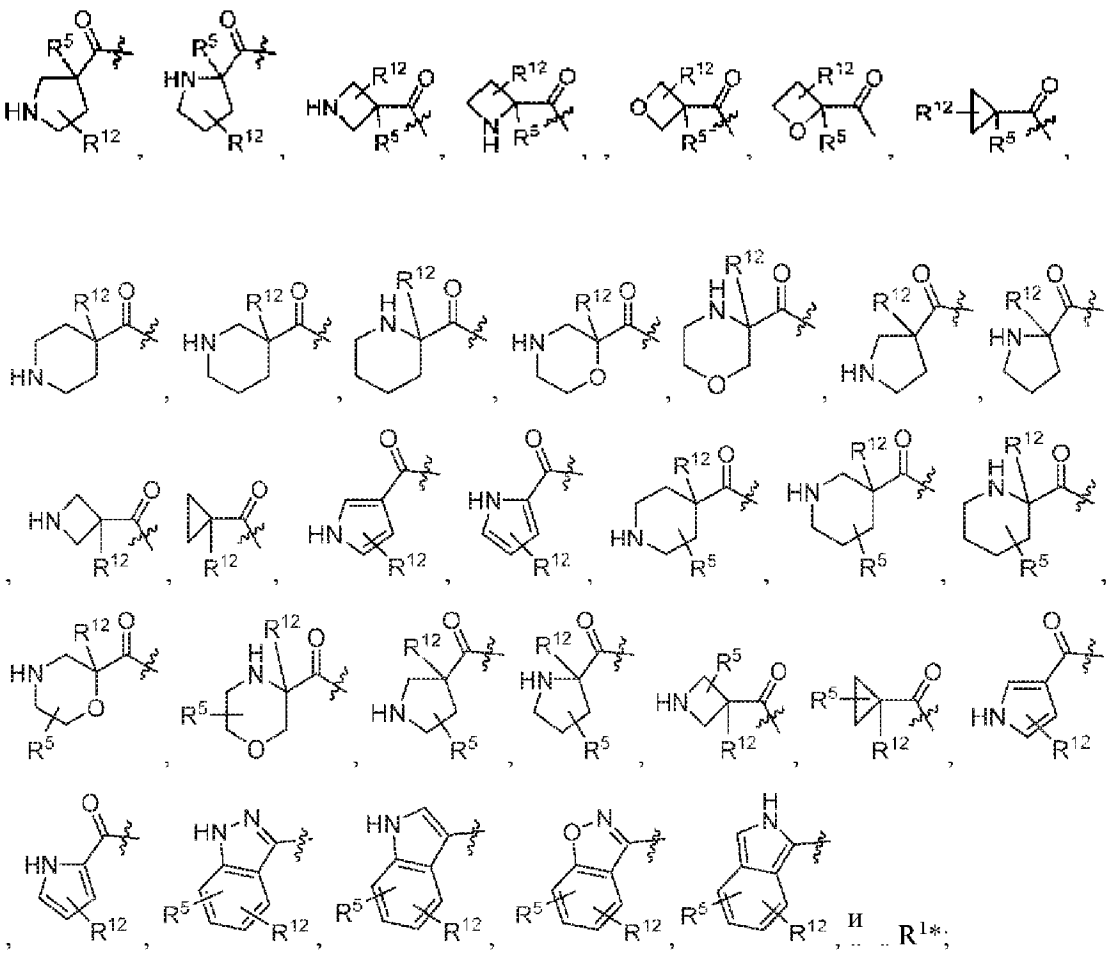
=== представляет собой одинарную или двойную связь;

при этом, когда === представляет собой одинарную связь, n равен 0, 1, 2 или 3;

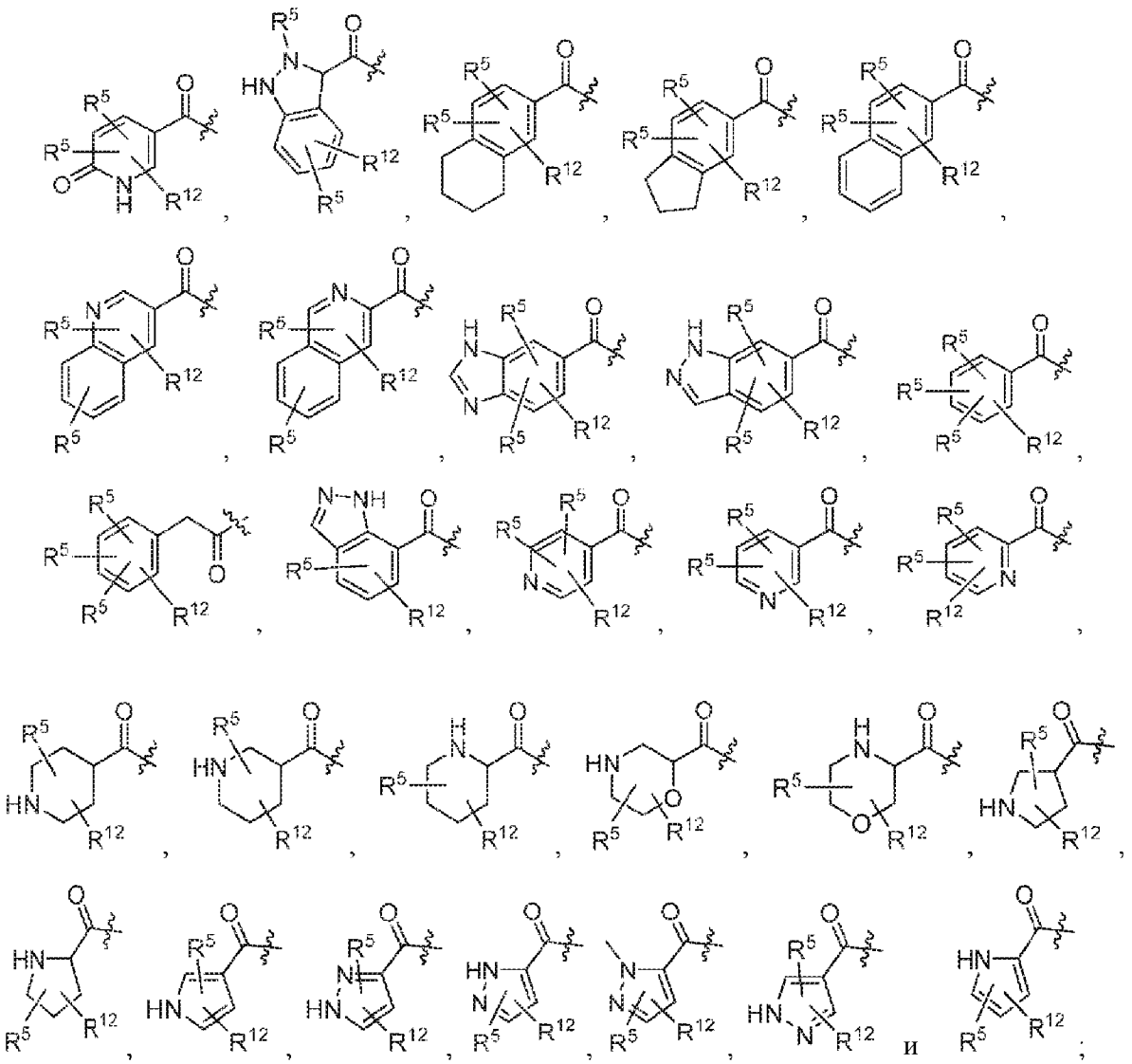
при этом, когда === представляет собой двойную связь, n равен 0, 1 или 2;

R^1 выбран из





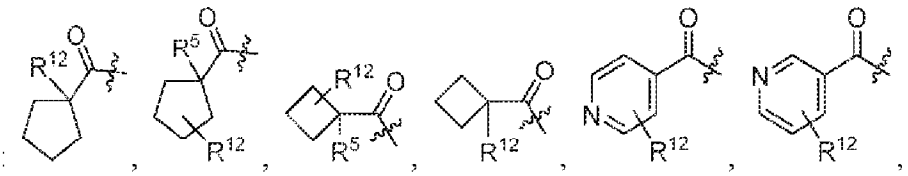
или R^1 выбран из

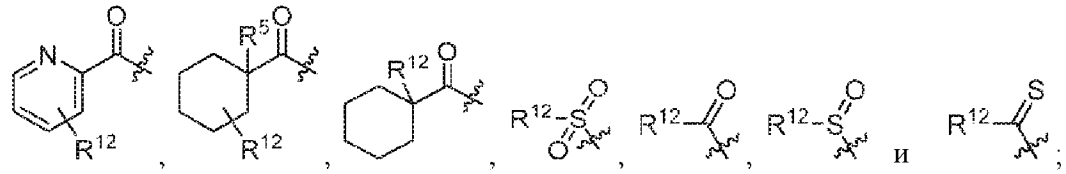


R^2 представляет собой алкил, водород, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил или гетероциклическую группу;

или R^1 и R^2 объединены с образованием 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10-членных гетероцикло- или гетероарильных соединений, причем указанные гетероцикло- или гетероарильные соединения замещены R^{12} в любом желаемом положении, при этом указанные гетероцикло- или гетероарильные соединения необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^5;

R^{1}* выбран из





R^{3} в каждом случае выбран из алкила, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)алкила, -C(O)Oалкила, алкена и алкина, алифатической группы, гетероалифатической группы, арила, гетероарила и гетероалкила;

R^{4} в каждом случае выбран из алкила, алкена, алкина, галогена, гидроксила, алкокси, азида, амино, циано, -NH(алифатической группы), -N(алифатической группы)$_2$, -$NHSO_2$(алифатической группы), -N(алифатическая группа)SO_2алкила, -$NHSO_2$(арила, гетероарила или гетероциклической группы), -N(алкил)SO_2(арила, гетероарила или гетероциклической группы) -$NHSO_2$алкенила, -N(алкил)SO_2алкенила, -$NHSO_2$алкинила, -N(алкил)SO_2алкинила и галогеналкила; алифатической группы, гетероалифатической группы, арила, гетероарила, гетероалкила и карбоциклической группы;

или два заместителя R^{4} совместно атомом (атомами) углерода, с которым они связаны, могут образовывать 3, 4, 5 или 6-членное кольцо; R^{5} и R^{14} в каждом случае выбраны из водорода, алкила, алкена, алкина, галогена, гидроксила, алкокси, азида, амино, циано, -NH(алифатической группы), -N(алифатической группы)$_2$, -$NHSO_2$(алифатической группы), -N(алифатическая группа)SO_2алкила, -$NHSO_2$(арила, гетероарила или гетероциклической группы), -N(алкил)SO_2(арила, гетероарила или гетероциклической группы), -$NHSO_2$алкенила, -N(алкил)SO_2алкенила, -NHSO2алкинила, -N(алкил)SO_2алкинила и галогеналкила; алифатической группы, гетероалифатической группы, арила, гетероарила, гетероалкила и карбоциклической группы;

или R^5 независимо выбран из $C(O)R^4$, циано, арила, арилокси, гетероцикло, гетероарила, арилалкила, алкокси, гидроксила, O-арилалкила или циклоалкила;

R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода, алкила, алифатической группы, гетероалифатической группы, гидроксила, алкокси, амина, -NH(алифатической группы) и -N(алифатической группы)$_2$;

или R^6 и R^7 совместно с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоцикл или 4-, 5- или 6-членный спирогетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^8 и R^9 совместно с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоцикл или 4-, 5- или 6-членный спирогетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{10} и R^{11} совместно с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6- членный спирокарбоцикл или 4-, 5- или 6-членный спирогетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N и O;

или R^6 и R^8 образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^6 и R^{10} образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^8 и R^{10} образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^{14} и R^6 образуют 3, 4, 5 или 6-углеродное конденсированное кольцо;

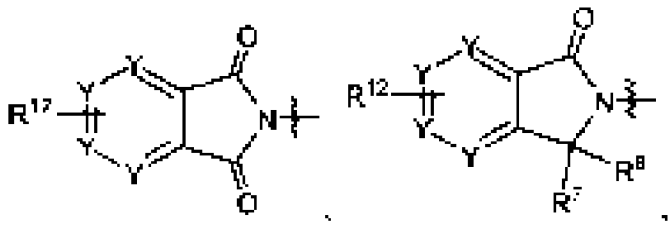
или R^{14} и R^{10} образуют 3, 4, 5 или 6-углеродное конденсированное кольцо;

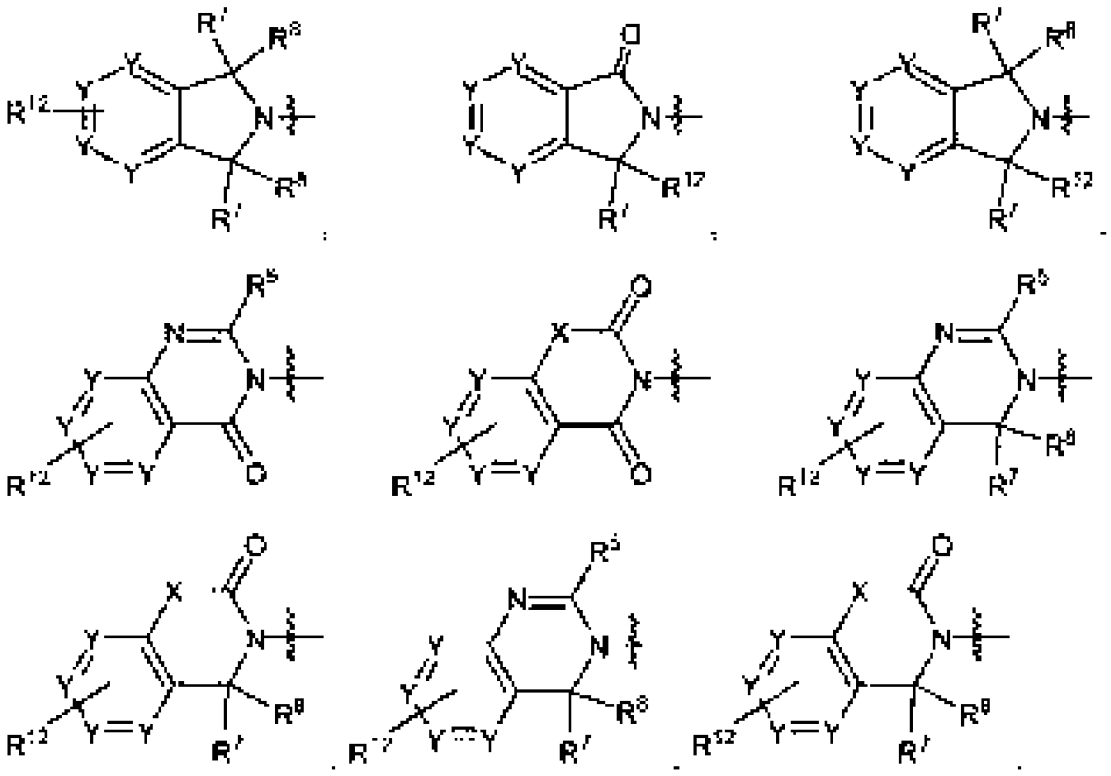
или R^{14} и R^8 образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^{14} и R^4 образуют 3, 4, 5 или 6-углеродное конденсированное кольцо, где R^5 находится при альфа-углероде по отношению к R^{14}, или 1, 2, 3 или 4-углеродное мостиковое кольцо, где R^5 находится при альфа-углероде по отношению к R^{14};

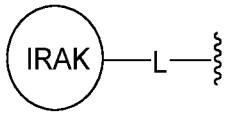
R^{12} представляет собой L;

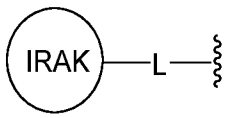
R^{17} выбран из





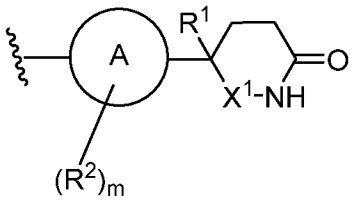
Y независимо выбран из N, CH или CR^{101}, где в 0, 1, 2 или 3 случаях для Y выбрано значение N;

R^{101} в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, алкена, алкина, галогеналкила, алкокси, гидроксила, арила, гетероарила, гетероцикла, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклоалкила, арилокси, гетероарилокси, CN, -COOалкила, COOH, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, NH_2, NHалкила, N(алкила)$_2$, алифатической группы и гетероалифатической группы, как определено в WO 2017/197051, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки, и где 

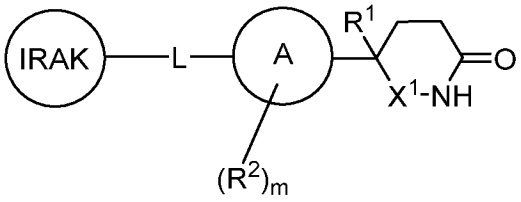
присоединен к R^1, кольцо, образованное при объединении R^1 и R^2, или R^{17} в месте присоединения R^{12}, определенное в WO 2017/197051, являются такими, что 

занимает место заместителя R^{12}.

[0099] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой

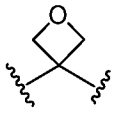


E3 (цереблоном) фрагмент ; в результате получается соединение формулы **I-aa**:



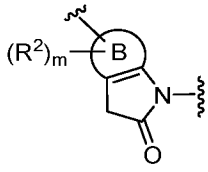
I-aa

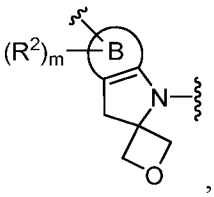
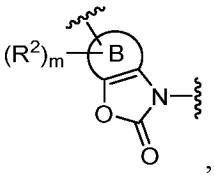
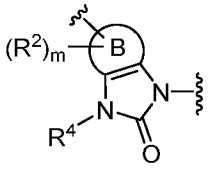
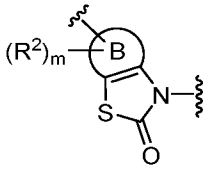
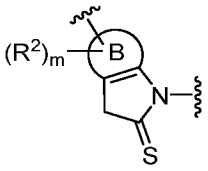
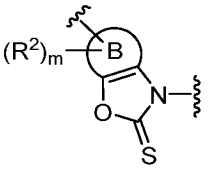
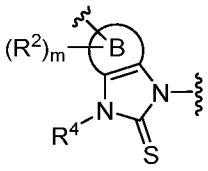
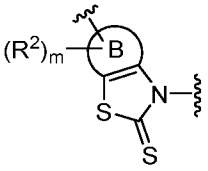
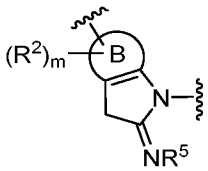
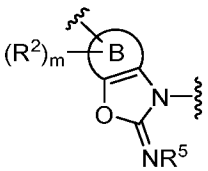
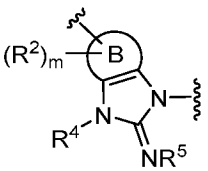
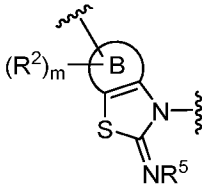
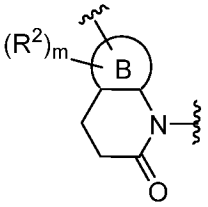
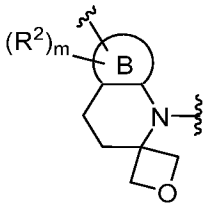
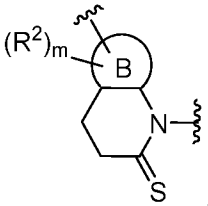
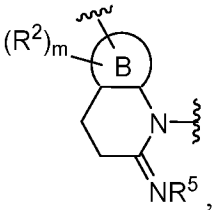
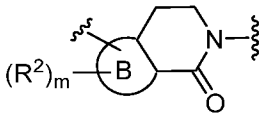
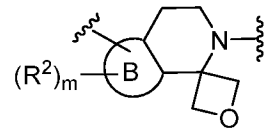
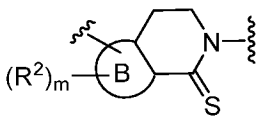
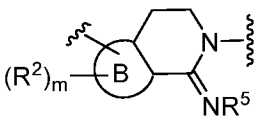
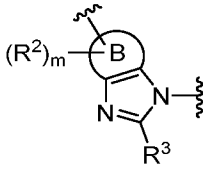
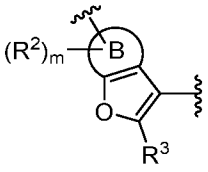
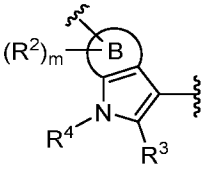
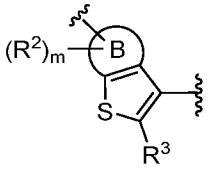
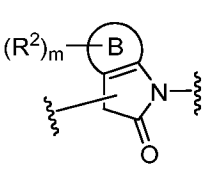
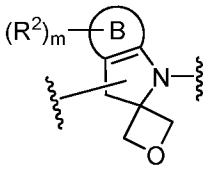
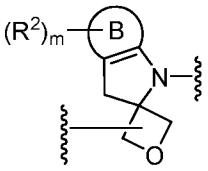
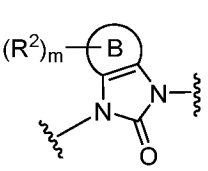
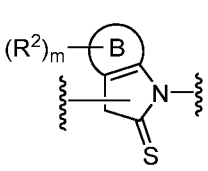
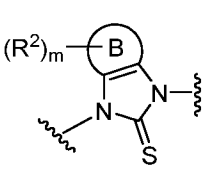
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

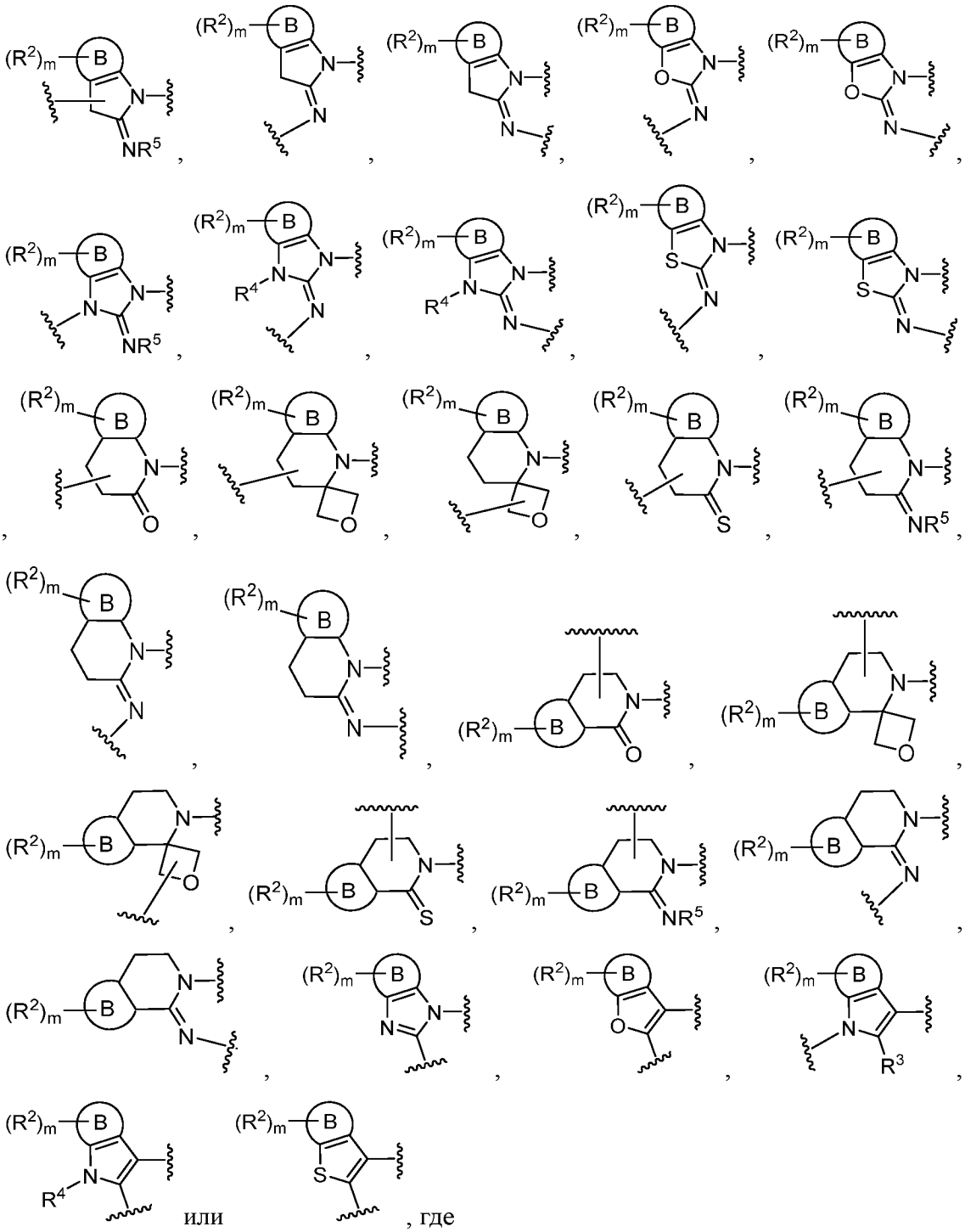
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из 

, где кольцо B не является имидазо или бензо,  ,  , где кольцо B не является бензо,  , где кольцо B не является бензо,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , где кольцо B не является бензо,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  , , ,



кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3

гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, –OR, $–N(R)_2$ или –SR;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

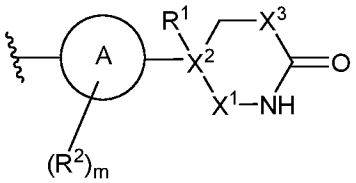
R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

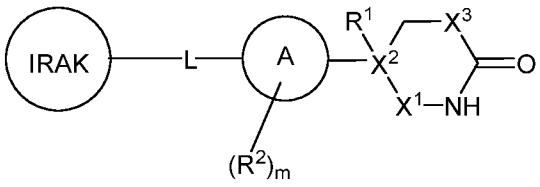
m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

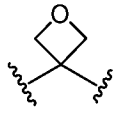
[00100] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

; в результате получается соединение формулы **I-aa′**:



I-aa′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

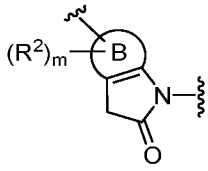
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

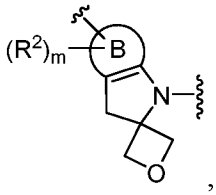
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

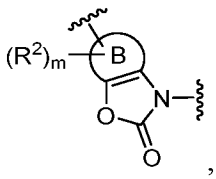
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

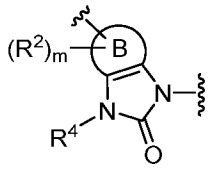
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

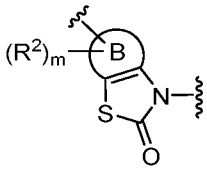
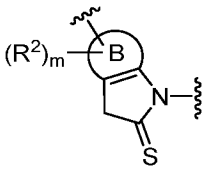
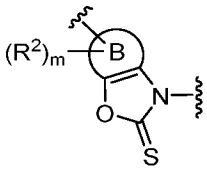
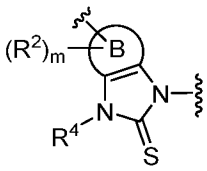
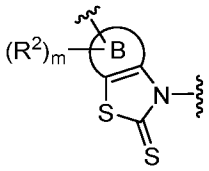
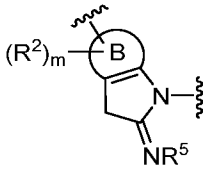
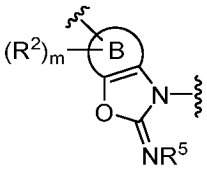
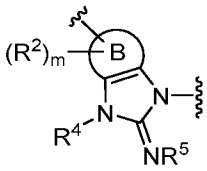
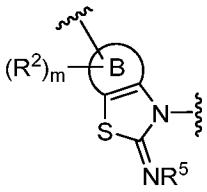
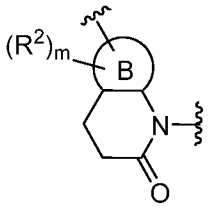
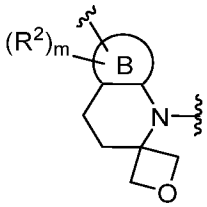
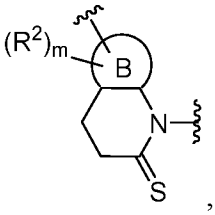
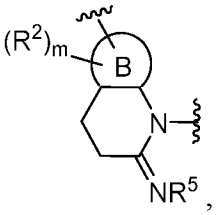
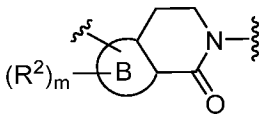
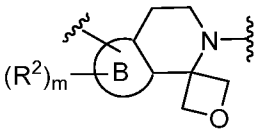
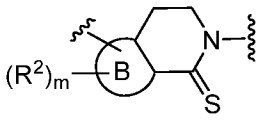
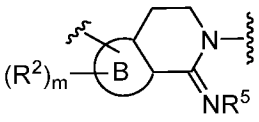
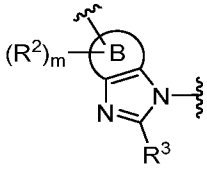
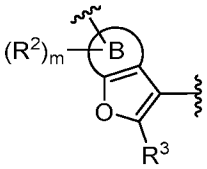
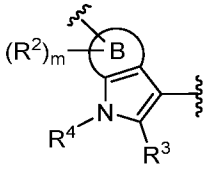
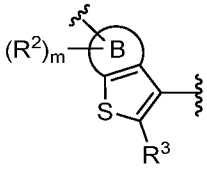
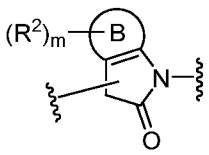
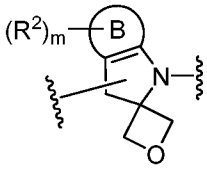
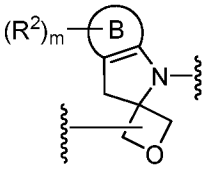
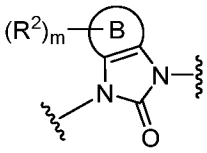
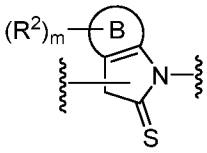
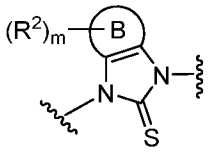
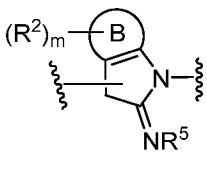
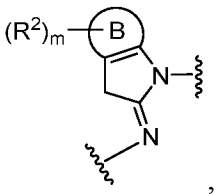
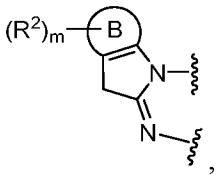
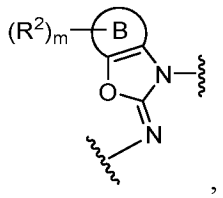
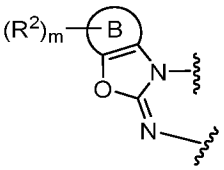
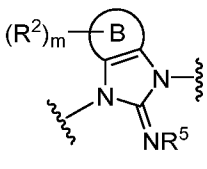
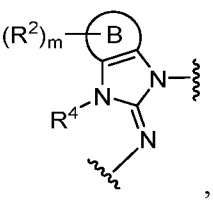
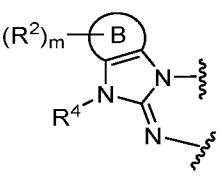
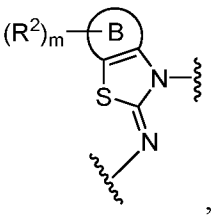
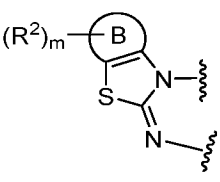
кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из 

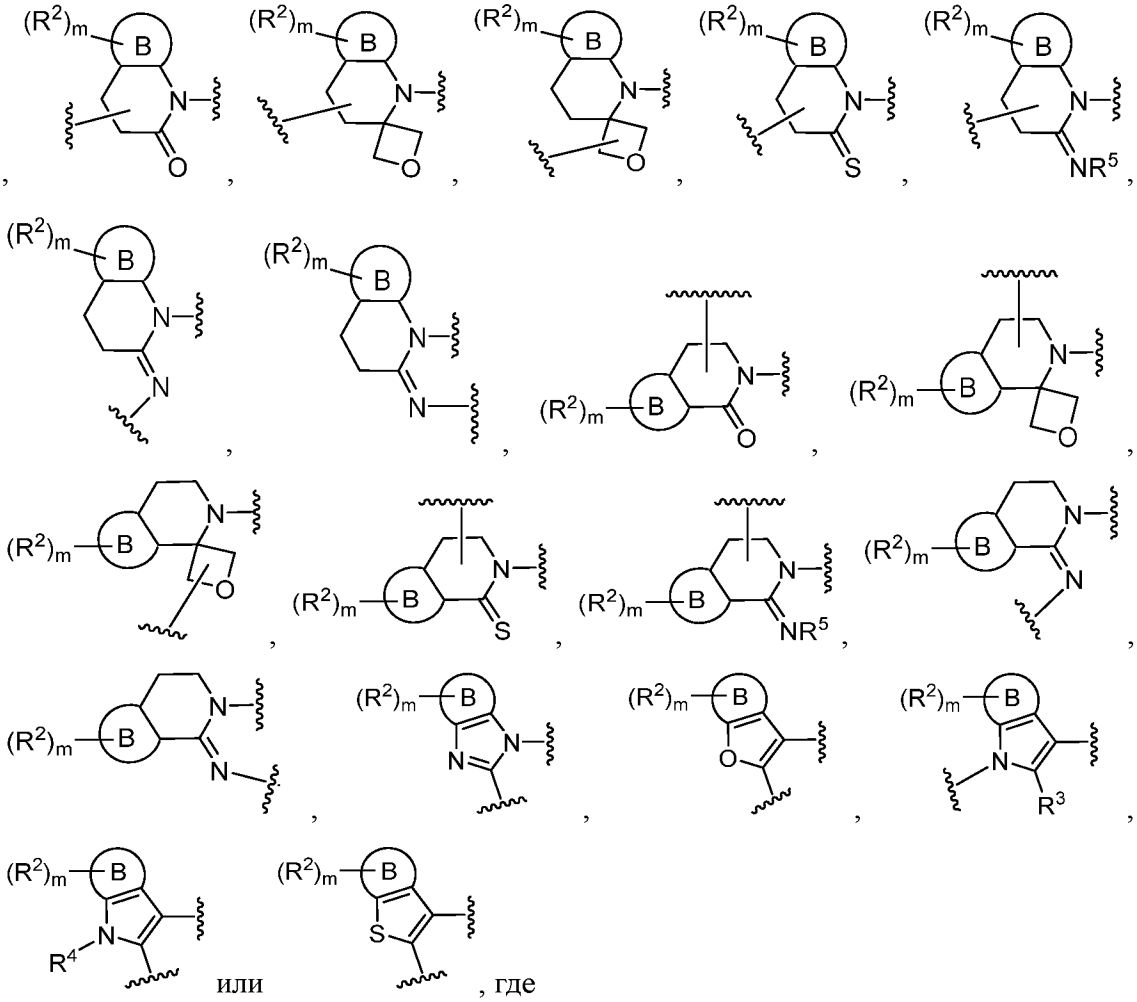
, где кольцо B не является имидазо или бензо, 

, 

, где кольцо B не является бензо, 

, где кольцо B не является бензо,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, где кольцо B не является бензо,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

R^3 выбран из водорода, галогена, –OR, $–N(R)_2$ или –SR;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

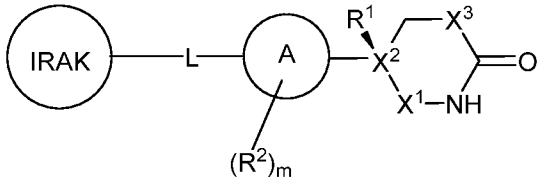
каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

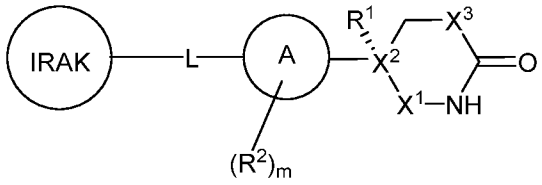
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[00101] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-aa′** представлено в виде соединения формулы **I-aa″** или формулы **I-aa‴**:



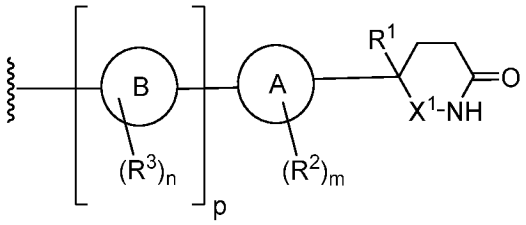
I-aa″

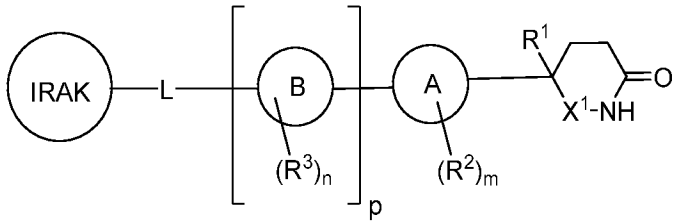


I-aa‴

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

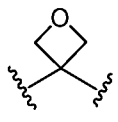
каждый из IRAK, кольца A, L, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m является таким, как определено выше.

[00102] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  ; в результате получается соединение формулы **I-bb**:

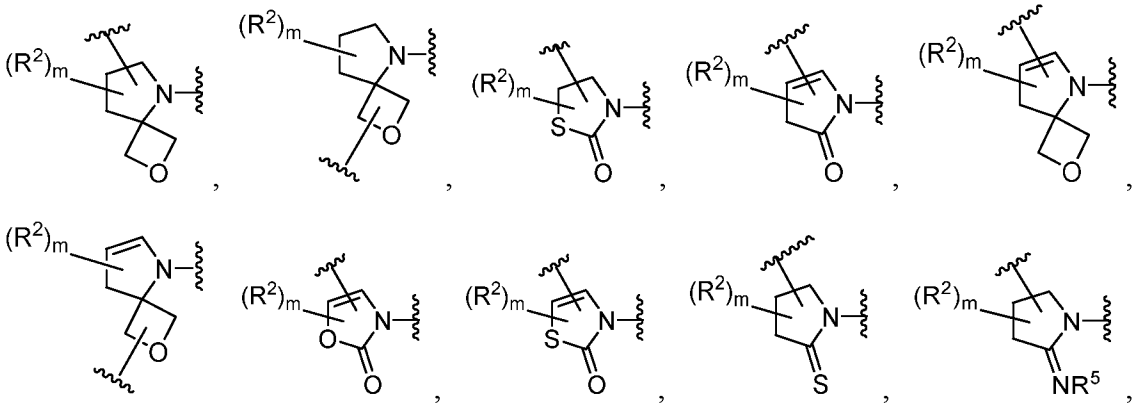


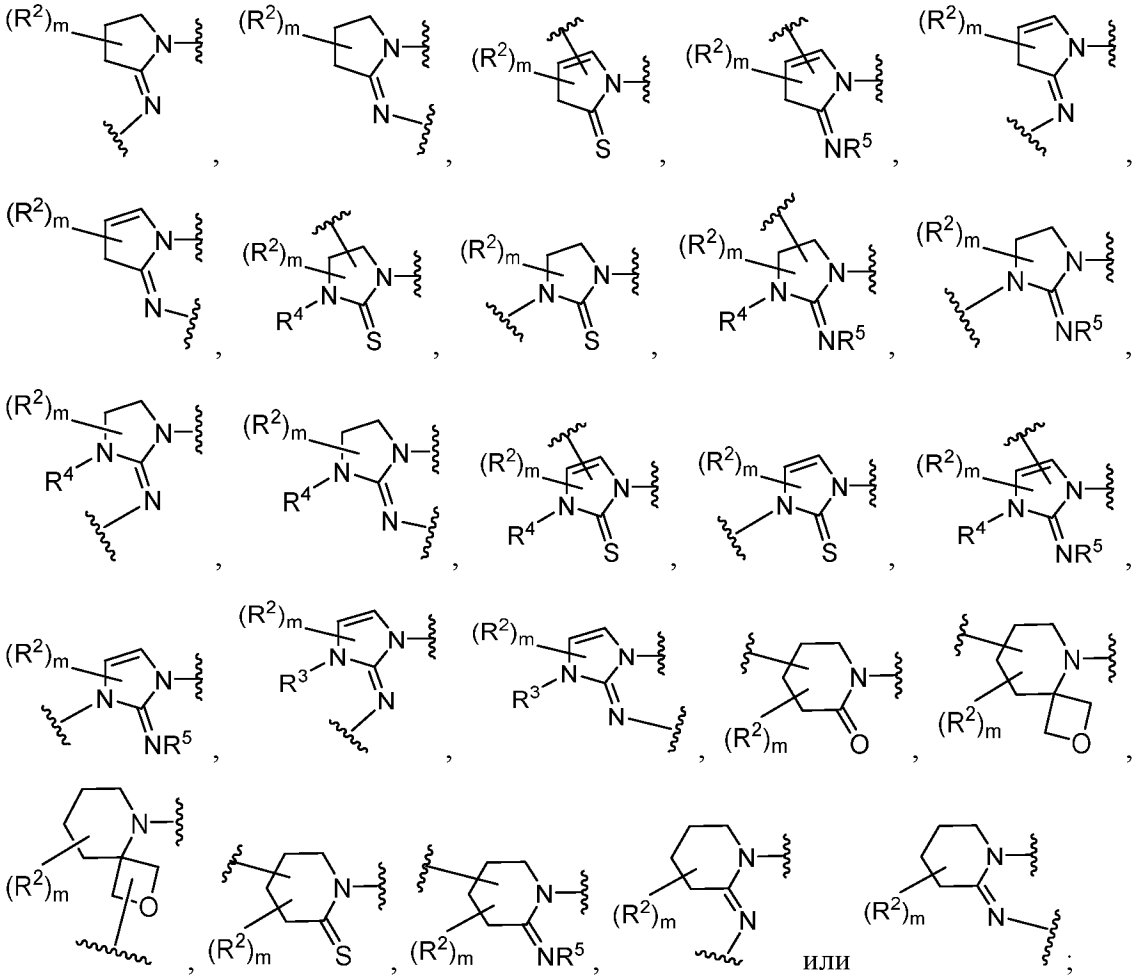
I-bb

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из 



каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

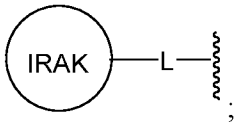
каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

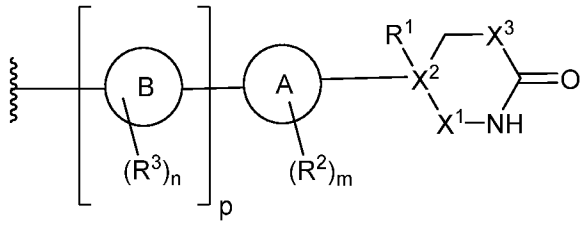
n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1, при этом, когда p равен 0, связь, соединяющая кольцо A и кольцо B, присоединена к 

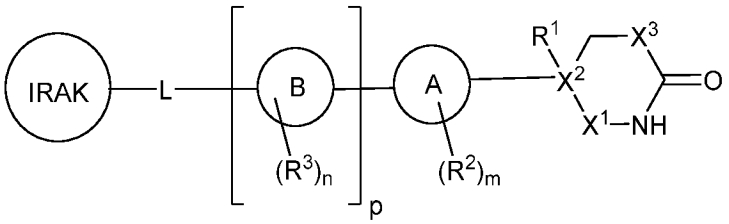
; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

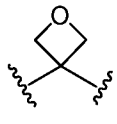
[00103] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

; в результате получается соединение формулы **I-bb'**:



I-bb′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

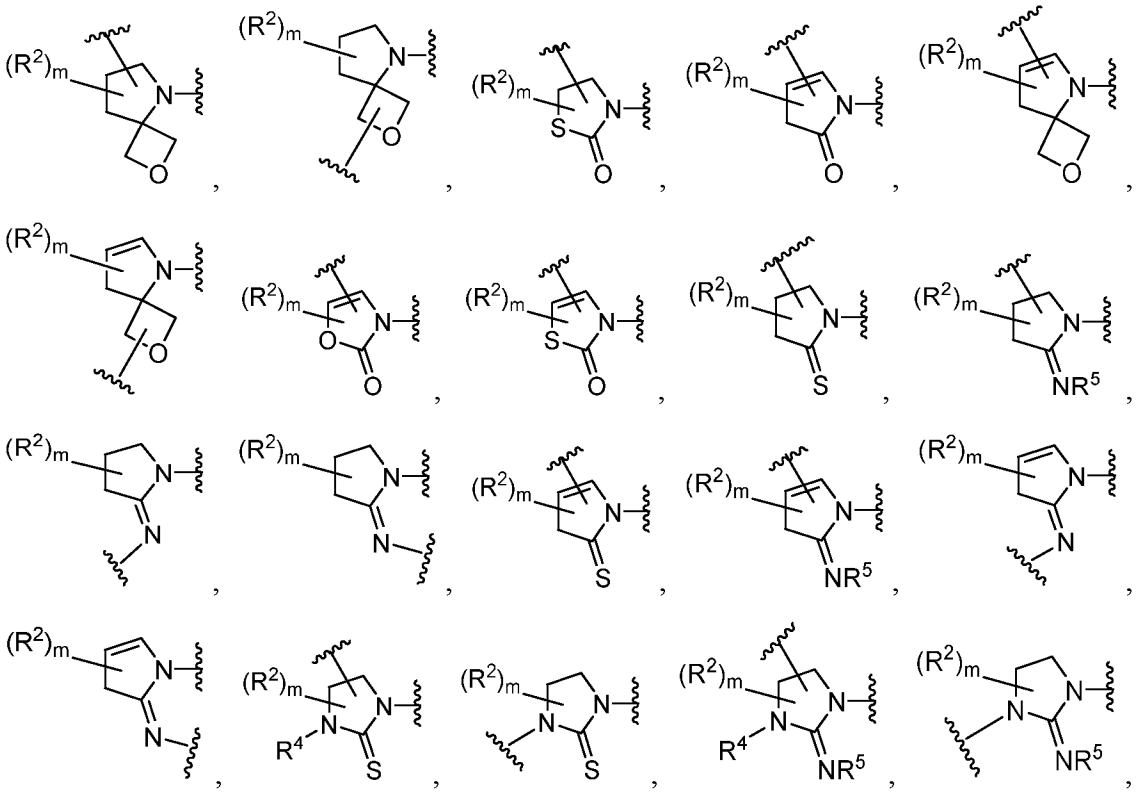
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

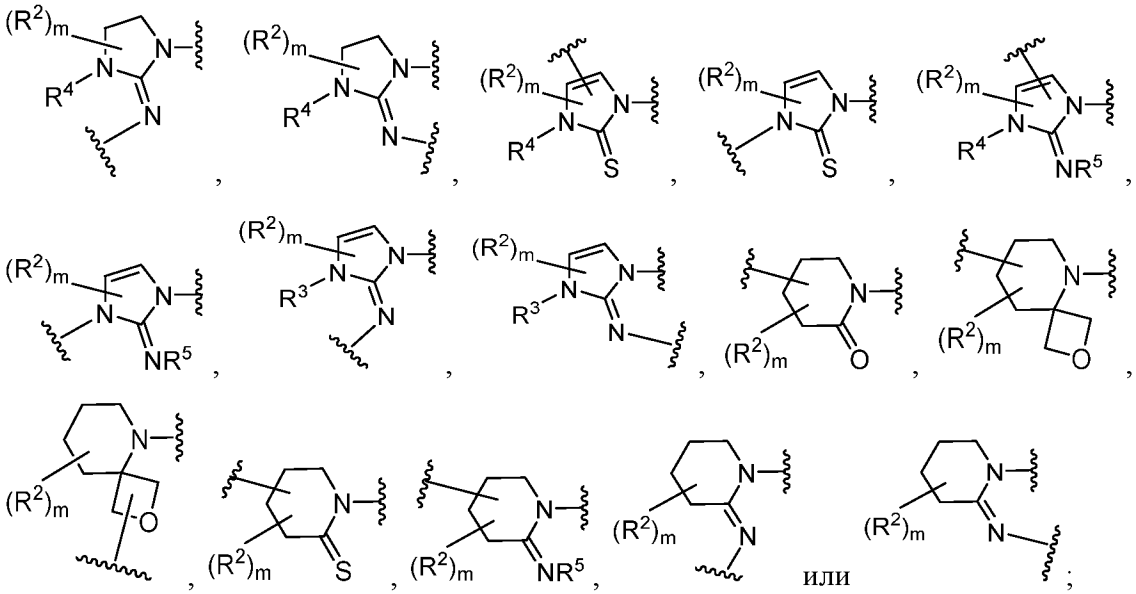
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из





каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

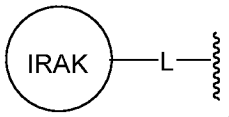
каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

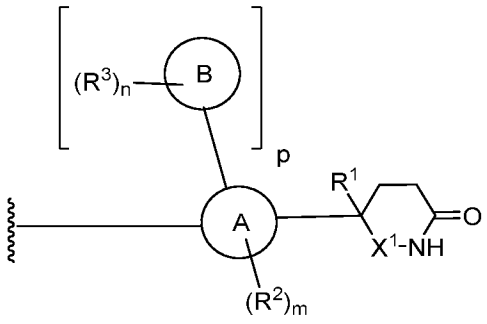
n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1, при этом, когда p равен 0, связь, соединяющая кольцо A и кольцо B, присоединена к 

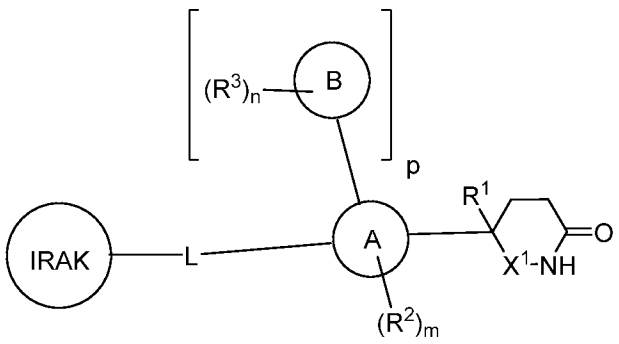
; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

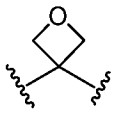
[00104] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

; в результате получается соединение формулы **I-cc**:



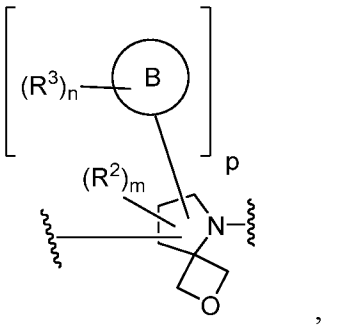
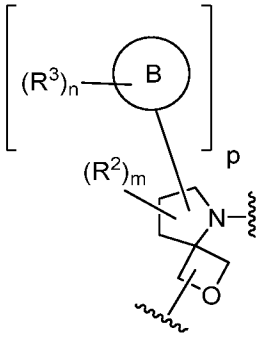
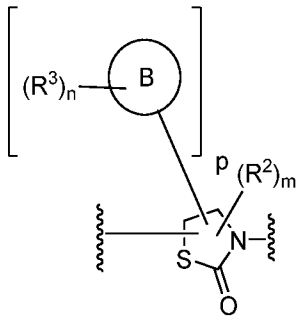
I-cc

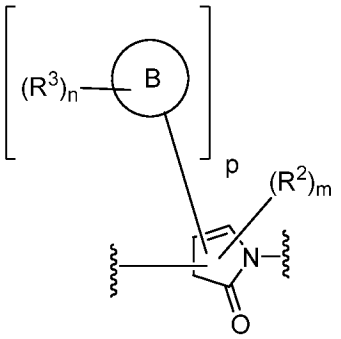
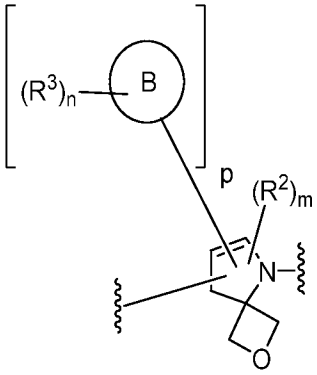
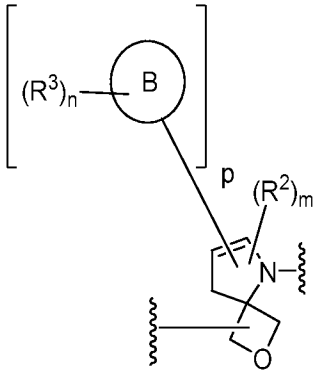
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

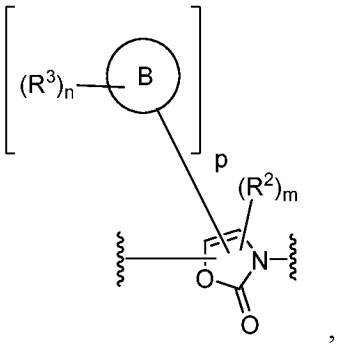
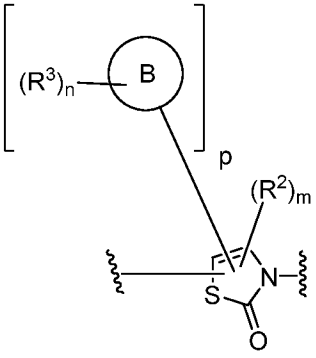
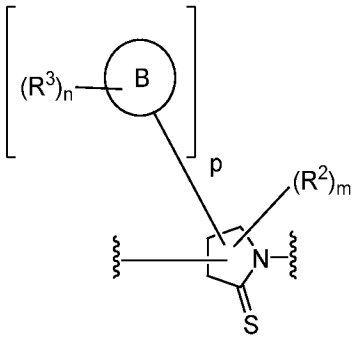
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

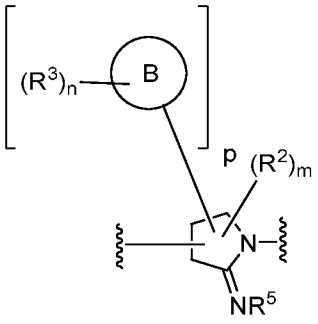
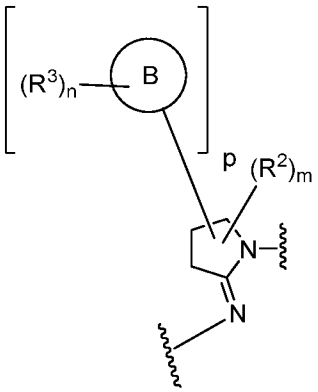
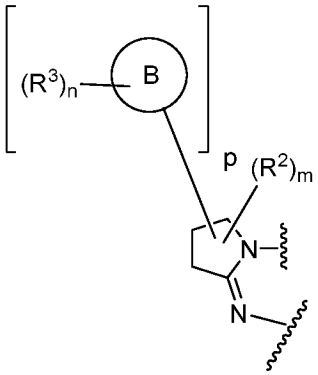
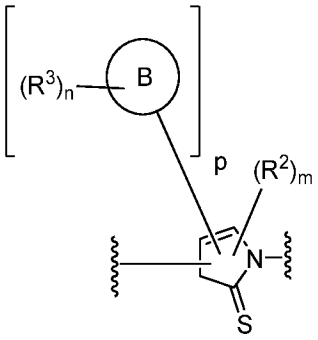
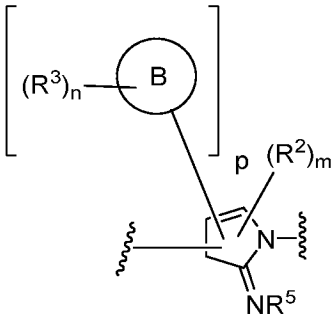
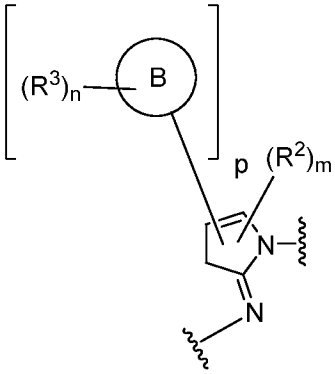
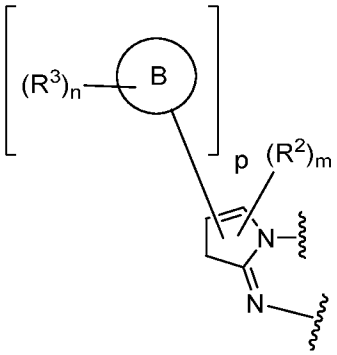
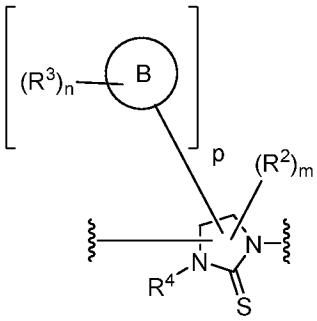
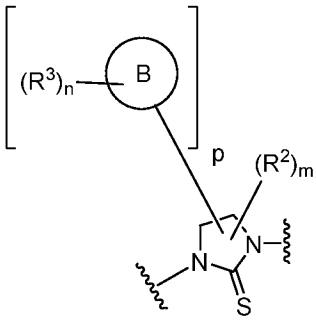
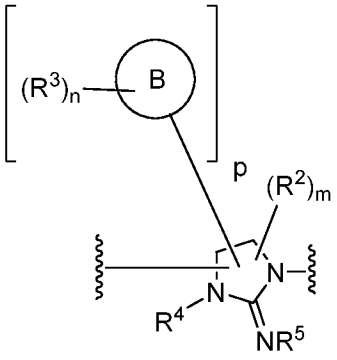
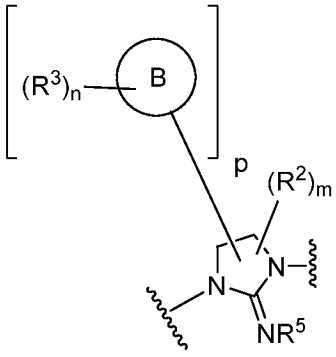
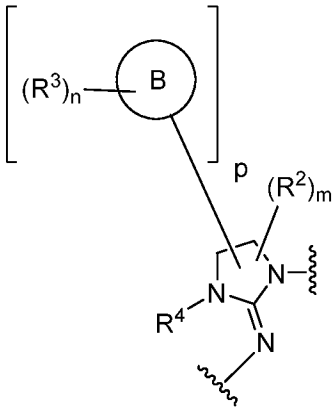
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

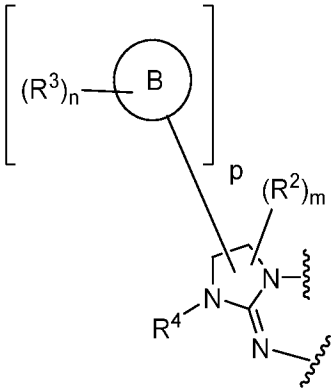
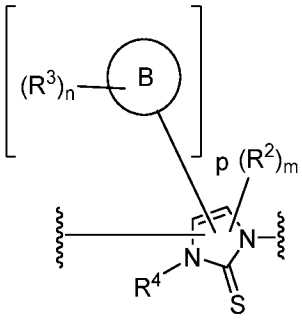
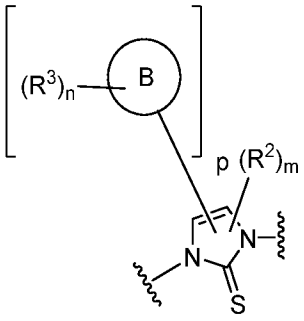
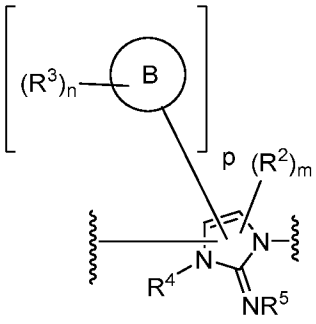
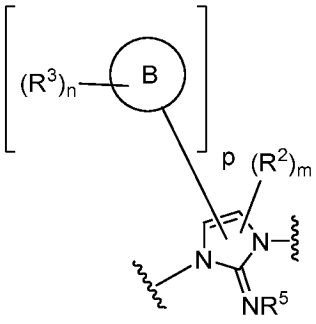
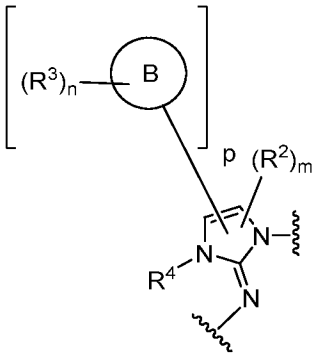
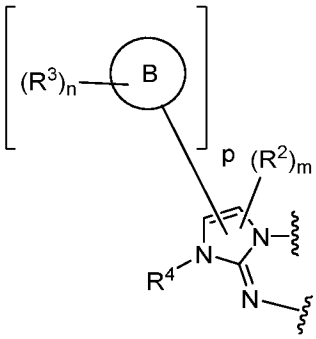
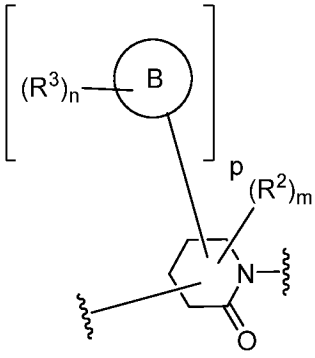
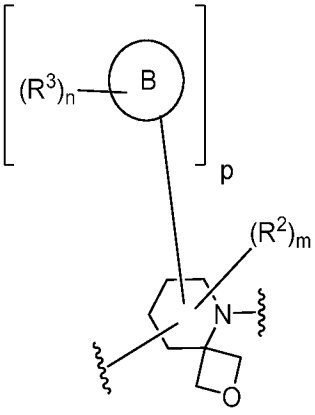
кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

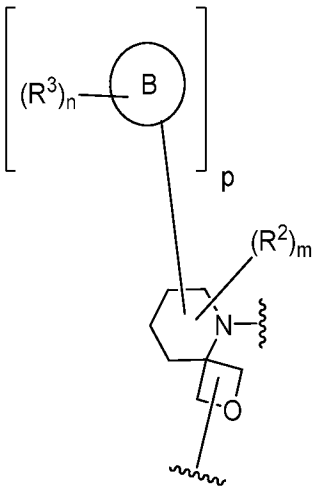
 ,  ,  ,

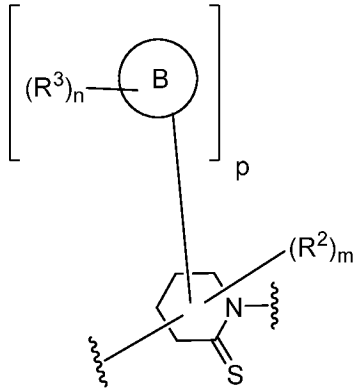
 ,  ,  ,

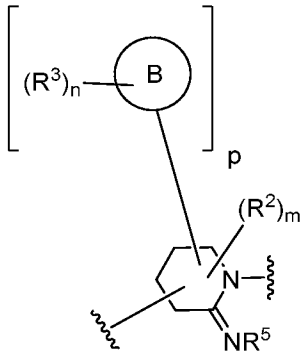
 ,  ,  ,

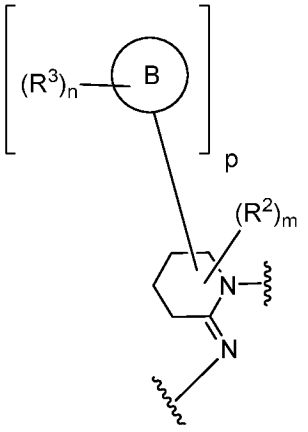

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

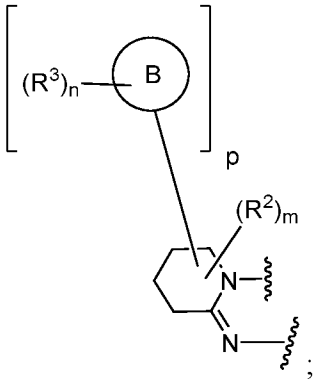

(R3)n
B
p
(R2)m
N
R4
N
N
,

(R3)n
B
p (R2)m
N
R4
N
N
S
,

(R3)n
B
p (R2)m
N
N
S
,

(R3)n
B
p
(R2)m
N
R4
N
NR5
,

(R3)n
B
p
(R2)m
N
N
NR5
,

(R3)n
B
p
(R2)m
N
R4
N
N
,

(R3)n
B
p
(R2)m
N
R4
N
N
,

(R3)n
B
p
(R2)m
N
O
,

(R3)n
B
p
(R2)m
N
O
,



,


,


,




или ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную

из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

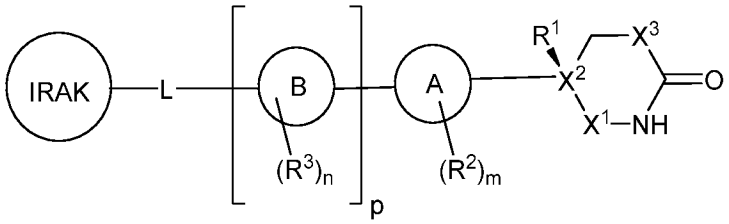
n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1; и

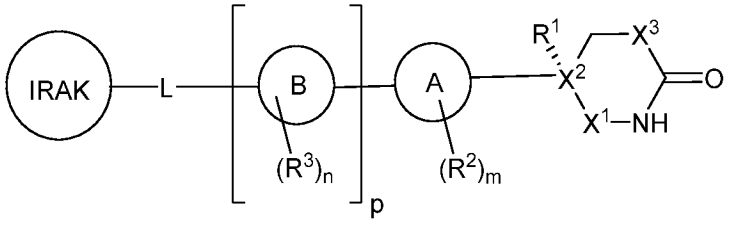
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[00105] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-bb′** представлено в виде соединения формулы **I-bb″** или формулы **I-bb‴**:



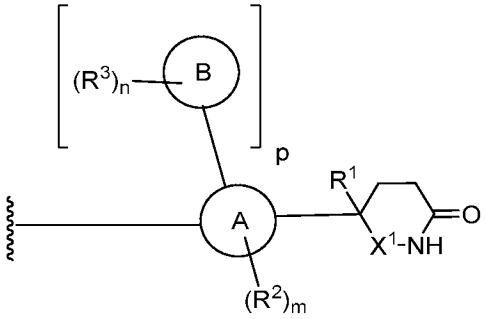
I-bb″



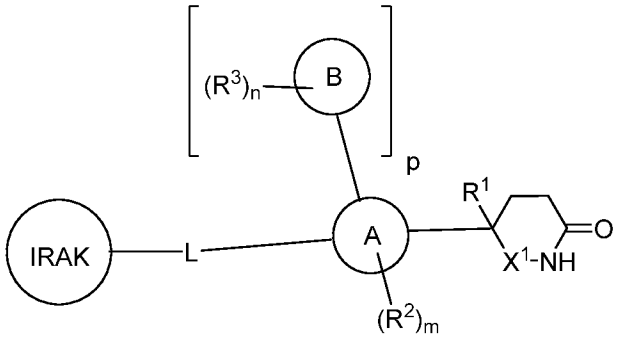
I-bb‴

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, кольца B, L, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, p и m является таким, как определено выше.

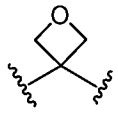
[00106] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент 

; в результате получается соединение формулы **I-cc′**:



I-cc′

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или 

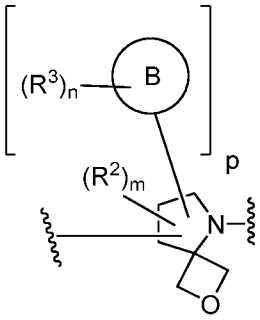
;

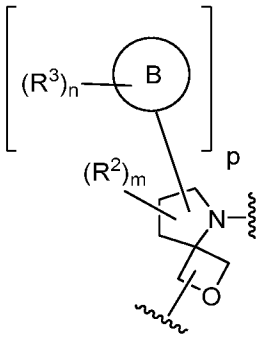
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

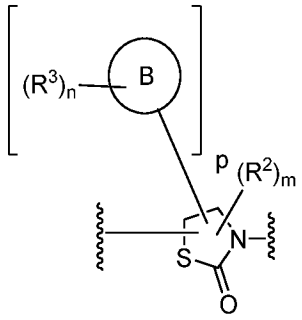
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

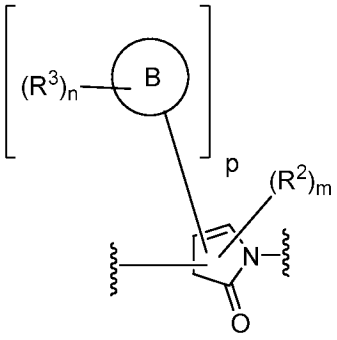
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

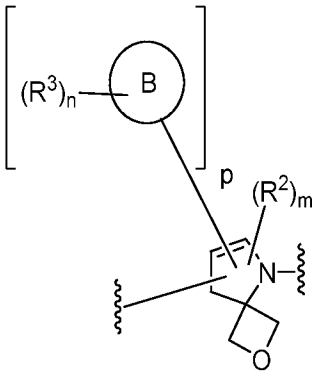
кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

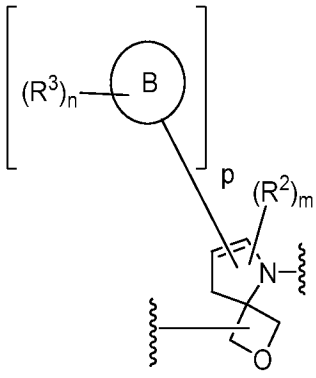


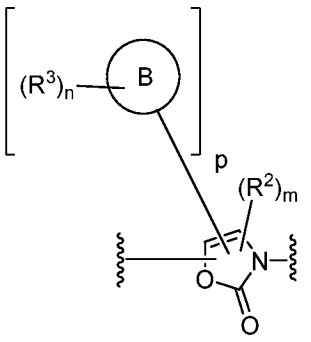
,


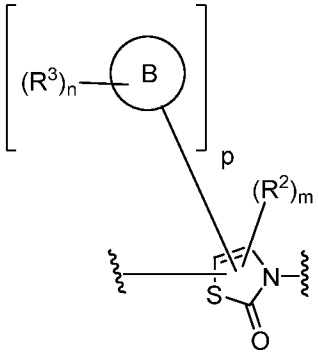
,


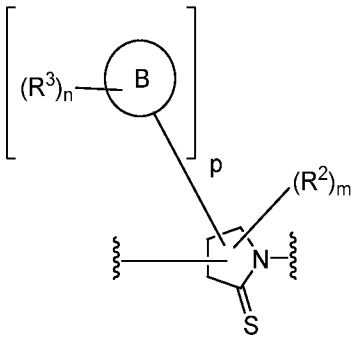
,


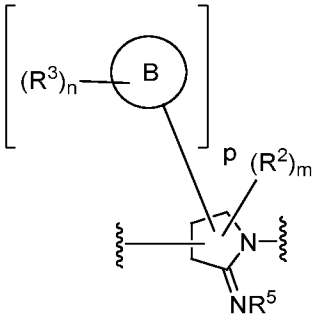
,


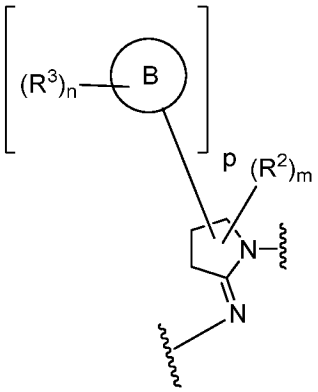
,


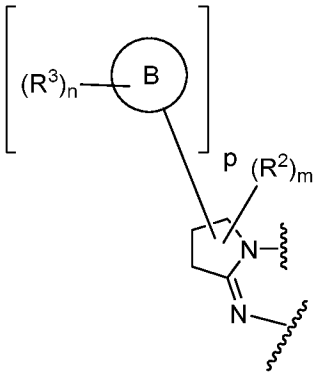
,


,


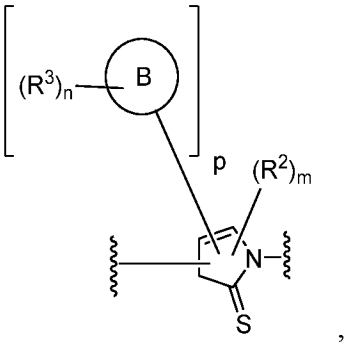
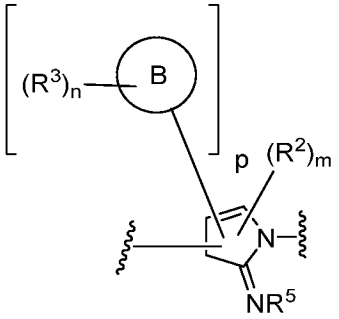
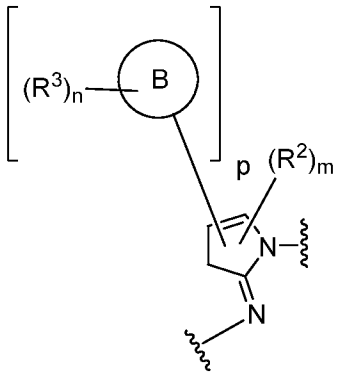
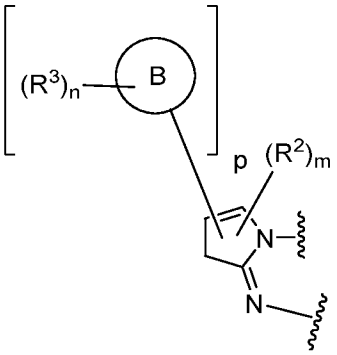
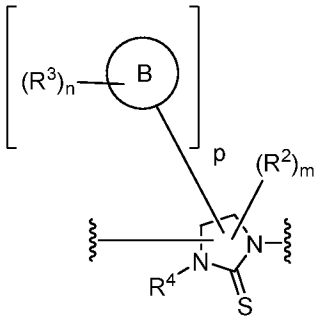
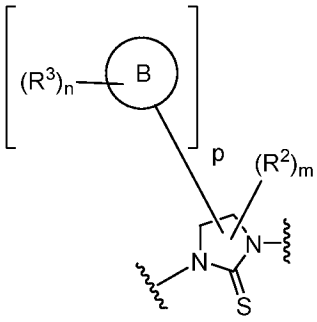
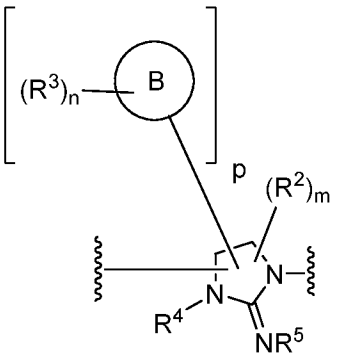
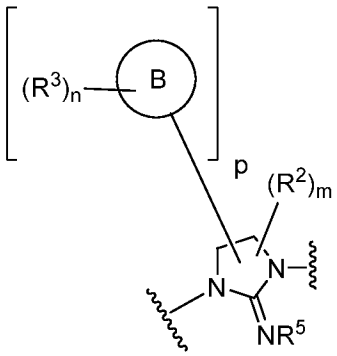
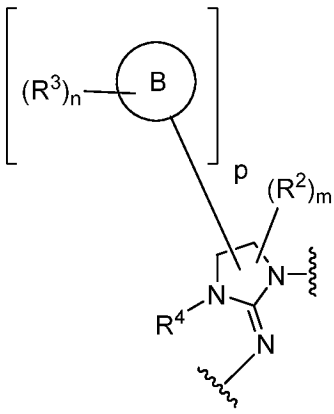
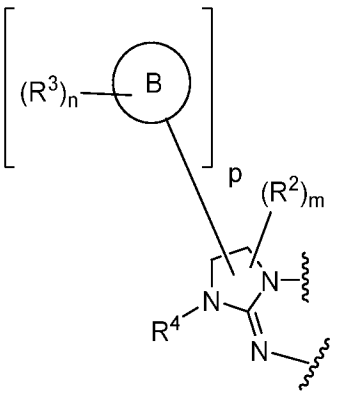
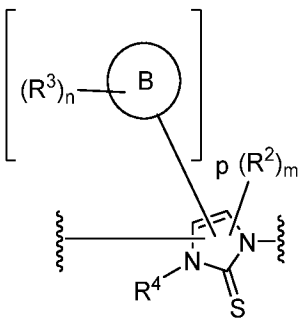
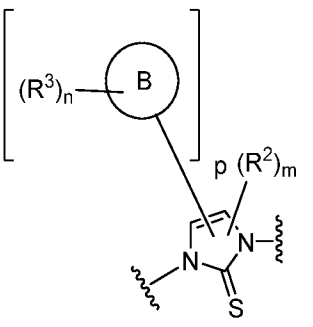
,


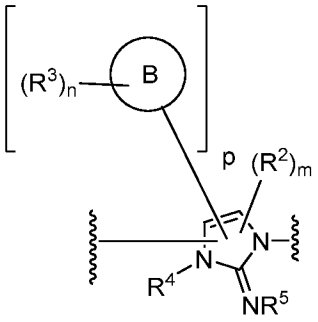
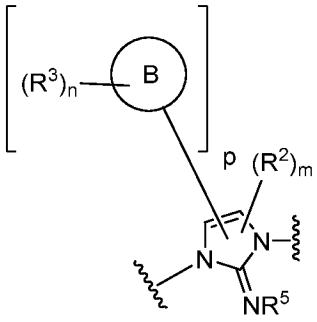
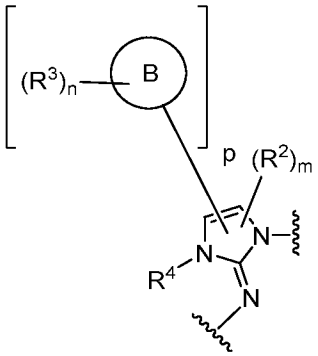
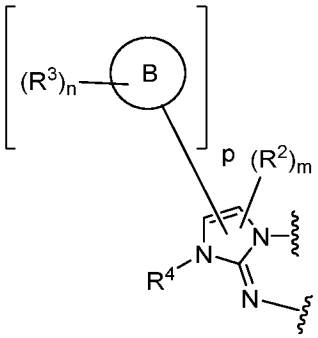
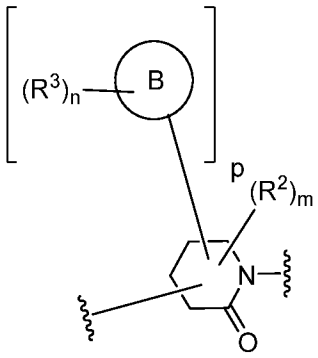
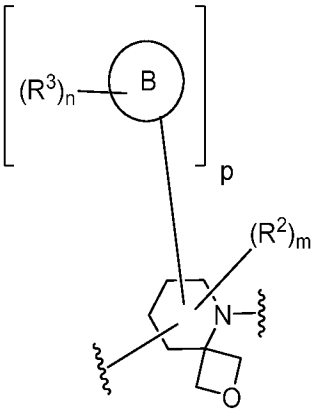
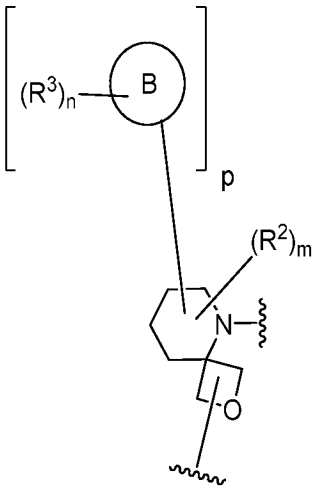
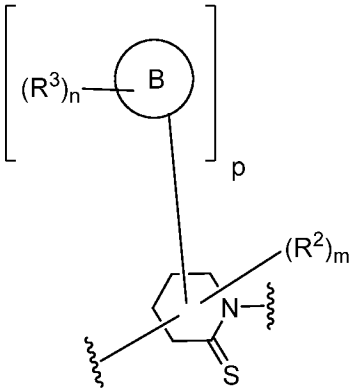
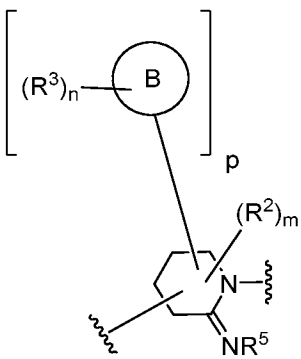
,


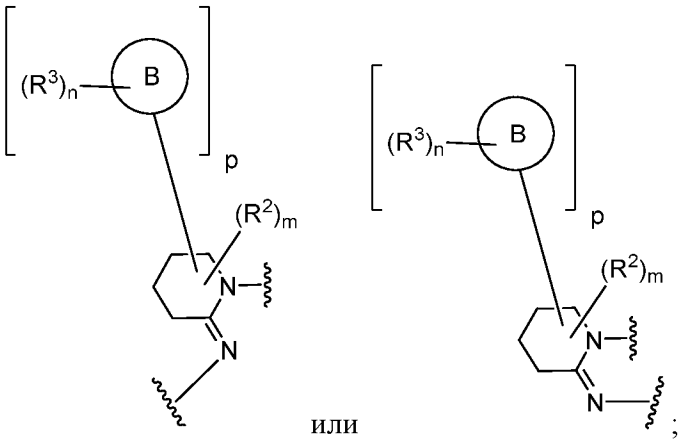
,


,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



или ;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, –R^6, галоген, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$OC(O)R$, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или –$N(R)S(O)_2R$;

кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, –R^6, галоген, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$OC(O)R$, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или –$N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

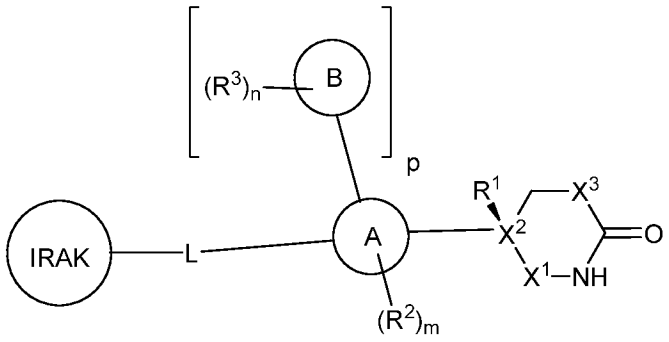
p равен 0 или 1; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или

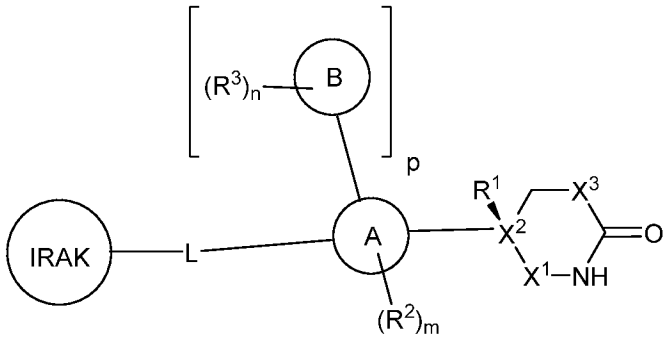
частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[00107] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-cc′** представлено в виде соединения формулы **I-cc″** или формулы **I-cc‴**:



I-cc″

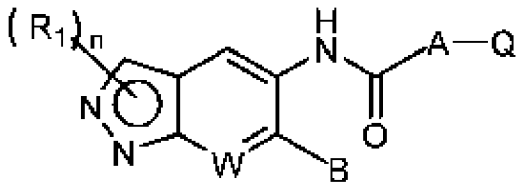


I-cc‴

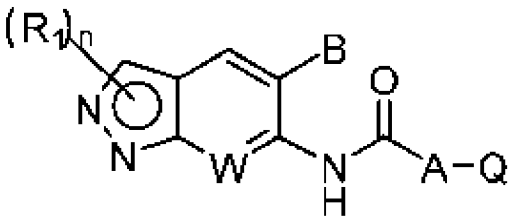
или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, кольца B, L, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, p, n и m является таким, как определено выше.

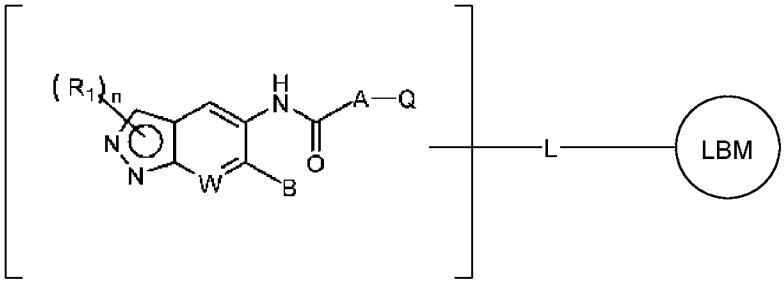
[00108] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK-4



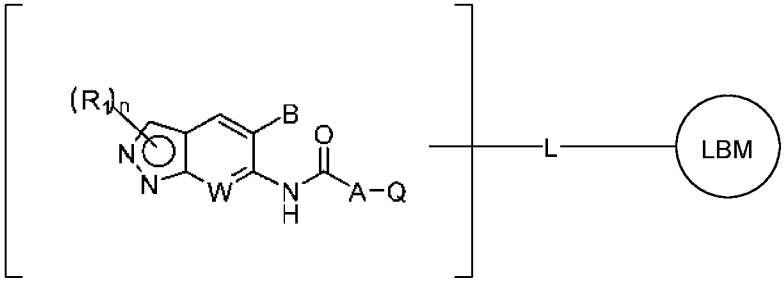
или



; в результате получается соединение формулы **I-dd-1** или **I-dd-2**, соответственно:



I-dd-1



I-dd-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно

замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный циклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный арил-NR_x—, необязательно замещенный гетероарил-NR_x—, необязательно замещенный циклоалкил-O—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-O—, необязательно замещенный арил-O— или необязательно замещенный гетероарил-O—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_Z;

B представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкокси, —NR_aR_b, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный циклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный арил-NR_x—, необязательно замещенный гетероарил-NR_x—, необязательно замещенный циклоалкил-O—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-O—, необязательно замещенный арил-O—, необязательно замещенный гетероарил-O—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_Y;

Q отсутствует или представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный (гетероарил)алкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, —NR_3R_4, —O—R_3 или —S—R; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_Z;

W представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил,

необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный (гетероарил)алкил-, необязательно замещенный алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил или —$(CH_2)_m$—R_2; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой галоген, гидрокси, алкокси, амино, нитро, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил;

R_2 представляет собой водород, —NR_aR_b, алкокси, гидрокси, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_y;

каждый R_3 и R_4 независимо выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного (циклоалкил)алкила, необязательно замещенного (гетероарил)алкила и необязательно замещенного (гетероциклоалкил)алкила; где, например, каждый необязательный заместитель независимо выбран из алкила, галогена, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила, алкокси, алкоксиалкила, амино, нитро, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, гетероарила и (гетероарил)алкила;

каждый R_a и R_b независимо выбран из водорода, алкила, аминоалкила, ацила и гетероциклила; или R_a и R_b объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного кольца;

R_x представляет собой водород, алкил, гидрокси, гидроксиалкил, ацил или циклоалкил;

каждый R_y и R_x независимо выбран из гидрокси, гидроксиалкила, галогена, алкила, оксо, галогеналкила, алкокси, алкенилокси, амино, нитро, циано, —SH, —S(алкил), глицината, сложного эфира, тиосложного эфира, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (циклоалкил)алкила, (гетероциклоалкил)алкила, аралкила и (гетероарил)алкила; при этом необязательно указанные гидрокси, гидроксиалкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, галогена, алкенила, амино, нитро, циклоалкила и (циклоалкил)алкила; или

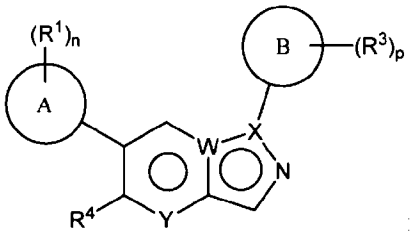
R_y и R_z объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием алкильной цепи, содержащей 1-10 атомов углерода; при этом необязательно 1-3 атома углерода заменены на O, NH или S;

m равен 1, 2 или 3; и

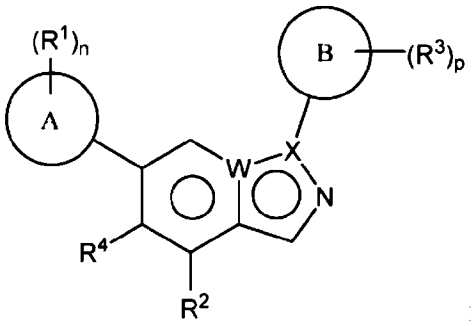
n равен 1 или 2;

как определено и описано в WO 2017/009798 и US 2018/0201609, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

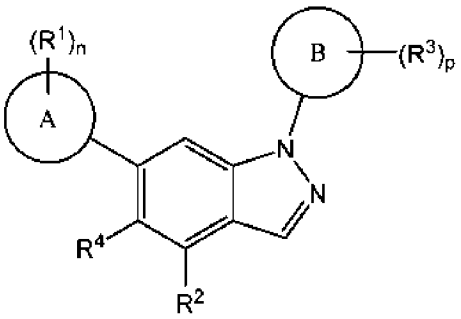
[00109] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



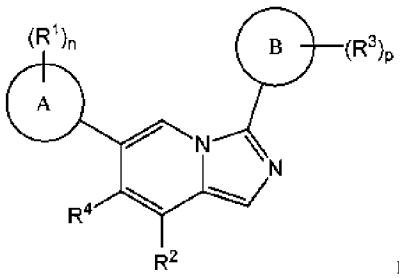
,



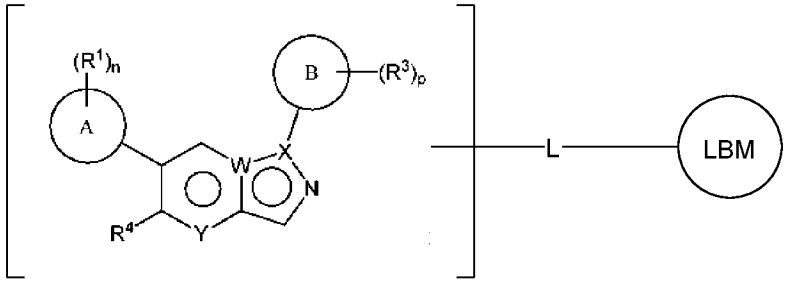
,



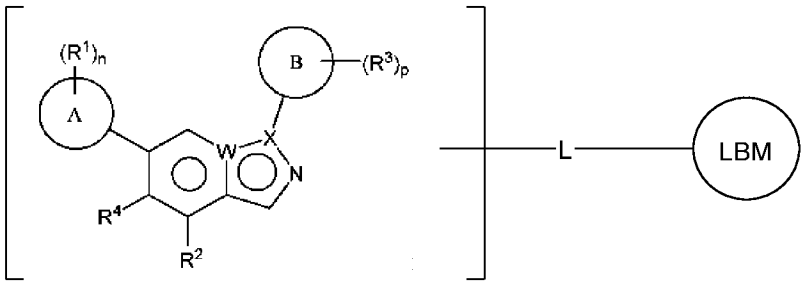
или



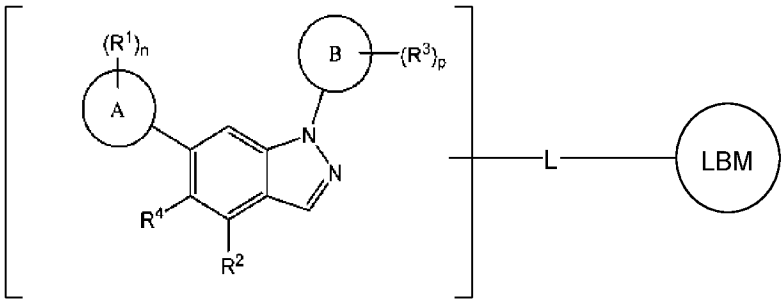
; в результате получается соединение формулы **I-ee-1**, **I-ee-2**, **I-ee-3** или **I-ee-4**, соответственно:



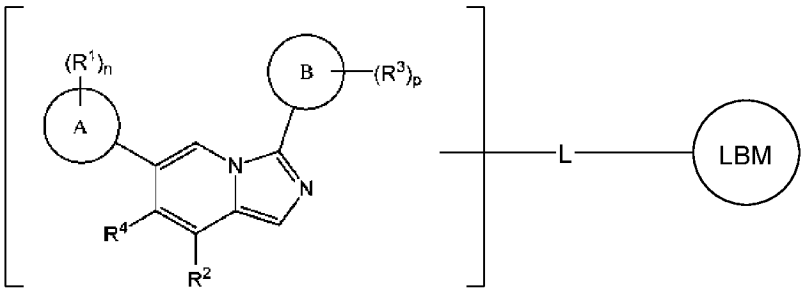
I-ee-1



I-ee-2



I-ee-3



I-ee-4

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2;

один из W и X представляет собой N, а другой из W и X представляет собой C;

Y представляет собой N или C—R^2;

R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклила, галогена, —CN, —C(R^{1a})=NR(OR^{1a}),

—$C(R^{1a})$=$N(R^{1a})$, —$C(O)R^{1a}$, —$C(O)_2R^{1a}$, —$C(O)N(R^{1a})_2$, —NO_2, —$N(R^{1a})_2$, —$N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, —$N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$, —$N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$, —$N(R^{1a})S(O)_2R^{1a}$, —OR^{1a}, —$OC(O)R^{1a}$, —$OC(O)N(R^{1a})_2$, —SR^{1a}, —$S(O)R^{1a}$, —$S(O)_2R^{1a}$, —$S(O)N(R^{1a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{1a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{10}; или два заместителя R^1 совместно с находящимися между ними атомами образуют C_{5-7}циклоалкил или насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, где указанные C_{5-7}циклоалкил или насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещены одним или более R^{15};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоциклил и 3-6-членный моноциклический гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{10};

R^{10} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{10a})$=$NR(OR^{10a})$, —$C(R^{10a})$=$N(R^{10a})$, —$C(O)R^{10a}$, —$C(O)_2R^{10a}$, —$C(O)N(R^{10a})_2$, —NO_2, —$N(R^{10a})_2$, —$N(R^{10a})C(O)R^{10a}$, —$N(R^{10a})C(O)_2R_{10a}$, —$N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, —$N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$, —$OR^{10a}$, —$OC(O)R^{10a}$, —$OC(O)N(R^{10a})_2$, —$SR^{10a}$, —$S(O)R^{10a}$, —$S(O)_2R^{10a}$, —$S(O)N(R^{10a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{10a})_2$;

R^{10a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{15a})$=$NR(OR^{15a})$, —$C(R^{15a})$=$N(R^{15a})$, —$C(O)R^{15a}$, —$C(O)_2R^{15a}$, —$C(O)N(R^{15a})_2$, —NO_2, —$N(R^{15a})_2$, —$N(R^{15a})C(O)R^{15a}$, —$N(R^{15a})C(O)_2R^{15a}$, —$N(R^{15a})C(O)N(R^{15a})_2$, —$N(R^{15a})S(O)_2R^{15a}$, —$OR^{15a}$, —$OC(O)R^{15a}$, —$OC(O)N(R^{15a})_2$, —$SR^{15a}$, —$S(O)R^{15a}$, —$S(O)_2R^{15a}$, —$S(O)N(R^{15a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{15a})_2$;

R^{15a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^2 выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-7-членного карбоциклила, 3-7-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{2a})$=$NR(OR^{2a})$, —$C(R^{2a})$=$N(R^2)$, —$C(O)R^{2a}$, —$C(O)_2R^{2a}$, —$C(O)N(R^{2a})_2$, —NO_2, —$N(R^{2a})_2$, —$N(R^{2a})C(O)R^{2a}$, —$N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, —$N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, —$N(R^{2a})S(O)_2R^{2a}$, —OR^{2a}, —$OC(O)R^{2a}$, —$OC(O)N(R^{2a})_2$, —SR^{2a}, —$S(O)R^{2a}$, —$S(O)_2R^{2a}$, —$S(O)N(R^{2a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{2a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-7-членный карбоциклил и 3-7 членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{20};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним или более R^{20};

R^{20} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-7}циклоалкила, 3-7-членного насыщенного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{20a})$=$NR(OR^{20a})$, —$C(R^{20a})$=$N(R^{20a})$, —$C(O)R^{20a}$, —$C(O)_2R^{20a}$, —$C(O)N(R^{20a})_2$, —NO_2, —$N(R^{20a})_2$, —$N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, —$N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, —$N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, —$N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, —$OR^{20a}$, —$OC(O)R^{20a}$, —$OC(O)N(R^{20a})_2$, —$SR^{20a}$, —$S(O)R^{20a}$, —$S(O)_2R^{20a}$, —$S(O)N(R^{20a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{20a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-7}циклоалкил и 3-7-членный насыщенный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{25};

R^{20a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен R^{25};

R^{25} выбран из галогена и —OR^{25a};

R^{25a} выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^3 выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{3a})$=$NR(OR^{3a})$, —$C(R^{3a})$=$N(R^{3a})$, —$C(O)R^{3a}$, —$C(O)_2R^{3a}$, —$C(O)N(R^{3a})_2$, —NO_2, —$N(R^{3a})_2$, —$N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, —$N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, —$N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, —$N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, —OR^{3a}, —$OC(O)R^{3a}$, —$OC(O)N(R^{3a})_2$, —SR^{3a}, —$S(O)R^{3a}$, —$S(O)_2R^{3a}$, —$S(O)N(R^{3a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{3a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{30};

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, 3-6-членного карбоциклила и 3-6-членного гетероциклила, где указанные C_{1-6}алкил, 3-6-членный карбоциклил и 3-

6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{30};

R^{30} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{30a})$=$NR(OR^{30a})$, —$C(R^{30a})$=$N(R^{30a})$, —$C(O)R^{30a}$, —$C(O)_2R^{30a}$, —$C(O)N(R^{30a})_2$, —NO_2, —$N(R^{30a})_2$, —$N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, —$N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, —$N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, —$N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, —$OR^{30a}$, —$OC(O)R^{30a}$, —$OC(O)N(R^{30a})_2$, —$SR^{30a}$, —$S(O)R^{30a}$ $S(O)_2R^{30a}$, —$S(O)N(R^{30a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{30a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-6 членный карбоциклил, 3-6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{35};

R^{30a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4}алкила, где C_{1-4}алкил необязательно замещен одним или более R^{35};

R^{35} в каждом случае независимо выбран из галогена и —OR^{35a};

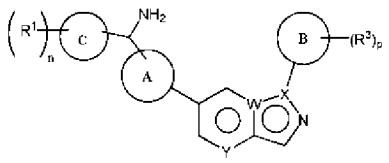
R^{35a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^4 выбран из H, галогена, C_{1-6}алкила, $N(R^{4a})_2$ и —OR^{4a}; и

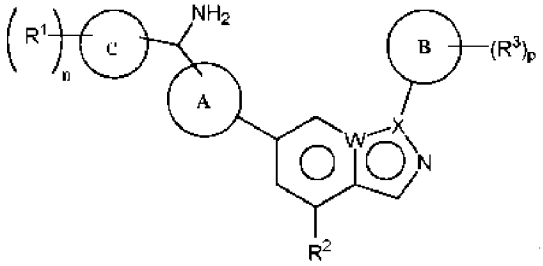
R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

как определено и описано в WO 2016/011390 и US 2017/0204093, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

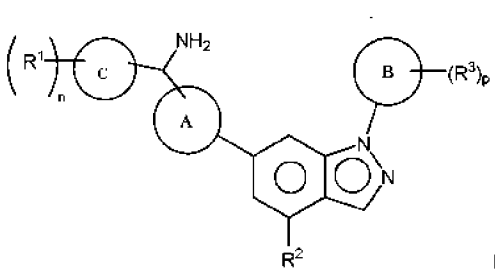
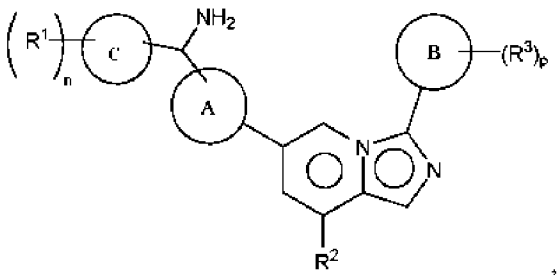
[00110] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



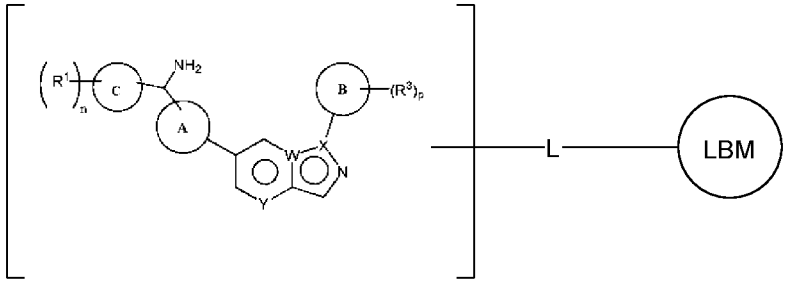
,



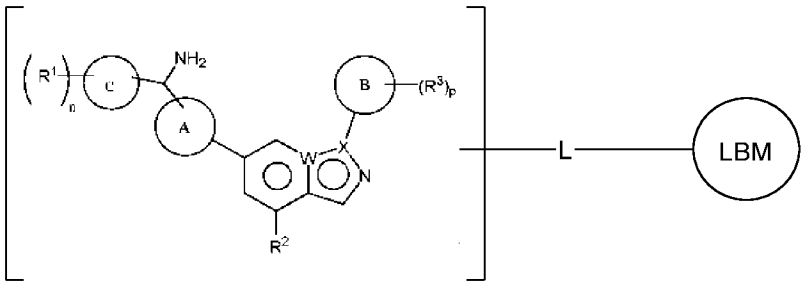
,

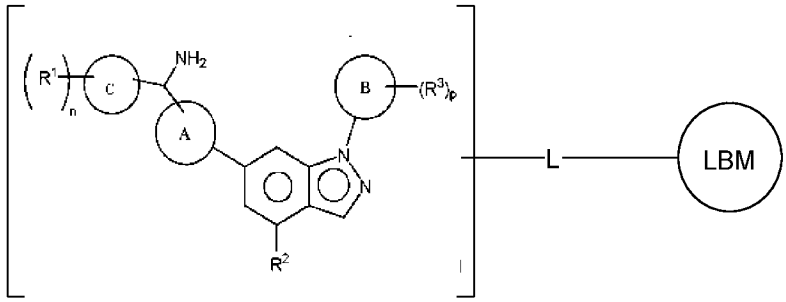
или , в результате получается соединение формулы **I-ff-1**, **I-ff-2**, **I-ff-3** или **I-ff-4**, соответственно:



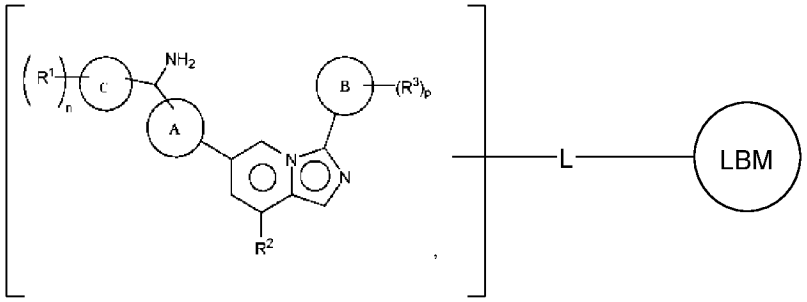
I-ff-1



I-ff-2



I-ff-3



I-ff-4

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

кольцо C представляет собой 3-6-членный карбоциклил,

n равен 1, 2 или 3;

p равен 0, 1 или 2;

один из W и X представляет собой N, и а другой из W и X представляет собой C;

Y представляет собой N или C-R^2;

R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, $-C(R^{la})=NR(OR^{la})$, $-C(R^{la})=N(R^{la})$, $-C(O)R^{la}$, $-C(O)_2R^{la}$, $-C(O)N(R^{la})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{la})_2$, $-N(R^{la})C(O)R^{la}$, $-N(R^{la})C(O)_2R^{la}$, $-N(R^{la})C(O)N(R^{la})_2$, $-N(R^{la})S(O)_2R^{la}$, $-OR^{la}$, $-OC(O)R^{la}$, $-OC(O)N(R^{la})_2$, $-SR^{la}$, $-S(O)R^{la}$, $-S(O)_2R^{la}$, $-S(O)N(R^{la})_2$ и $-S(O)_2N(R^{la})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил и C_{2-6}алкинил необязательно замещены одним или более R^{10};

R^{la} в каждом случае независимо выбран из H или C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним или более R^{10};

R^{10} в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, $-C(R^{10a})=NR(OR)^{10a}$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$, $-OR^{10a}$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)N(R^{10a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{10a})_2$;

R^{10a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-7-членного карбоциклила, 3-7-членного гетероциклила, галогена, -CN, $-C(R^{2a})=NR(OR^{2a})$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2a}$, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2a}$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)N(R^{2a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-7-членный карбоциклил и 3-7-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{20};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним или более R^{20};

R^{20} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-7}циклоалкила, 3-7-членного насыщенного гетероциклила, галогена, -CN, $-C(R^{20a})=NR(OR^{20a})$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$, $-C(O)R^{20a}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-N0_2$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-OC(O)R^{20a}$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)N(R^{20a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-7}циклоалкил и 3-7-членный насыщенный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{25};

R^{20a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен R^{25};

R^{25} выбран из галогена и $-OR^{25a}$;

R^{25a} выбран из H и C_{1-6}алкила;

R выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклила, галогена, -CN, $-C(R^{3a})=NR(OR^{3a})$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)N(R^{3a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{30};

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, 3-6-членного карбоциклила и 3-6-членного гетероциклила, где указанные C_{1-6}алкил, 3-6-членный карбоциклил и 3-

6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{30};

R^{30} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, -CN, -$C(R^{30a})$=$NR(OR^{30a})$, -$C(R^{30a})$=$N(R^{30a})$, -$C(O)R^{30a}$, -$C(O)_2R^{30a}$, -$C(O)N(R^{30a})_2$, -NO_2, -$N(R^{30a})_2$, -$N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, -$N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, -$N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, -$N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, -$OR^{30a}$, -$OC(O)R^{30a}$, -$OC(O)N(R^{30a})_2$, -$SR^{30a}$, -$S(O)R^{30a}$, -$S(O)_2R^{30a}$, -$S(O)N(R^{30a})_2$ и -$S(O)_2N(R^{30a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-6 членный карбоциклил, 3-6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{35};

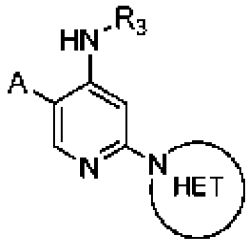
R^{30a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4}алкила, где C_{1-4}алкил необязательно замещен одним или более R^{35};

R^{35} в каждом случае независимо выбран из галогена и -OR^{35a}; и

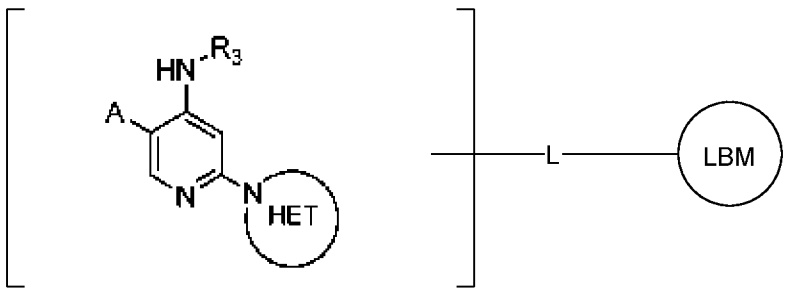
R^{35a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

как определено и описано в WO 2017/127430, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00111] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-gg-1**:



I-gg-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

HET представляет собой гетероарил, выбранный из пирроло[2,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-d]пиримидинила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразоло[3,4-d]пиримидинила, имидазоло[4,5-b]пиридинила и имидазоло[4,5-d]пиримидинила, где указанный гетероарил присоединен к пиридинильной группе в соединении формулы (I) через кольцевой атом азота в указанном гетероариле, и где указанный гетероарил замещен 0-2 R_b;

A представляет собой пиразолил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, оксадиазолил или дигидроизоксазолил, каждый из которых замещен R_a;

R_3 представляет собой C_{2-3} алкил, C_{2-3} фторалкил, C_{3-4} гидроксиалкил или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиразолила, где указанная циклическая группа замещена 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, C_{1-2} алкила и $—CH_2CHF_2$;

R_a представляет собой:

(i) H, F, C_1, —OH, —CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-5} гидроксифторалкил, C_{2-4} алкенил, C_{1-6}аминоалкил, $—(CH_2)_{1-3}NHR_y$, $—(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$, $—CH_2CH(OH)$(фенил), $—CH(CH_2OH)$(фенил), $—CH_2CH(OH)CH_2$(фенил), $—CH_2CH(OH)CH_2O$(метоксифенил), $—CH_2CH(NH_2)CH_2$(фенил), $—(CH_2CH_2O)_4H$, $—(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}$алкил), $—CH_2C(O)(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2C(O)NR_yR_y$, $—(CH_2)_{1-3}NR_yC(O)(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $—C(O)NH_2$, $—CH_2NR_yC(O)NH_2$, $—(CH_2)_{1-2}NR_yC(O)O(C_{1-2}$ алкил), $—(CR_yR_y)_{1-5}OC(O)CH_2NR_yR_y$, $—CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $—CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2S(O)_2$(фенил) или —NH(аминоциклогексил); или

(ii) $—(CH_2)_{0-3}R_z$ или $—(CH_2)_{0-1}C(O)R_z$, где R_z представляет собой C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пирролидинонил, морфолинил, пирролидинил, фенил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, диоксопиримидинил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]тиазолил, 1,3-диоксоланил или 8-азабицикло[3.2.1]октанил, каждый замещен 0-4 заместителями, независимо

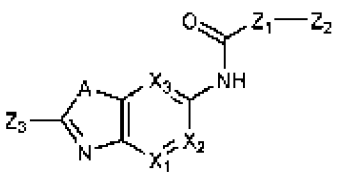
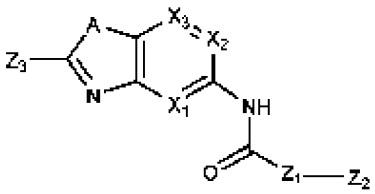
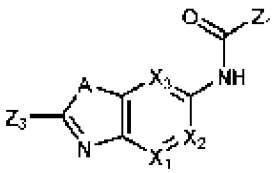
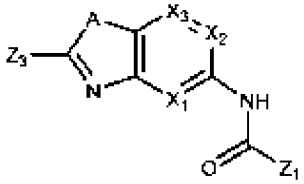
выбранными из F, —CN, —OH, —NR_yR_y, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, —CH(фенила)$_2$, —O(C_{1-4} алкила), —C(O)(C_{1-4} алкила), —C(O)(C_{1-4} дейтероалкила), —C(O)(C_{1-5} гидроксиалкила), —C(O)(C_{1-3} фторалкила), —C(O)(C_{3-6}циклоалкила), —C(O)O(C_{1-3} алкила), —$C(O)NR_yR_y$, —C(O)(фенила), —C(O)(пиридинила), —$C(O)CH_2$(C_{3-6} циклоалкила), —C(O)O(C_{1-4} алкила), —NH(C_{1-4} алкила), —NH(C_{1-3} фторалкила), —$NHC(O)CH_3$, —NHC(O)O(C_{1-3} алкила), —$NHC(O)OC(CH_3)_3$, —$S(O)_2$(C_{1-3} алкила), —$OS(O)_2$(C_{1-3} алкила), метилоксадиазолила и пиримидинила;

каждый R_b независимо выбран из H, Cl, —CN, —NH_2 и —$C(O)NH_2$, где указанный гетероарил присоединен к пиридинильной группе через атом азота в указанном гетероариле; и

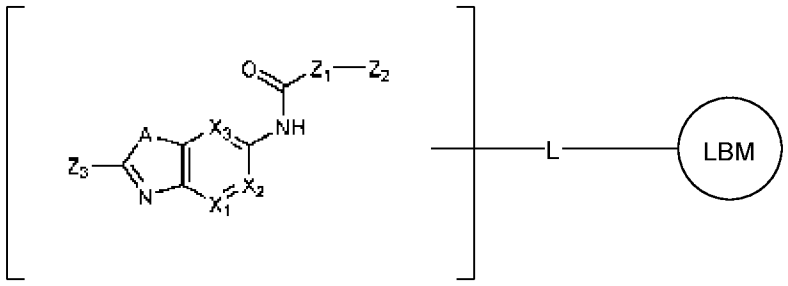
каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил;

как определено и описано в WO 2016/210034 и US 2018/0186799, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

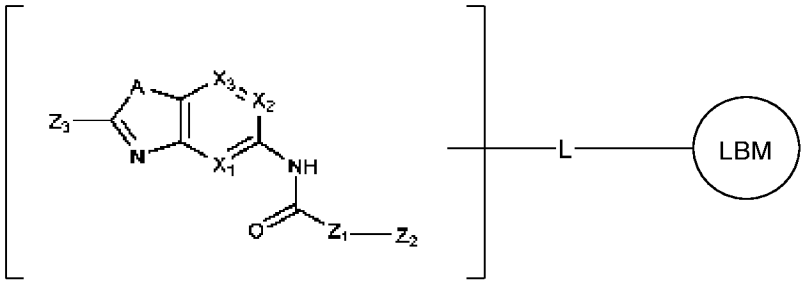
[00112] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4


,

,

,


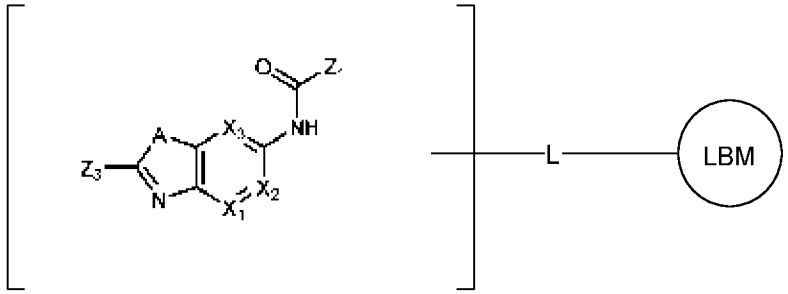
или ; в результате получается соединение формулы **I-hh-1**, **I-hh-2**, **I-hh-3** или **I-hh-4**, соответственно:



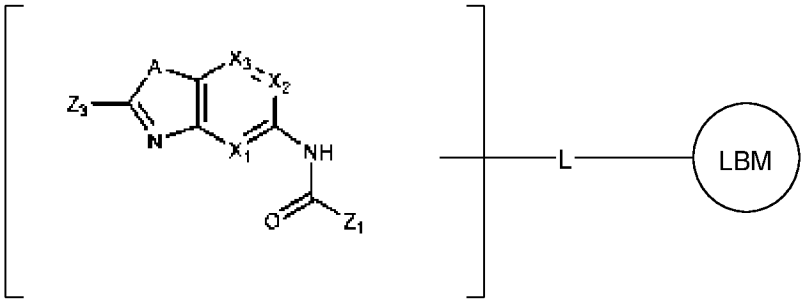
I-hh-1



I-hh-2



I-hh-3



I-hh-4

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

каждый X_1, X_2 и X_3 независимо представляет собой CR^2 или N;

A представляет собой O, S, S(O) или $S(O)_2$;

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-, необязательно замещенный аралкил-, необязательно замещенный гетероаралкил-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-, необязательно замещенный арилокси-, необязательно замещенный гетероарилокси-, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси-, необязательно замещенный циклоалкилокси-, необязательно замещенный арил-NR′—, необязательно замещенный гетероарил-NR′—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR′—, необязательно замещенный циклоалкил-NR′—, необязательно замещенный арил-S—, необязательно замещенный гетероарил-S—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-S—, необязательно замещенный циклоалкил-S—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-NR′—, необязательно замещенный аралкил-NR′—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-NR′—, необязательно замещенный гетероаралкил-NR′—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный аралкил-S—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный гетероаралкил-S—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный аралкил-O—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный гетероаралкил-O—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_x;

Z_2 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилокси-, необязательно замещенный гетероарилокси-, необязательно замещенный циклоалкилокси-, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-, необязательно замещенный аралкил-, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-, необязательно замещенный гетероаралкил-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-NR″—, необязательно замещенный аралкил-NR″—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-NR″—, необязательно замещенный гетероаралкил-NR″—

, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный аралкил-O—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный гетероаралкил-O—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный аралкил-S—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-S— или необязательно замещенный гетероаралкил-S—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_y;

Z_3 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилокси-, необязательно замещенный гетероарилокси-, необязательно замещенный циклоалкилокси-, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-, необязательно замещенный аралкил-, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-, необязательно замещенный гетероаралкил-, необязательно замещенный (циклоалкил)-NR′′′—, необязательно замещенный арил-NR′′′—, необязательно замещенный гетероарил-NR′′′—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR′′′—, необязательно замещенный арил-S—, необязательно замещенный гетероарил-S—, необязательно замещенный циклоалкил-S—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-S—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-NR′′′—, необязательно замещенный аралкил-NR′′′—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-NR′′′—, необязательно замещенный гетероаралкил-NR′′′—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный аралкил-O—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный гетероаралкил-O—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный аралкил-S—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-S— или необязательно замещенный гетероаралкил-S—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_z;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, алкила, галогеналкила, галогена, циано, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного циклоалкила,

необязательно замещенного (циклоалкил)алкила-, необязательно замещенного циклоалкилокси-, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила-, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного (гетероциклоалкил)алкила-, необязательно замещенного гетероаралкила-, —NR_aR_b, —O—R_3 и —S—R_3; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, галогеналкил, гидрокси, гидроксиалкил, —SH, —S(алкил), циано, амидо, амино, карбоксилат, глицинат, аланинат, оксо, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R′, R″ и R‴ независимо выбран из водорода, алкила, гидрокси, гидроксиалкила, ацила и циклоалкила;

каждый R_x, R_y и R_z независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогена, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкокси, —SH, —S(алкила), циано, амидо, карбоновой кислоты, карбоксилата, сложного эфира, тиосложного эфира, алкоксикарбонила, —C(O)NH(алкила), оксо, циклоалкила, циклоалкилокси, (циклоалкил)алкила-, арила, аралкила-, гетероциклоалкила, гетероарила, (гетероциклоалкил)алкила-, гетероаралкила-, —NR_aR_b, —O—R_4 или —S—R_4; при этом необязательно указанные циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, галогеналкила, амино, гидрокси, алкила, циано, нитро, алкенила, аминоалкила, гидроксиалкила и галогеналкокси;

каждый R_a и R_b независимо выбран из водорода, алкила, аминоалкила, ацила, аминоацила, галогена, галогеналкила, гидрокси, галогеналкокси, гидроксиалкила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (циклоалкил)алкила-, (гетероциклоалкил)алкила-, аралкила- и (гетероарил)алкила-; при этом необязательно указанные циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, галогена, алкенила, циано, гидрокси, гидроксиалкила, алкокси, амино и нитро; или

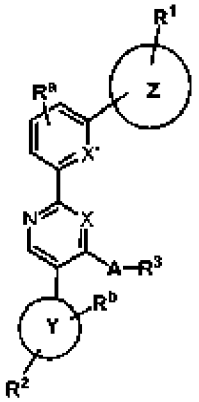
R_a и R_b объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-8-членного необязательно замещенного кольца; и

каждый R_3 и R_4 независимо выбран из водорода, алкила, аминоацила, фосфата, фосфоната,

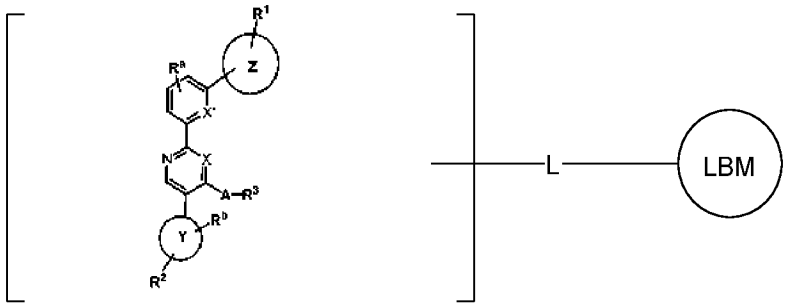
алкилфосфата, алкоксикарбонила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила-, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, аралкила-, гетероаралкила и (гетероциклоалкил)алкила-;

как определено и описано в WO 2017/009806 и US 2018/0208605, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00113] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-ii-1**:



I-ii-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X представляет собой CR или N;

A представляет собой O, S, SO_2, SO, —NRC(O), —$NRSO_2$ или N(R) или отсутствует;

R^3 представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$, или —$N(R)_2$; или

когда A представляет собой —NRC(O), —$NRSO_2$ или N(R); затем R и R^3 совместно с атомами, к которым каждый из них присоединен, могут образовывать 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждое из которых является необязательно замещенным;

X′ представляет собой CR или N;

кольцо Z представляет собой 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждое из которых является необязательно замещенным;

R^1 представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$;

R^a отсутствует или представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$;

кольцо Y представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^2 представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$;

R^b отсутствует или представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$;

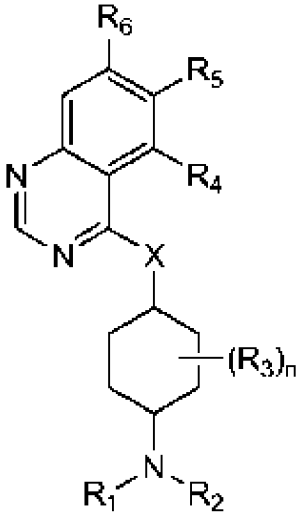
каждый R независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, C_{3-10} арил, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое

гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый из которых является необязательно замещенным; или

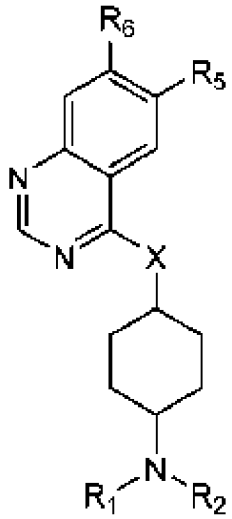
две группы R при одном и том же атоме объединены совместно с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-10} арила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый из которых является необязательно замещенным;

как определено и описано в WO 2016/081679 и US 2016/0145252, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

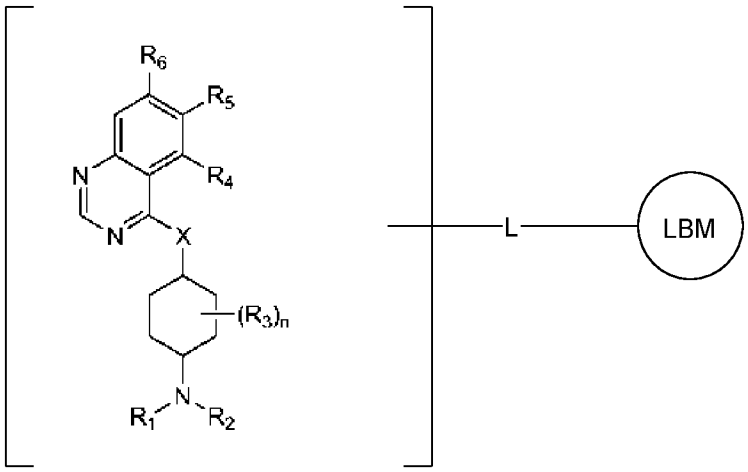
[00114] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



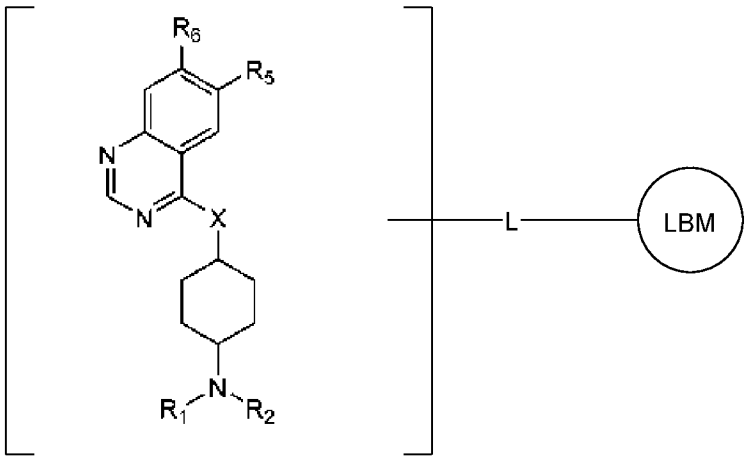
или



; в результате получается соединение формулы **I-jj-1** или **I-jj-2**, соответственно:



I-jj-1



I-jj-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X представляет собой NH или O;

b равен 0 или 1;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R_1 и R_2 независимо представляют собой H, (C_1-C_4)алкил и гетероциклил, или R_1и R_2 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием моноциклического или бициклического (конденсированного, мостикового или спироциклического) гетероцикла, содержащего 3-8 атомов углерода, необязательно содержащего в дополнение к атому азота, один или два дополнительных

гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанные алкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_3 представляет собой (C_1-C_4)алкил где две соседние алкильные группы могут быть объединены и образовывать мостиковый фрагмент из 3-6 атомов углерода;

R_4 отсутствует или представляет собой галоген или O_b(C_1-C_4)алкил;

R_5 выбран из C_1-C_4 алкила и C_2-C_4 алкенила, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_b;

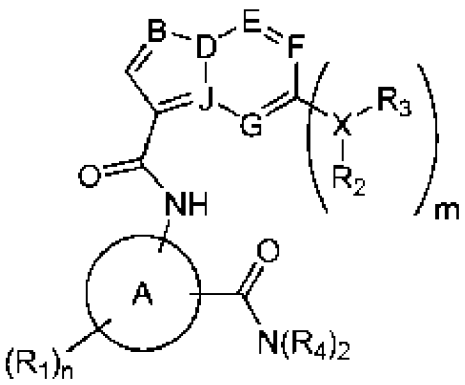
R_6 отсутствует или представляет собой галоген, или O(C_1-C_4)алкил;

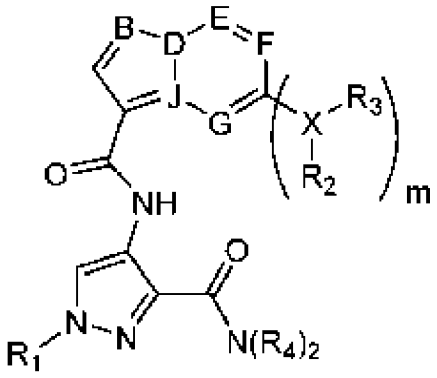
R_a представляет собой галоген, оксо, OH, O_b(C_1-C_4)алкил, CF_3, SO_2(C_1-C_4)алкил или гетероциклил, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F и (C_1-C_4)алкила; и

R_b независимо выбран из OH, галогена, O_b(C_1-C_4)алкила и CN;

как определено и описано в WO 2016/053769 и US 2017/0247388, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

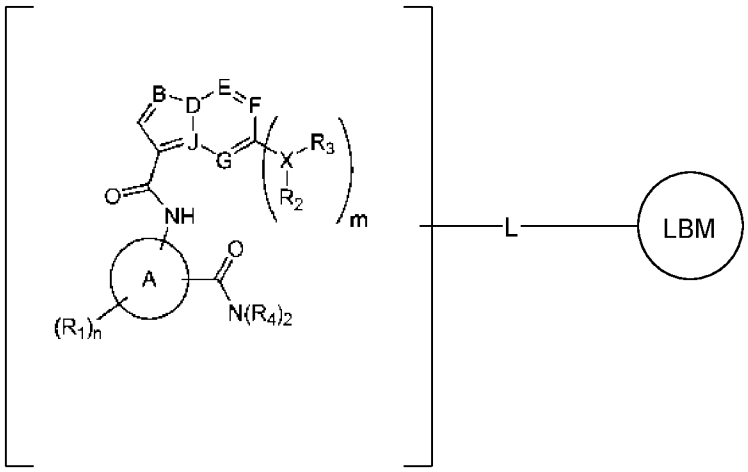
[00115] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



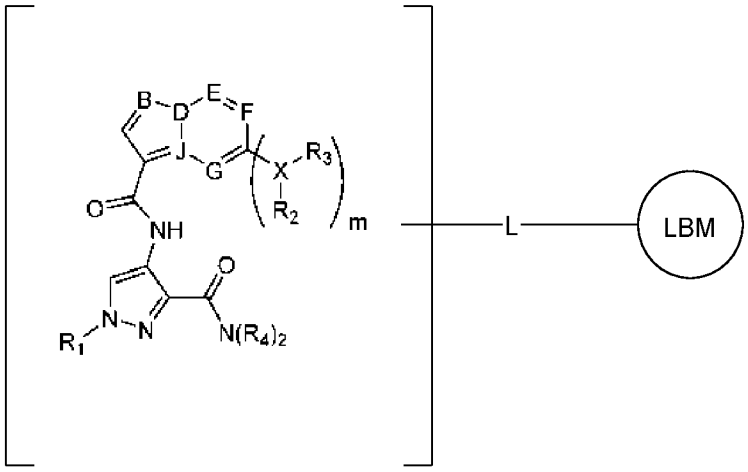


или ;

в результате получается соединение формулы **I-kk-1** или **I-kk-2**, соответственно:



I-kk-1



I-kk-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

B представляет собой CH, N или S; D представляет собой CH или N; E представляет собой CH или N; F представляет собой CH или N; G представляет собой CH или N; и J представляет собой C или N, при этом, когда B представляет собой S, D представляет собой CH, E представляет собой N, F представляет собой CH, G представляет собой N и J представляет собой C;

X представляет собой O, S, CH_2 или N;

m равен 0 или 1; n равен 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой пиридинил, пиразолил, тиофенил, фуранил или фенил;

R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, пиримидина, пиперидина и фенила, каждый из которых необязательно замещен (C_1-C_4)алкилом, OH, галогеном, O(C_1-C_4)алкилом, метилпиперидином, $S(O)_2R_c$, $C(O)N(R_b)_2$ или $C(O)O(C_1$-$C_4)$алкилом;

R_2 отсутствует или представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, пиранила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, тиопиранила, пиразолила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, оксо, $N(R_b)_2$, оксопирролидинила или морфолинила, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием пиперазина или морфолина, каждый из которых необязательно замещен оксо;

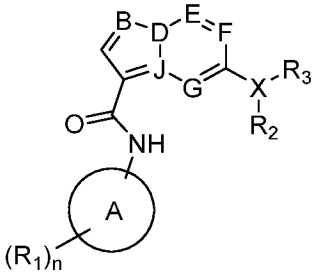
R_4 независимо представляет собой H или метил;

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила; и

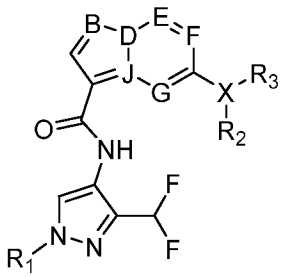
R_c представляет собой метил;

как определено и описано в WO 2016/144844 и US 2018/0051027, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

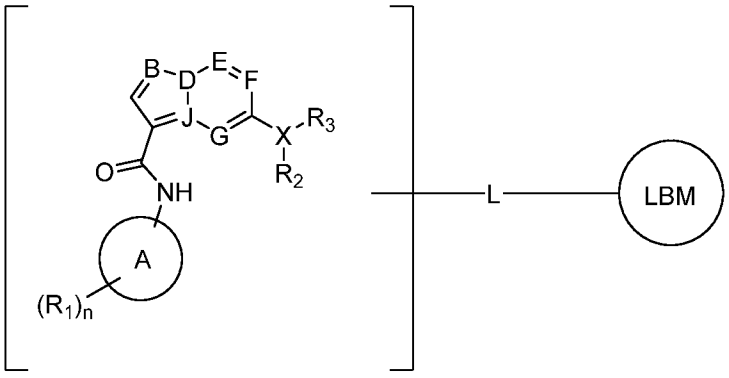
[00116] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



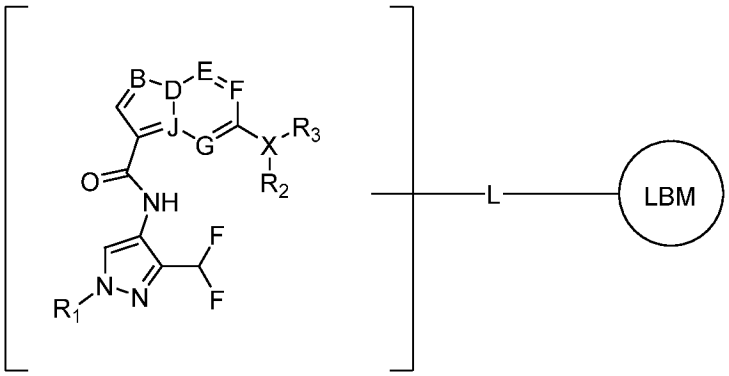
или



; в результате получается соединение формулы **I-kk'-1** или **I-kk'-2**, соответственно:



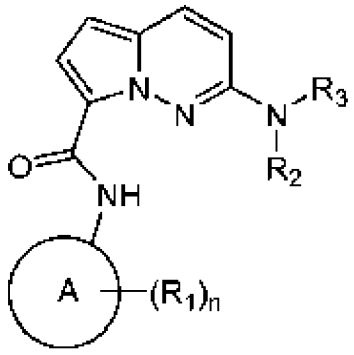
I-kk'-1

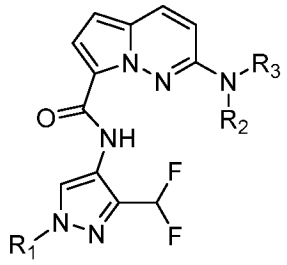


I-kk'-2

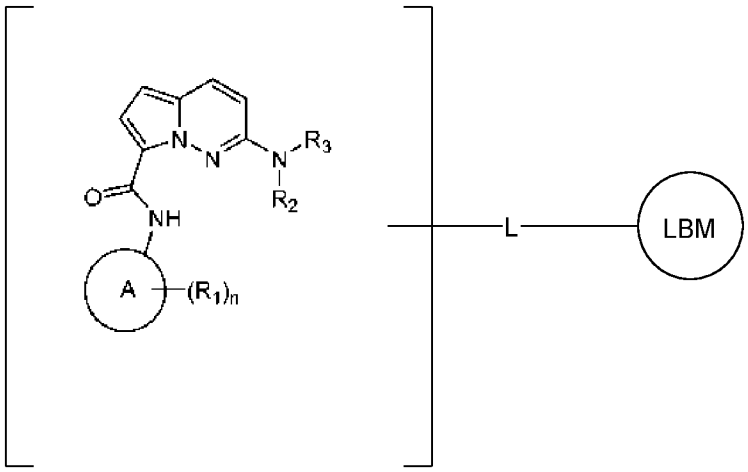
или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных A, B, D, E, F, г, J, X, R_1, R_2, R_3 и n является такой, как определено и описано в WO 2016/144844 и US 2018/0051027, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки. Такие ингибиторы IRAK4 хорошо известны среднему специалисту в данной области техники и включают ингибиторы, описанные в источниках Smith et al., *Bioorg. Med. Chem.,* 2017, 27(12): 2721-2726, и Lim et al., *ACS Med. Chem. Lett.,* 2015, 6(6): 683-688.

[00117] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4

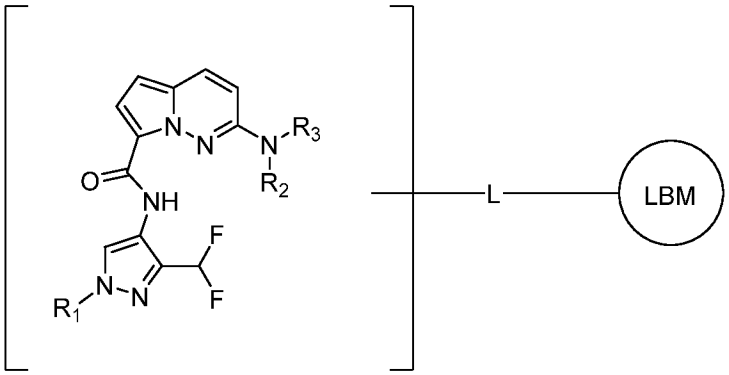


или 

; в результате получается соединение формулы **I-ll-1** или **I-ll'-2**, соответственно:



I-II-1



I-II'-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN, галоген, где указанный алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галогеном, OH, CH_3 и OCH_3;

R_2 представляет собой H и R_3 независимо выбраны из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с получением гетероциклила, где

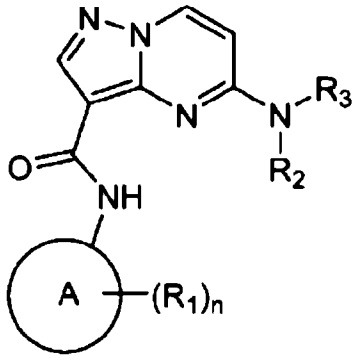
указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

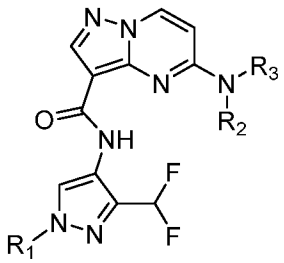
R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галогена и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом и CF_3; и

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила;

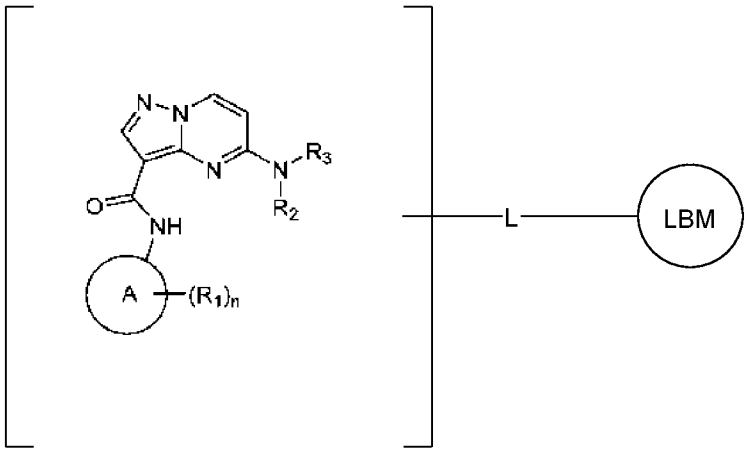
как определено и описано в WO 2016/144847 и US 2018/0051029, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00118] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4

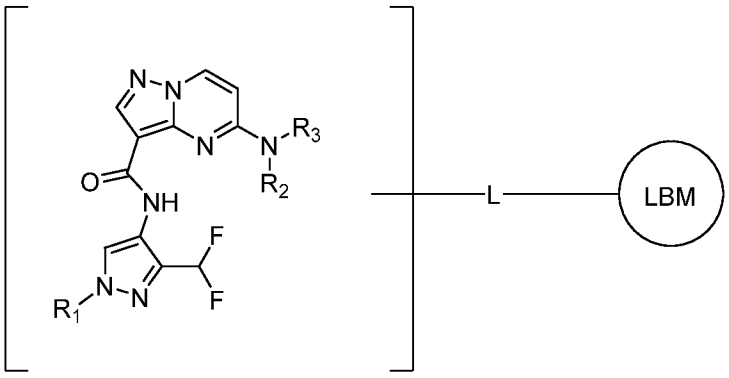




или ; в результате получается соединение формулы **I-mm-1** или **I-mm'-2**, соответственно:



I-mm-1



I-mm'-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN и галогена, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галогеном, OH, CH_3 и OCH_3;

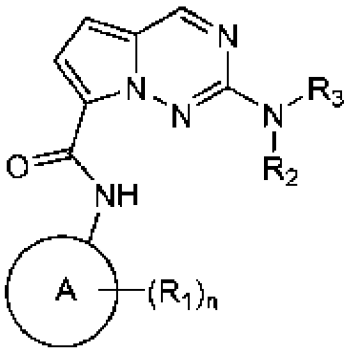
R_2 представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

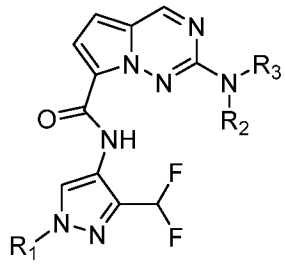
R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галогена и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом или CF_3; и

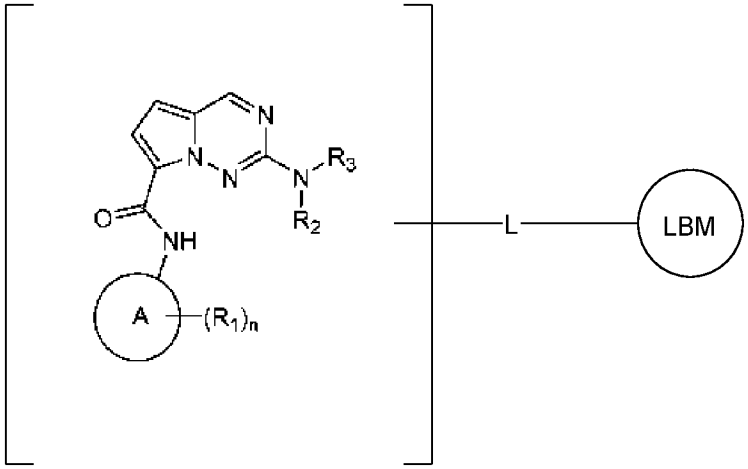
R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила;

как определено и описано в WO 2016/144846 и US 2018/0051028, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

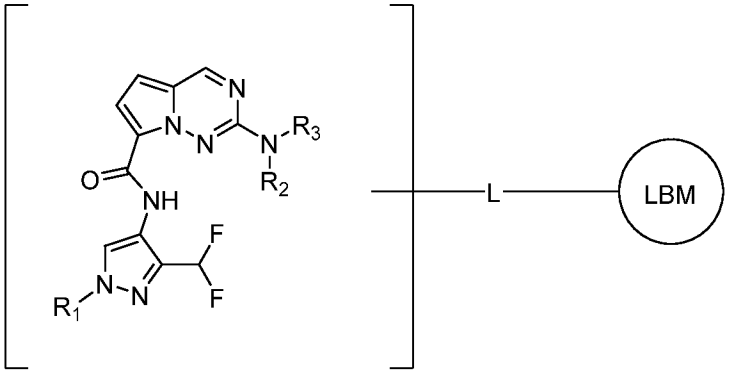
[00119] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



или  ; в результате получается соединение формулы **I-nn-1** или **I-nn'-2**, соответственно:



I-nn-1



I-nn'-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN, галогена, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галоген, OH, CH_3 и OCH_3;

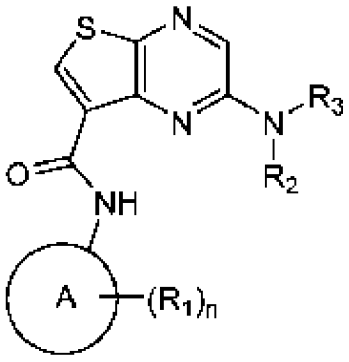
R_2 представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галогена и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом и CF_3; и

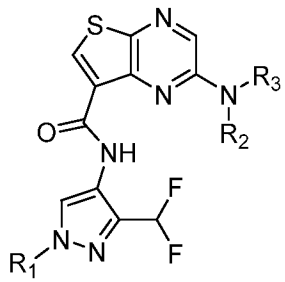
R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила;

как определено и описано в WO 2016/144848 и US 2018/0051030, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

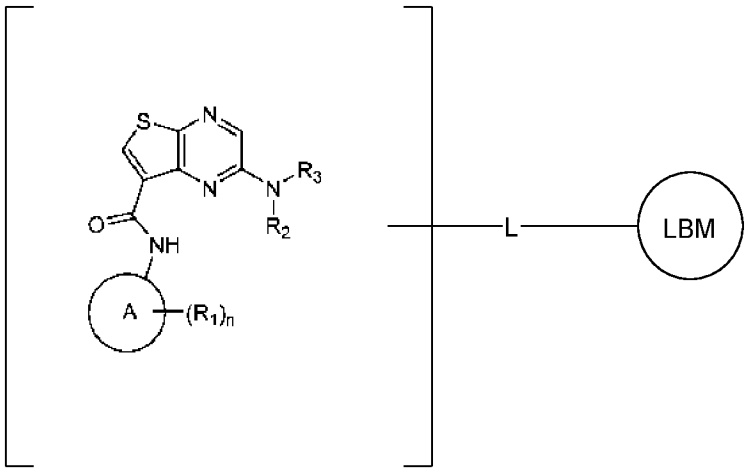
[00120] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



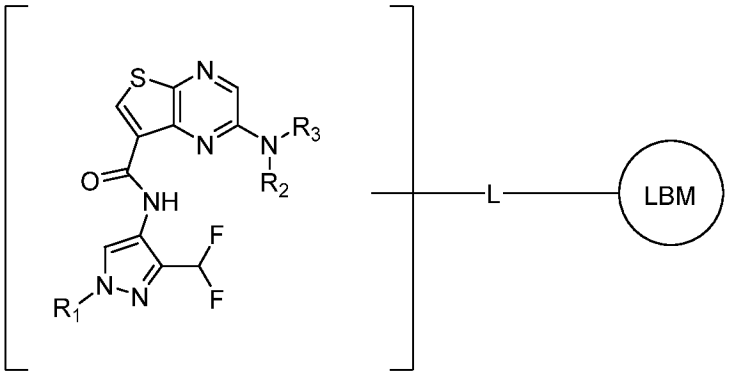
или



; в результате получается соединение формулы **I-oo-1** или **I-oo'-2**, соответственно:



I-oo-1



I-oo'-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN, галоген, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галогеном, OH, CH_3 и OCH_3;

R_2 представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила, где

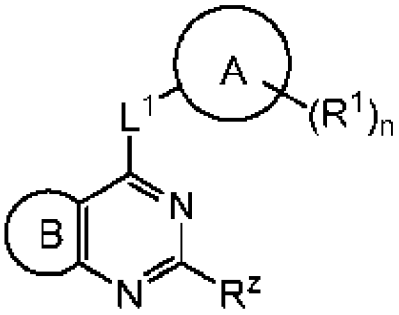
указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галогена и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом и CF_3; и

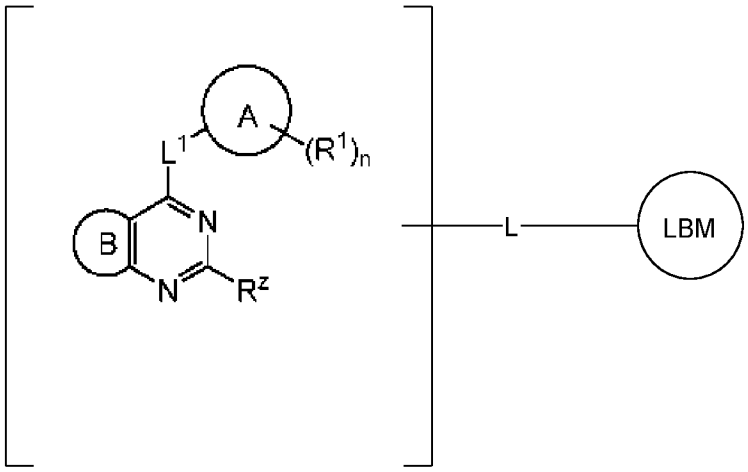
R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила;

как определено и описано в WO 2016/144849 и US 2018/0051035, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00121] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-pp-1**:

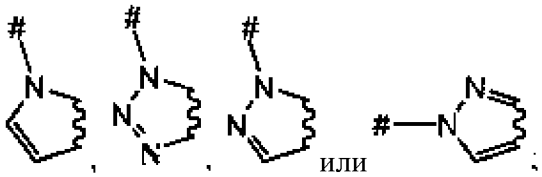


I-pp-1

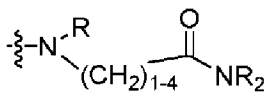
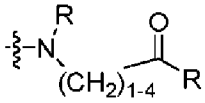
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо B представляет собой  или ;

где ~~~ представляет собой часть кольца, конденсированную с пиримидиновым кольцом, и # представляет собой $-L^2(R^4)_p-R^X$; каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой $-R^2$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или $-N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:

  ; или

две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или

гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, - N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^x представляет собой водород, $-R^2$, -CN, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, $-N(R)_2$, -NH[Ar], -OR или $-S(O)_2N(R)_2$;

R^z представляет собой водород, $-R^2$, -CN, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, $-N(R)_2$, -NH[Ar], -OR или $-S(O)_2N(R)_2$;

[Ar] представляет собой фенил или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где [Ar] представляет собой замещен m группами R^1;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, - C(O)N(R)-, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$;

L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, - C(O)N(R)-, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$;

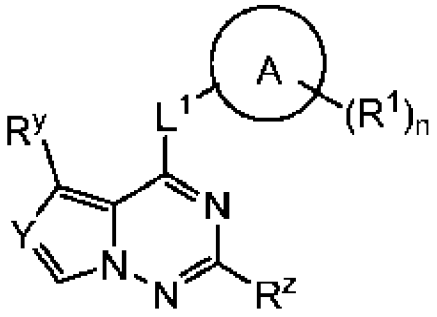
m равен 0-4;

n равен 0-4; и

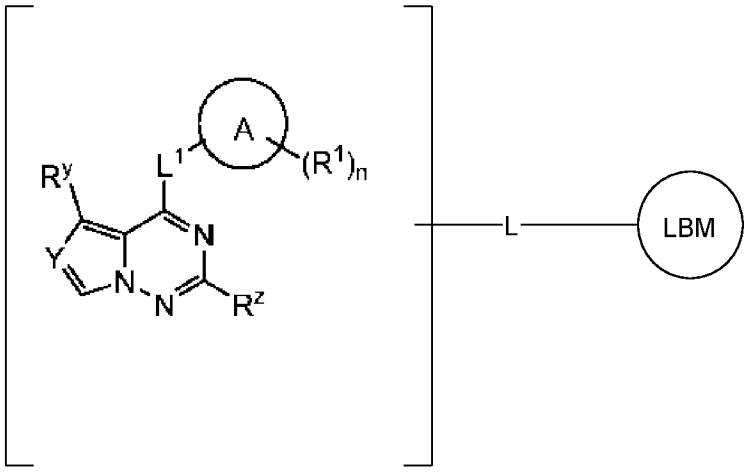
p равен 0-2;

как определено и описано в WO 2017/004133, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00122] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-qq-1**:



I-qq-1

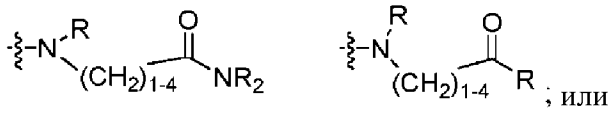
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

Y представляет собой N или C-R^x;

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 и R^v независимо представляет собой $-R^2$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или $-N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



; или

две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^x и R^y независимо представляет собой водород, $-R^2$, -CN, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, $-N(R)_2$, - H[Ar], -OR или $-S(O)_2N(R)_2$; или

R^x и R^y объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного частично ненасыщенного карбоциклического кольца или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^z представляет собой водород, $-R^2$, -CN, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, $-N(R)_2$, -NH[Ar], -OR или $-S(O)_2N(R)_2$;

[Ar] представляет собой фенил или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный [Ar] представляет собой замещен m группами R^r;

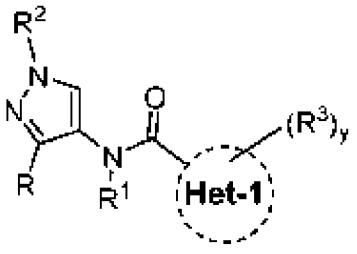
L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$;

m равен 0-4; и

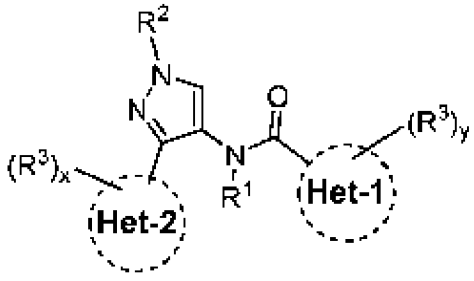
n равен 0-4;

как определено и описано в WO 2017/004134, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

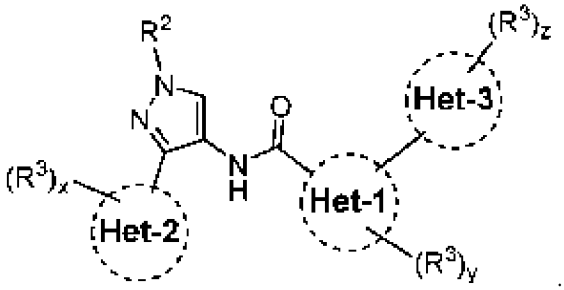
[00123] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK



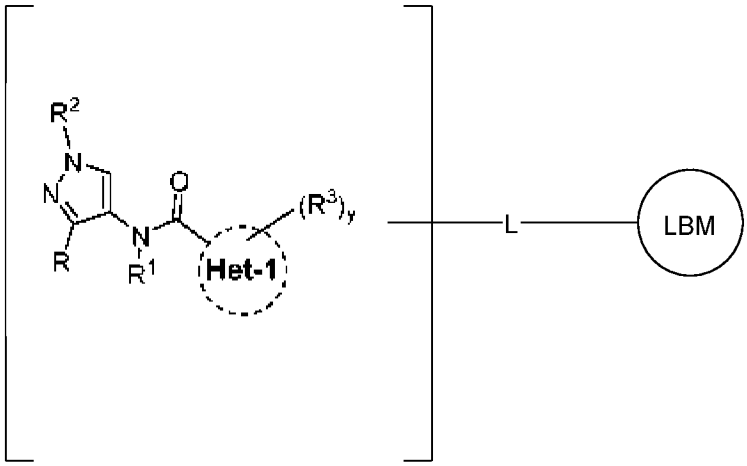
,



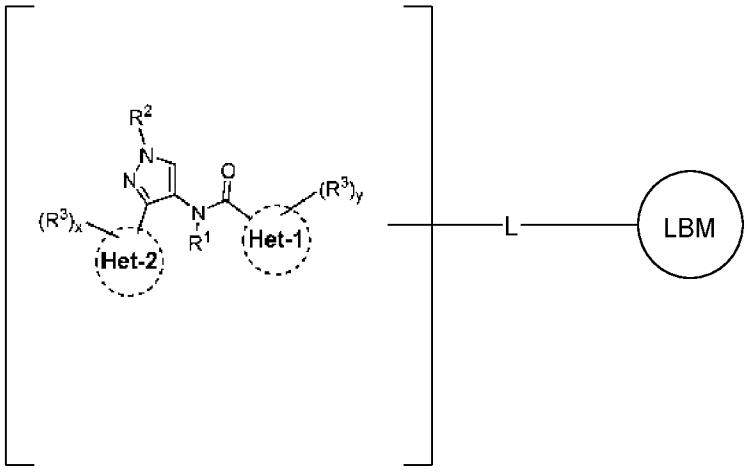
или



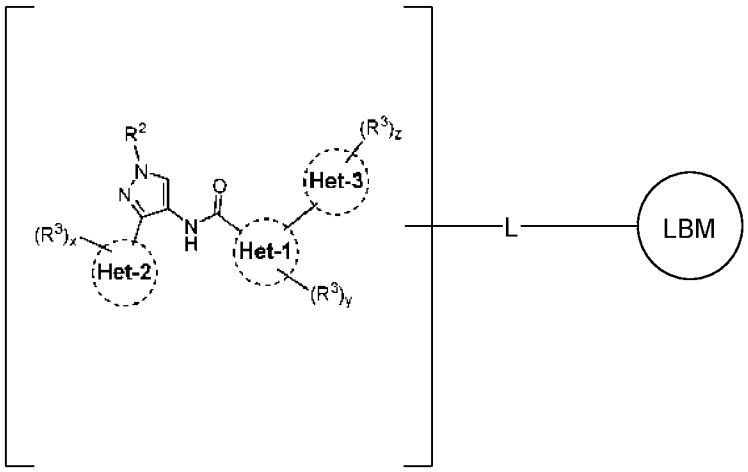
; в результате получается соединение формулы **I-rr-1**, **I-rr-2** или **I-rr-3**:



I-rr-1



I-rr-2



I-rr-3

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

R представляет собой алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероарил, арил, галоген, амид или CN;

R^1 представляет собой H, алифатическую группу или гетероалифатическую группу;

или R и R^1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклильное кольцо;

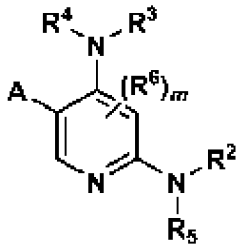
R^2 представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, арил, амид, гетероциклил или аралифатическую группу;

каждый R^3 независимо представляет собой H, алифатическую группу, галоген, гетероалифатическую группу, —O-алифатическую группу, гетероциклил, арил, аралифатическую группу, —O-гетероциклил, гидроксил, нитро, циано, карбоксил, карбоксильный сложный эфир, ацил, амид, амино, сульфонил, сульфонамид, сульфанил, сульфинил, галогеналкил, алкилфосфат или алкилфосфонат;

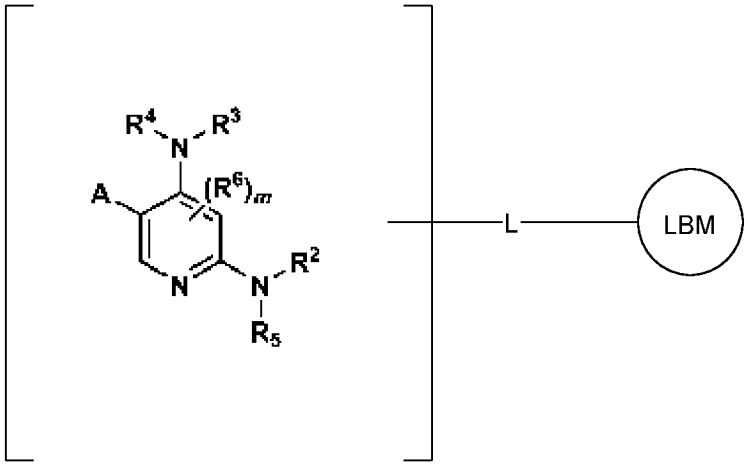
y принимает значения от 1 до 6;

как определено и описано в WO 2016/172560 и US 2016/0311839, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00124] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4

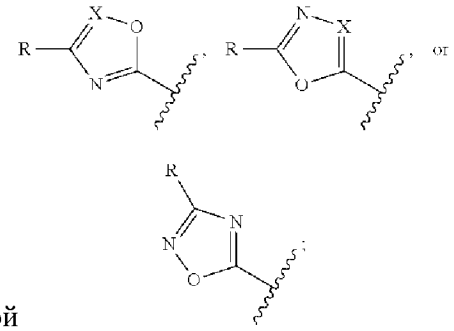


; в результате получается соединение формулы **I-ss-1**:



I-ss-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:



A представляет собой

X представляет собой N или C—R^7;

R представляет собой водород, R^1, галоген, циано, нитро, —OR^1, —C(=O)—R^1, —C(=O)O—R^1, —C(=O)NR^{11}—R^1, —$S(=O)_2$—R^1, —$NR^{11}C(=O)$—R^1, —$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{11}$, —$NR^{11}C(=O)O$—$R^1$, —$NR^{11}S(=O)_2R^1$ или —$NR^{11}R^{11}$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^{1a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10-членный гетероцикл,

содержащий 1-4 гетероатома, выбранных выбранный из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a};

R^{1a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, $C_{1\text{-}6}$ алкил, замещенный 0-2 R^a, $C_{1\text{-}6}$ галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a;

R^2 представляет собой $C_{6\text{-}10}$ арил, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 1-4 R^{2a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, галогена, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, $C_{1\text{-}6}$ алкила, замещенного 0-2 R^a, $C_{1\text{-}6}$ галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-2 R^a;

R^3 представляет собой $C_{1\text{-}6}$ алкил, замещенный 0-3 R^{3a}, $C_{1\text{-}6}$ галогеналкил, $C_{2\text{-}6}$ алкенил, замещенный 0-3 R^{3a}, $C_{2\text{-}6}$ алкинил, замещенный 0-3 R^{3a}, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил, замещенный 0-3 R^{3a}, $C_{6\text{-}10}$ арил, замещенный 0-3 R^{3a}, 5-10-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a}, или 5-10 членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$,

—$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-1 R^a;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^f, (CH_2)-фенила, замещенного 0-3 R^d, и —(CH_2)-5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 и R^7 в каждом случае независимо выбраны из водорода, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)_2R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a, при условии, что R^6 и R^7 оба не являются водородом;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, R^e, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f, CH_2-фенил, замещенный 0-3 R^d, или —(CH_2)-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенный 0-3 R^d; или

R^{11} совместно с другим R^{11}, R^1 или R^2 при одном и том же атоме азота могут быть объединены с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^a представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$; или два R^a при соседних или при одном и том же атоме углерода образуют циклический ацеталь формулы —O—$(CH_2)_n$—O— или —O—CF_2—O—, где n выбран из 1 или 2;

R^b представляет собой водород, R^e, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^d, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, —OR^e, —$(CH_2)_rC(O)R^c$, —NR^eR^e, —$NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $(CH_2)_r$-фенила, замещенного 0-3 R^f;

R^f представляет собой водород, галоген, NH_2, OH или $O(C_{1-6}$алкил);

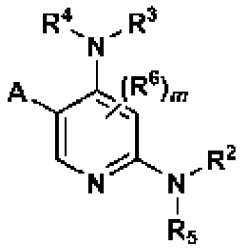
p равен 0, 1 или 2;

r равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

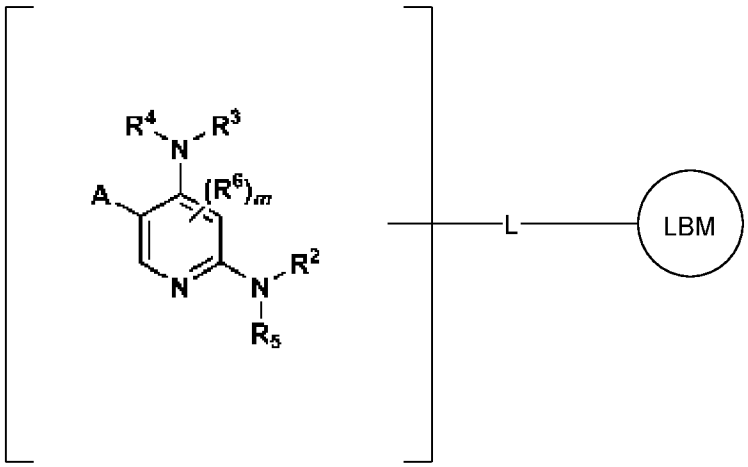
m равен 0, 1 или 2;

как определено и описано в WO 2013/106612 и US 2015/0011532, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00125] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-tt-1**:



I-tt-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

A представляет собой триазол, необязательно замещенный 0-2 R;

X представляет собой N или C—R^7;

R представляет собой водород, R′, галоген, циано, нитро, —OR^1, —C(=O)—R^1, —C(=O)O—R^1, —C(=O)NR^{11}—R^1, —$S(=O)_2$—R^1, —NR^{11}C(=O)—R′, —NR^{11}C(=O)$NR^{11}R^1$, —NR^{11}C(=O)O—R′, —$NR^{11}S(=O)_2R^1$ или —$NR^{11}R^1$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^{1a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a};

R^{1a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —S(C)$R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a;

R^2 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 1-4 R^{2a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, галогена, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —S(O)$R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила,

каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, 0, и $S(O)_p$, и замещен 0-2 R^a;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{3a}, 5-10-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 $R^{3'}$, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, $—(CH_2)_rOR^b$, $—(CH_2)_rSR^b$, $—(CH_2)_rC(O)R^b$, $—(CH_2)_rC(O)OR^b$, $—(CH_2)_rOC(O)R^b$, $—(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $—(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $—(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $—(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $—NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $—S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $—NR^bS(O)_pR^c$, $—S(O)R^c$, $—S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкил, $—(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или $—(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-1 R^a;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^f, (CH_2)-фенила, замещенного 0-3 R^d, и $—(CH_2)$-5-7 членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 и R^7 в каждом случае независимо выбраны из водорода, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, $—(CH_2)_rOR^b$, $—(CH_2)_rSR^b$, $—(CH_2)_rC(O)R^b$, $—(CH_2)_rC(O)OR^b$, $—(CH_2)_rOC(O)R^b$, $—(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $—(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $—(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $—(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $—NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $—S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $—NR^bS(O)_pR^c$, $—S(O)R^c$, $—S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкила, $—(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-3 R^a, или $—(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a, при условии, что R^6 и R^7 оба не представляют собой водород;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, R^e, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f, CH_2-фенил, замещенный 0-3 R^d, или $—(CH_2)$-5-7-членный гетероцикл,

содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^d; или

R^{11} совместно с другим R^{11}, R^1 или R^2 при одном и том же атоме азота могут быть объединены с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^a представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, $—(CH_2)_rOR^b$, $—(CH_2)_rSR^b$, $—(CH_2)_rC(O)R^b$, $—(CH_2)_rC(O)OR^b$, $—(CH_2)_rOC(O)R^b$, $—(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $—(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $—(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $—(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $—NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $—S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $—NR^bS(O)_pR^c$, $—S(O)R^c$, $—S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{1-6} галогеналкил, $—(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, или $—(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O, и $S(O)_p$; или два R^a при соседних или при одном и том же атоме углерода образуют циклический ацеталь формулы $—O—(CH_2)_n—O—$ или $—O—CF_2—O—$, где n выбран из 1 или 2;

R^b представляет собой водород, R^e, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^d, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, $—OR^e$, $—(CH_2)_rC(O)R^c$, $—NR^eR^e$, $—NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $(CH_2)_r$-фенила, замещенного 0-3 R^f;

R^f представляет собой водород, галоген, NH_2, OH или $O(C_{1-6}$алкил);

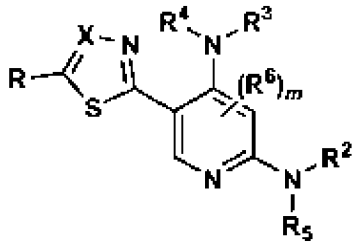
p равен 0, 1 или 2;

r равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

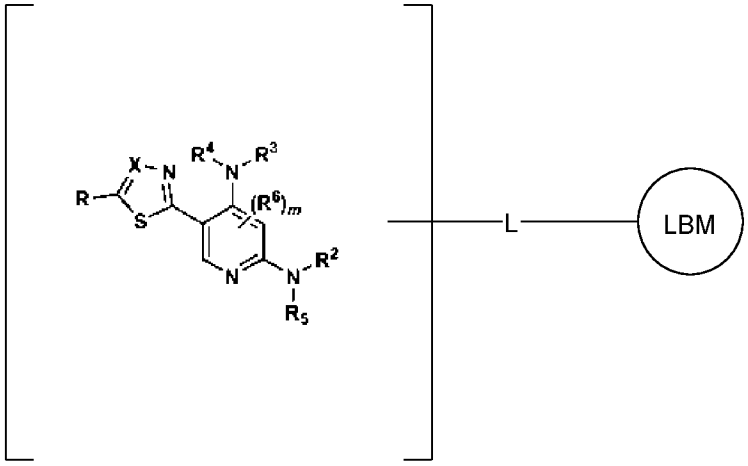
m равен 0, 1 или 2;

как определено и описано в WO 2013/106614 и US 2015/0045347, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00126] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-uu-1**:



I-uu-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X представляет собой N или C—R^7;

R представляет собой R^1, галоген, циано, нитро, —O—R^1, —C(=O)—R^1, —C(=O)O—R^1, —C(=O)NR^{11}—R^1, —$S(=O)_2$—R^1, —NR^{11}C(=O)—R^1, —NR^{11}C(=O)NR^{11}—R^1, —NR^{11}C(=O)O—R^1, —$NR^{11}S(=O)_2$—R^1 или —NR^{11}—R^1;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^{1a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a};

R^{1a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$,

—$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенный 0-3 R^a;

R^2 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, галогена, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-2 R^a;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{3a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенный 0-1 R^a;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^f, (CH_2)-фенила, замещенного 0-3 R^d, и —(CH_2)-5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 и R^7 независимо в каждом случае выбраны из водорода, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a, при условии, что R^6 и R^7 оба не представляют собой водород;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой R^e, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f, CH_2-фенил, замещенный 0-3 R^d, или —(CH_2)-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^d;

в качестве альтернативы, R^{11} совместно с другим R^{11}, R^1 или R^2 при одном и том же атоме азота могут быть объединены с образованием необязательно замещенного азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или 4-(C_{1-6} алкил)пиперазинила;

R^A представляет собой R^d, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)_2R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$; в качестве альтернативы два R^a при соседних или при одном и том же атоме углерода образуют циклический ацеталь формулы —O—$(CH_2)_n$—O— или —O—CF_2—O—, где n выбран из 1 или 2;

R^b представляет собой R^c, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^d, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, —OR^e, —$(CH_2)_rC(O)R^c$, —NR^eR^e, —$NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $(CH_2)_r$-фенила, замещенного 0-3 R^f;

R^f представляет собой водород, галоген, NH_2, OH или $O(C_{1-6}$алкил);

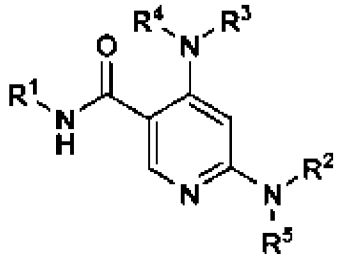
p равен 0, 1 или 2;

r равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

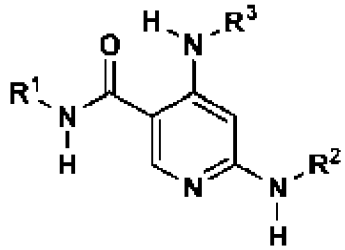
m равен 0, 1 или 2;

как определено и описано в WO 2013/106641 и US 2015/0018344, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

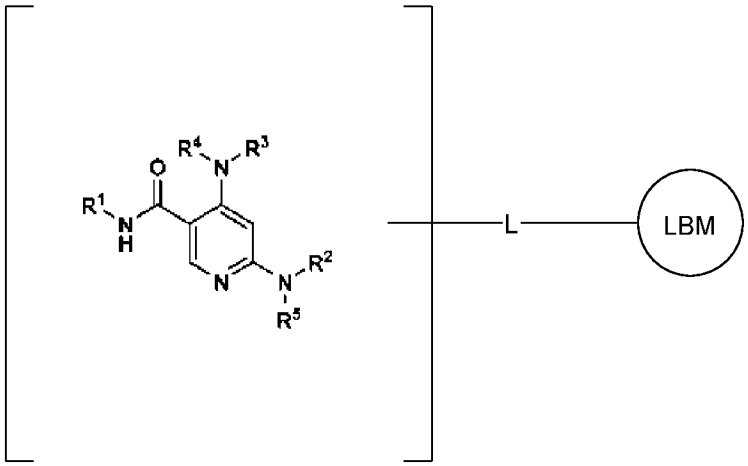
[00127] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



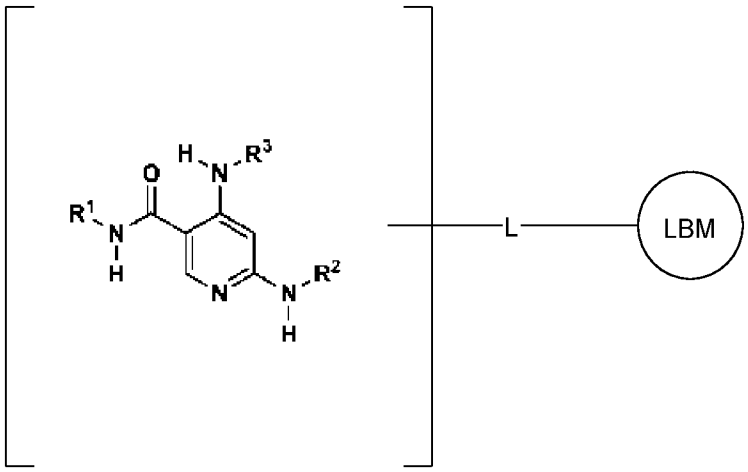
или



; в результате получается соединение формулы **I-vv-1** или **I-vv-2**:



I-vv-1



I-vv-2

или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

R^1 представляет собой:

(a) C_{2-3} гидроксиалкил, замещенный 0-4 R^{1a}, где R^{1a} независимо выбран из F, Cl, —OH, —CHF_2, —CN, —CF_3, —OCH_3 и циклопропила;

(b) C_{1-3} алкил, замещенный —O(C_{1-3} алкилом) и 0-4 R^{1a}, где R^{1a} независимо выбран из F, Cl, —OH, —CHF_2, —CN, —CF_3 и циклопропила;

(c) C_{4-8} алкил, замещенный 0-7 R^{1a}, где R^{1a} независимо выбран из F, Cl, —OH, —CHF_2, —CF_3, —CN—OCH_3, циклопропила и —$OP(O)(OH)_2$;

(d) —$(CH_2)_{2-4}NHC(O)(C_{1-6}$ алкил), —$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-6}$алкил), —$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH(C_{1-6}$ алкил) или —$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N(C_{1-4}$ алкил)$_2$;

(e) циклогексил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из —OH, —OCH_3, C_{1-6} алкила, C_{1-6}гидроксиалкила, —$C(O)NH_2$, —C(O)NH(C_{1-3} алкила), —C(O)NH(C_{1-6}гидроксиалкила), —C(O)NH(C_{3-6} циклоалкила), —C(O)NH(C_{3-6} фторциклоалкила), —NHC(O)(C_{1-3} алкила), —NHC(O)O(C_{1-3} алкила), —$NHS(O)_2CH_3$, —$S(O)_2NH_2$, —$S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), —S(C_{1-3} алкила), тиазолила, метилпиразолила и C_{1-3} алкила, замещенного —OH и циклопропилом;

(f) —$(CH_2)_2$(фенил), где указанный фенил замещен —$C(O)NH_2$, —C(O)NH(C_{1-3} алкил) или —$S(O)_2NH_2$; или

(g) пиперидинил, замещенный —C(O)(C_{1-3} алкилом);

R^2 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил или триазолил, каждый из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, —OH, —CN, C_{1-3} алкила, —$CH_2C(O)OCH_3$, —O(C_{1-3}алкила), —NH_2, —NH(C_{1-3} алкила), —NH(циклопропила), —$C(O)NH_2$, —$NHC(O)(C_{1-3}$ алкила), —NH(тетрагидропиранила), гидроксипирролидинила, =O, —O(пиперидинила) и пиридинила; и

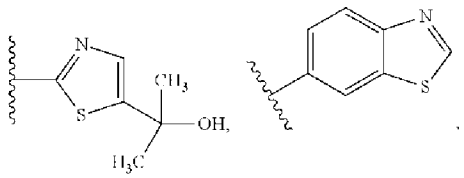
R^3 представляет собой:

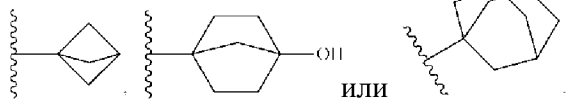
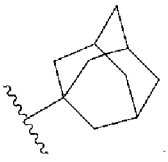
(a) C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, —CH_3, —CF_3 и C_{3-6}циклоалкила;

(b) C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, C_{1-3} гидроксиалкила, —CH_3, —CF_2H, —NH_2 и —$C(O)OCH_2CH_3$;

(c) оксетанил, тетрагидропиранил или фтортетрагидропиранил;

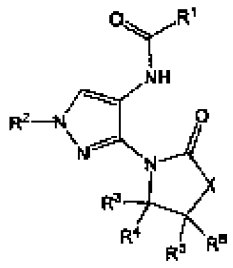
(d) фенил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из —OH, —CN, —O(C_{1-3} алкила), C_{1-3} гидроксиалкила, —$C(O)NH_2$, —$S(O)_2NH_2$, —$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила), пиразолила, имидазолила и метилтетразолила; или



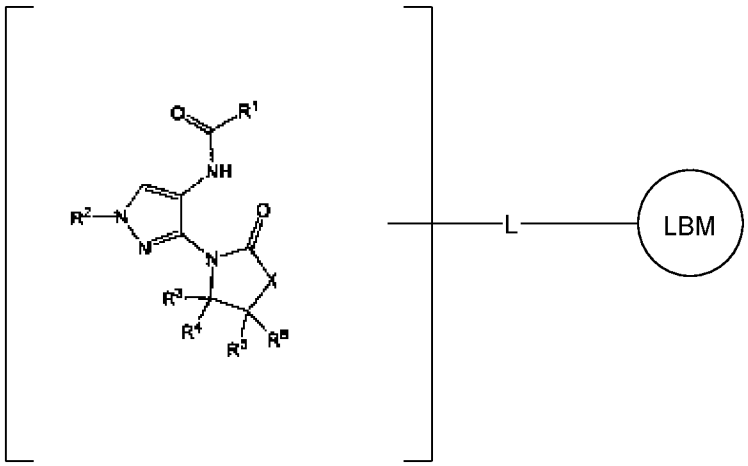
(e)  или  ;

как определено и описано в WO 2014/074675 и US 2015/0284382, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00128] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-xx-1**



I-xx-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

R^1 представляет собой необязательно замещенную ароматическую гетероциклическую группу или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода или заместитель;

R^3 и R^4 независимо представляют собой атом водорода или заместитель, или R^3и R^4 в комбинации необязательно образуют необязательно замещенное кольцо;

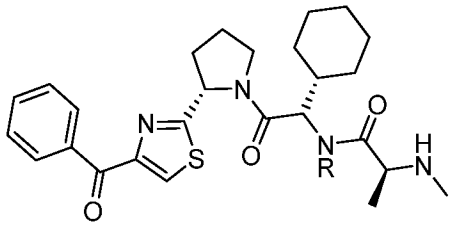
R^5 и R^6 независимо представляют собой атом водорода или заместитель, или R^5и R^6 в комбинации необязательно образуют необязательно замещенное кольцо;

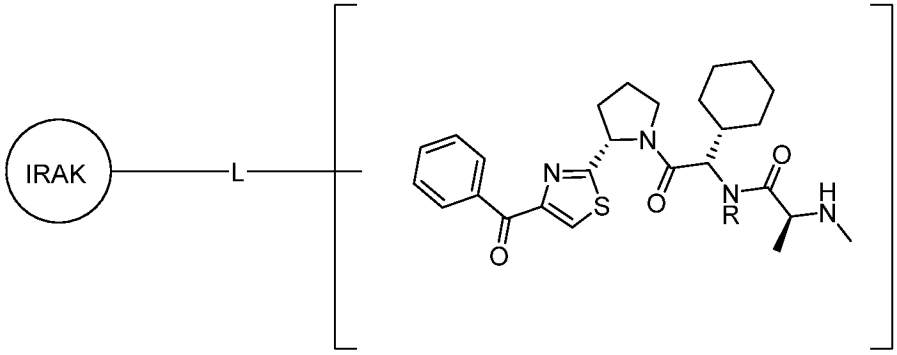
X представляет собой CR^7R^8, NR^9, O или S;

R^7 и R^8 независимо представляют собой атом водорода или заместитель, или R^7и R^8 в комбинации необязательно образуют необязательно замещенное кольцо; и

R^9 представляет собой атом водорода или заместитель;

как определено и описано в WO 2015/068856 и US 2015/0133451, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

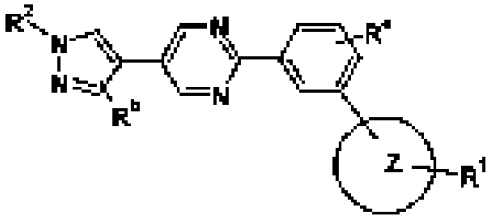
[00129] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (IAP) фрагмент  ; в результате получается соединение формулы **I-yy-1**



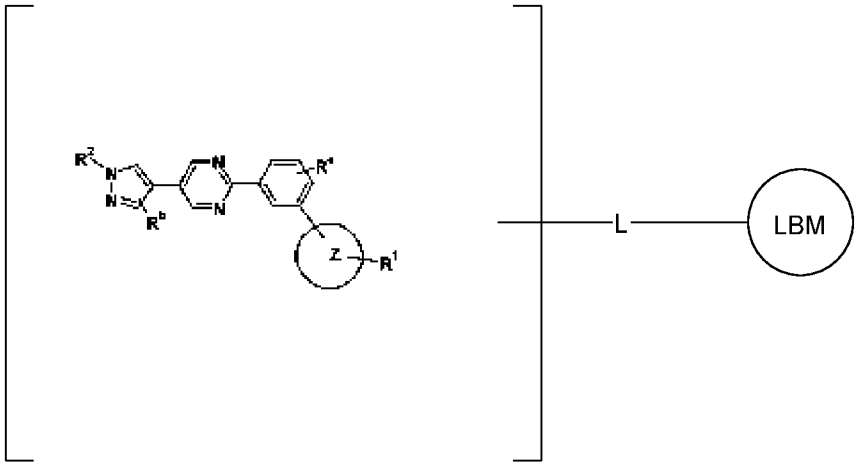
I-yy-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и при этом указанная переменная R является такой, как определено и описано в источнике Ohoka, N. et al. (2017). *In Vivo* Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs). *Journal of Biological Chemistry*, *292*(11), 4556-4570, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00130] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-zz-1**



I-zz-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

R^1 отсутствует или представляет собой, A или Q-Het,

Z представляет собой  ,

где

X представляет собой O, S или N,

Y представляет собой C или N,

T представляет собой C или N, или

Z представляет собой пиридиновую или пиридазиновую группу,

R^a отсутствует или представляет собой OR^3, CF_3, Hal или NO_2,

R^b отсутствует или представляет собой A или COHet,

R^2 представляет собой H, Het, Q-Het, Cyc, A или OA,

каждый Het независимо представляет собой 4-9-членное моноциклическое кольцо или конденсированное, спиро или мостиковое бициклическое кольцо, которое является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и группу CO, SO или SO_2, и где 1 или 2 атома H могут быть заменены на A, OA, COA, CN, Hal, NO_2, OR^3, SOA и/или SO_2A,

Cyc представляет собой 4-8-насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее группу SO, SO_2 или CO, и необязательно замещенное один или два раза группой, выбранной из $CO(NR^3)_2$, COHet, OR^3, Het^1, A, CH_2Het^1, NH_2, NHCOA, OCH_2Cyc^1, SO_2A и —SA(=NH)(=O),

каждый Q независимо представляет собой линейный или разветвленный алкилен, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, где 1-5 атомов H могут быть заменены группой, независимо выбранной из OR^3, Hal и $N(R^3)_2$, и где 1 или 2 группы CH_2 могут быть заменены группой, независимо выбранной из CO, SO, SO_2 и NR^3, или Q представляет собой 4-8-членное бивалентное гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и которое содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

каждый A независимо представляет собой линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, где от 1 до 7 атомов H могут быть заменены на группу, независимо выбранную из —OR^3, Hal, $NHSO_2A$, SO_2A, SOA и $N(R^3)_2$, и где 1, 2 или 3 несоседних группы —CH_2— могут быть заменены на группу, независимо выбранную из —CO—, NR^3 и —O—,

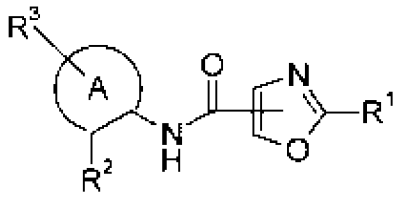
каждый Hal независимо представляет собой F, Cl, Br или I,

каждый R^3 независимо представляет собой H или C_1-C_6-алкил, где 1 атом H может быть заменен группой, выбранной из OH, O—C_1-C_6-алкила и Hal,

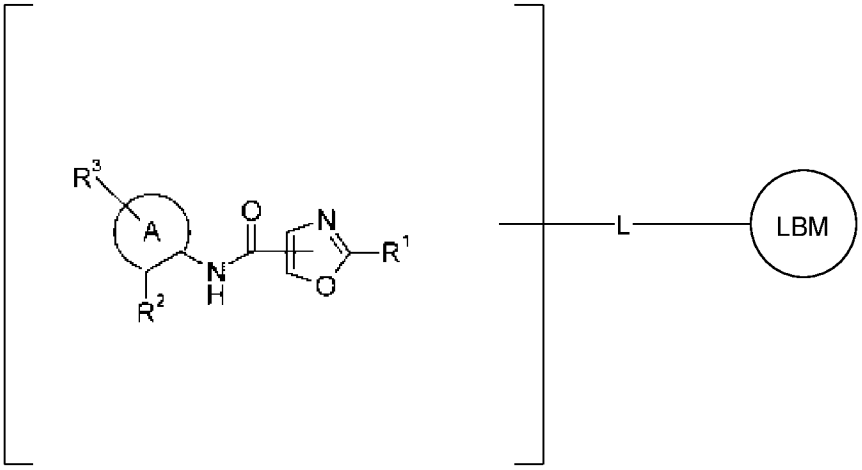
каждый Het^1 независимо представляет собой пяти- или шестичленный насыщенный моноциклический гетероцикл, который содержит 1-3 атома N и/или O и необязательно монозамещен посредством A,

Cyc^1 представляет собой циклоалкил с 3-7 атомами; как определено и описано в WO 2014/008992 и US 2015/0141396, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00131] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-aaa-1**



I-aaa-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил;

R^1 представляет собой от одного до трех необязательно замещенных R^{10} моноциклических или бициклических гетероарилов;

R^2 представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-R^0$, $-C(O)NH-R^{00}-OH$, $-C(O)NH-R^{00}-OR^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-C(O)NH$-циклоалкил, $-C(O)NH$-гетероциклоалкил, $-C(O)NH$-(пиразолил, необязательно замещенный посредством R^0), $-C(O)-R^0$, $-C(O)$-циклоалкил, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH-R^0$, $-S(O)_2NH$-циклоалкил, $-R^{00}-OH$, $-R^{00}-OR^0$, $-R^{00}$-(морфолин-4-ил)фенил, оксадиазолил или тетразолил, необязательно замещенный посредством R^0, где оксадиазолил в R^2 представляет собой R^0, R^{00}-OH

или может быть замещен посредством R^0-OR^0;

R^3 представляет собой H, R^0, галогено-низший алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, -C(O)N(R^0)$_2$, -R^{00}-циклоалкил, -R^{00}-гетероциклоалкил, -R^{00}-фенил, -R^{00}-OH или -R^{00}-OR^0, где указанные циклоалкил в R^3, гетероциклоалкил, фенил и пиридил, R^0, галоген, -C(O)OR^0, -C(O)-R^0, -OH, -OR^0, -S(O)$_2$-R^0, -O-галогено-низший алкил, -OR^{00}-(морфолин-4-ил), -R^{00}-OH, -R^{00}-OR^0, морфолин-4-ил или -R^{00}-(морфолин-4-ил) могут быть замещенными;

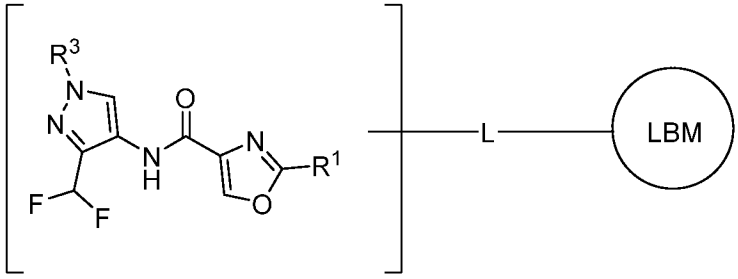
R^{10} могут быть одинаковыми или различными, R^0, галоген, галогено-низший алкил, циклоалкил, -OR^0, необязательно замещенный амино, -O-галогено-низший алкил, -R^{00}-OH, -R^{00}-OR^0 или -R^{00}- является необязательно аминозамещенным,

R^0 могут быть одинаковыми или различными и представляют собой низший алкил,

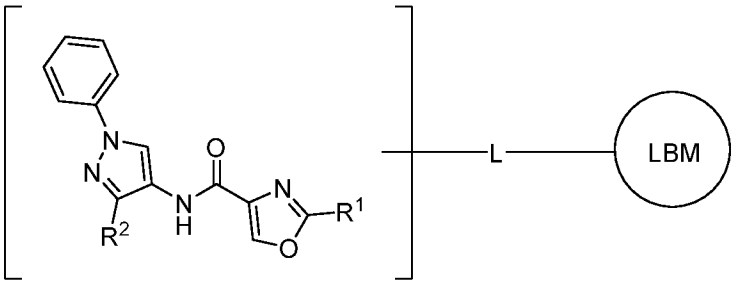
R^{00} могут быть одинаковыми или различными и представляют собой низший алкилен;

как определено и описано в WO 2011/043371, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

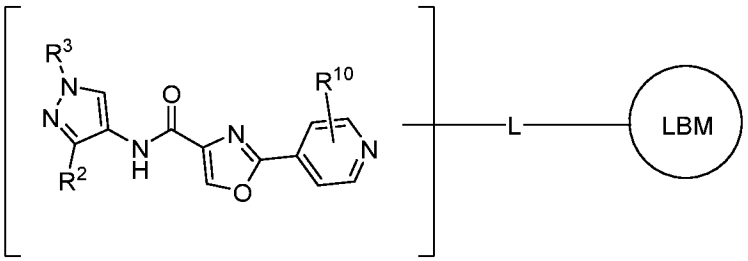
[00132] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-aaa-1** представлено в виде соединения формулы **I-aaa-2**, **I-aaa-3** или **I-aaa-4**:



I-aaa-2



I-aaa-3

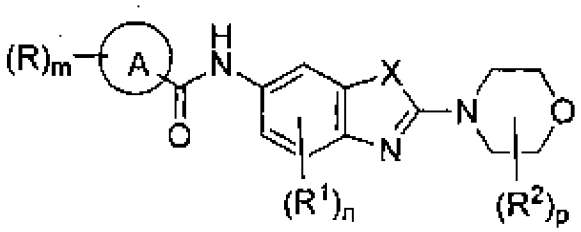


I-aaa-4

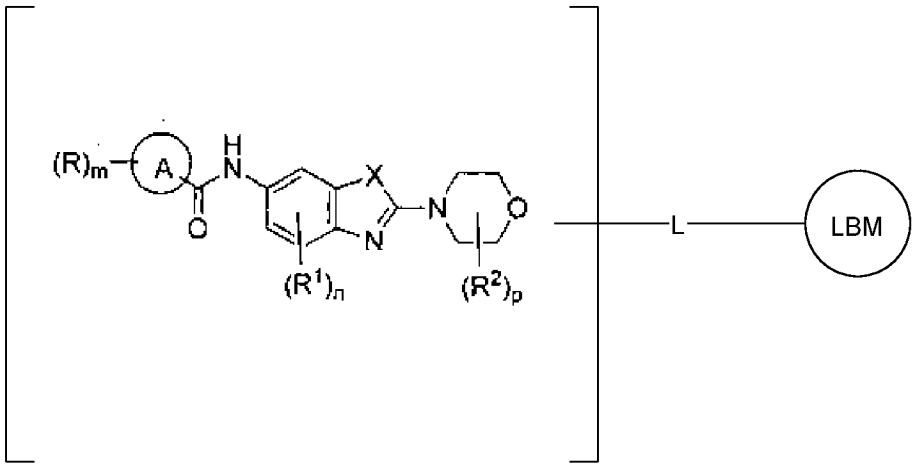
или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из LBM, L, R^1, R^2, R^3 и R^{10} является таким, как определено выше.

[00133] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-bbb-1**



I-bbb-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X выбран из O, S и NH;

A выбран из арила или гетероарила;

R в каждом случае независимо выбран из водорода, циано, галогена, гидрокси, -$N0_2$, -NR^3R^4, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила или необязательно замещенного гетероарила; причем указанный необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из галогена, алкила, галогеналкила, циано, -NR^5R^6 или -$COOR^7$;

R^1 в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, алкила, арила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилаилкила, гетероарила, Y-арилалкила или -Y-циклоалкила; где указанные циклоалкил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и арилалкил могут быть необязательно замещены гидрокси, алкилом, галогеналкилом, циано или галогеном;

Y выбран из непосредственной связи, O, -C(O)- или NR^7;

R^2 в каждом случае независимо выбран из водорода, карбокси, циано, гидрокси, гидроксиалкила, алкила, арила, гетероарила, -$S0^2R^5$ или оксо;

R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, гидроксиалкила, аминоалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного арила; где указанный необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из галогена, галогеналкила или -$COOR^7$;

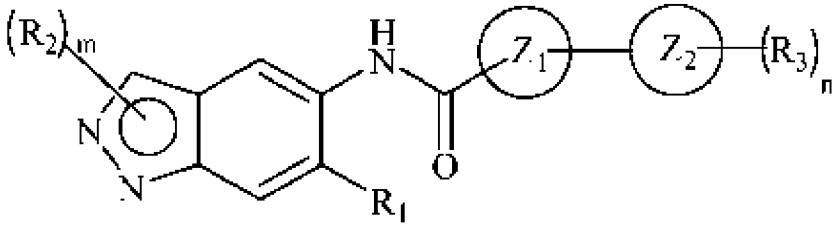
R^5 и R^6 независимо выбраны из водорода, алкила, COR^7 или -$COOR^7$;

R^7в каждом случае независимо выбран из водорода или алкила; и

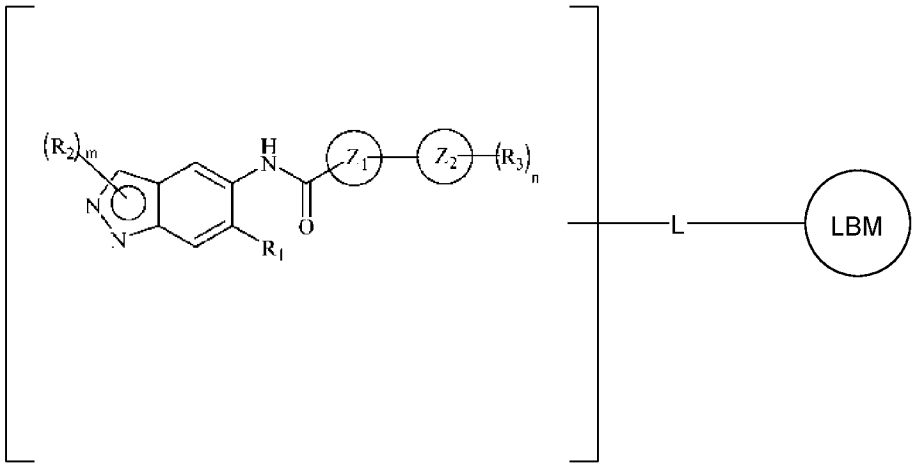
m, n и p выбраны из 1, 2 или 3;

как определено и описано в WO 2013/042137, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00134] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-ccc-1**



I-ccc-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

кольцо Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или непосредственную связь;

R_1 представляет собой алкил, циано, —NR_aR_b или необязательно замещенную группу, выбранную из циклоалкила, арила или гетероциклила; где указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксиалкил, амино, аминоалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, —OCO—CH_2—O-алкил, —OP(O)(O-алкил)$_2$ или —CH_2—OP(O)(O-алкил)$_2$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила или циклоалкила; где указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкокси, гидроксил, гидроксиалкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, —NR_aR_b, гидроксил или гидроксиалкил;

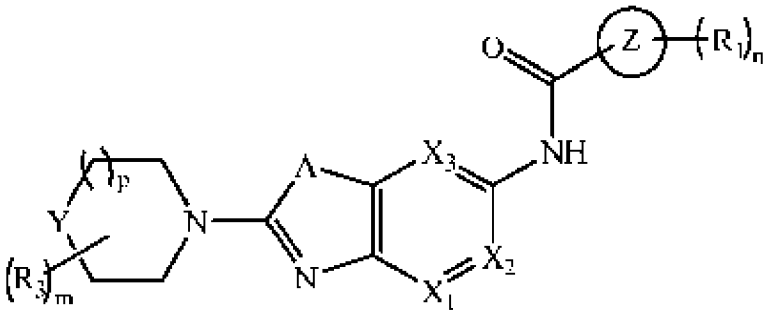
R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксиалкил, —SO_2-алкил или необязательно замещенный циклоалкил;

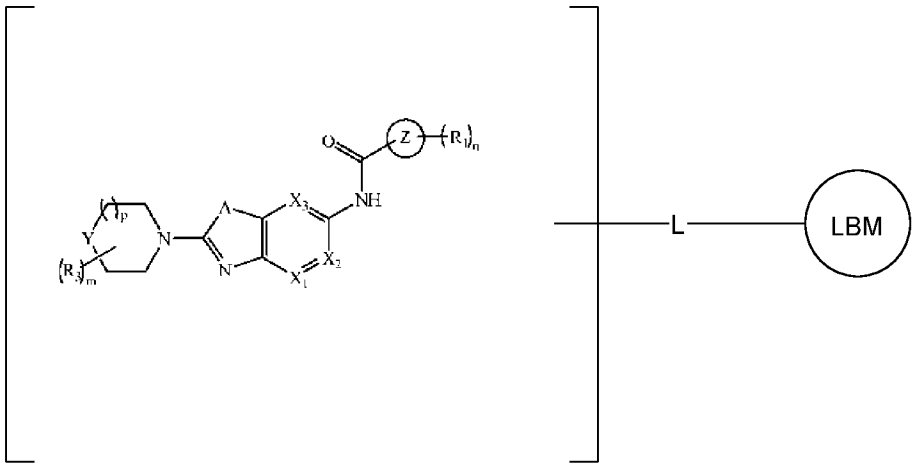
m и n независимо представляют собой 1 или 2;

как определено и описано в WO 2015/104662 и US 2016/0326151, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00135] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-ddd-1**



I-ddd-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X_1 и X_3 независимо представляют собой CH или N; X_2 представляет собой CR_2 или N; при условии, что один и не более одного из X_1, X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой —CH_2— или O;

кольцо Z представляет собой арил или гетероциклил;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; где указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиалкил или —NR_aR_b;

R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или —NR_aR_b; где указанный заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

R_3 в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

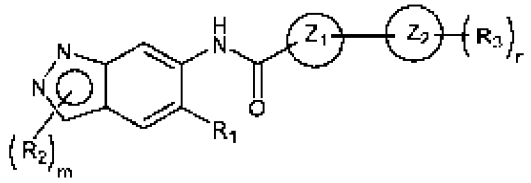
R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероциклил;

m и n независимо представляют собой 0, 1 или 2;

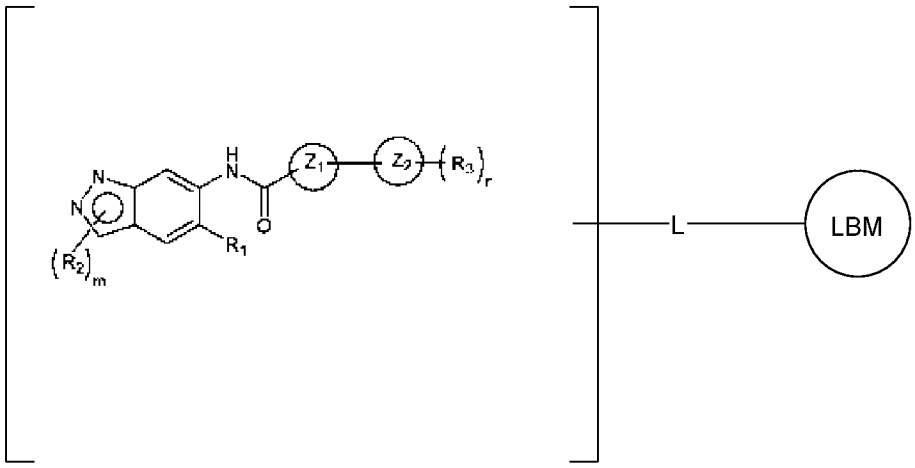
p равен 0 или 1;

как определено и описано в WO 2015/104688 и US 2016/0340366, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00136] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-eee-1**



I-eee-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или отсутствует;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил или гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, амино, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_2 в каждом случае представляет собой водород, галоген, амино, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_3 в каждом случае представляет собой гидрокси, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или —NR_aR_b;

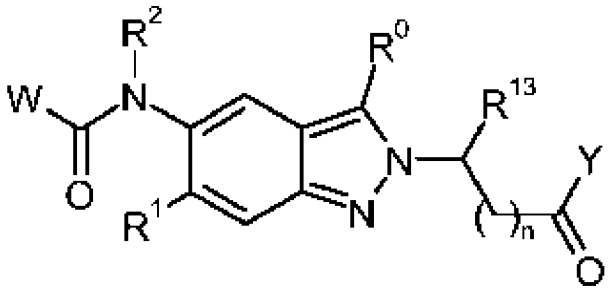
R_a и R_b независимо в каждом случае представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

m в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

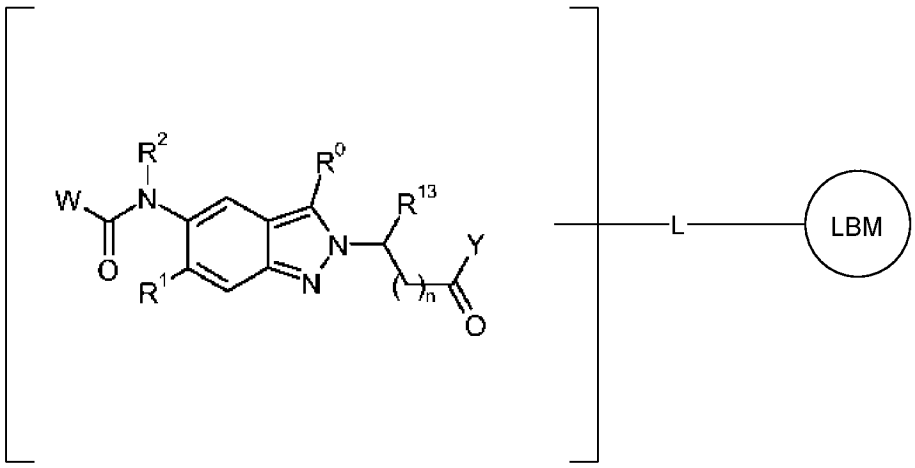
n в каждом случае равен 0, 1 или 2;

как определено и описано в WO 2015/193846 и US 2017/0152263, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00137] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-fff-1**



I-fff-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и при этом

R^0 представляет собой водород или C_1-C_4-алкил, где указанный C_1-C_4-алкильный радикал необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и галогена;

R^1 представляет собой водород, галоген, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)R^d$, гидрокси или C_1-C_6-алкил, где указанный

C_1-C_6-алкильный радикал необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкокси, которые необязательно моно- или полизамещены одинаовыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3-C_8-циклоалкокси, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гетероциклоалкила, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c,

или представляет собой C_1-C_6-алкокси, где указанный радикал C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, C_3-C_8-циклоалкила, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкокси, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3-C_8-циклоалкокси, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гетероциклоалкила, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c, арила, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c, или 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c,

или представляет собой C_3-C_8-циклоалкокси или гетероциклоалкокси, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или представляет собой арилокси или 5- или 6-членный гетероарилокси, где указанный арилокси и 5- или 6-членный гетероарилокси необязательно может быть

моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_6-алкила и C_1-C_6-алкокси,

или представляет собой C_3-C_8-циклоалкил или гетероциклоалкил, которые необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или представляет собой C_2-C_6-алкенил или C_2-C_6-алкинил,

или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C_1-C_4-алкил или 5- или 6-членный гетероарил-C_1-C_4-алкил, где арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_6-алкила, C_3-C_8-циклоалкила и C_1-C_6-алкокси;

R^a представляет собой C_1-C_6-алкил, C_3-C_{10}-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-алкокси, гетероциклоалкила, —C(=O)O—C_1-C_6-алкила и S(=O)$_2$—C_1-C_6-алкила;

R^b представляет собой C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил;

или R^a и R^b совместно с атомом азота образуют 5- или 6-членный гетероцикл, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила;

R^c представляет собой гидрокси, галоген, циано, C_1-C_3-алкил или C_1-C_3-алкокси;

R^d представляет собой водород, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил;

R^2 представляет собой водород, C_1-C_6-алкил или C_3-C_6-циклоалкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1-C_6-алкил;

W представляет собой 5-членный гетероарил, который содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может

быть монозамещен R^3 и необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R^4; или

W представляет собой пиридил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил или 1,3,5-триазинил, который необязательно может быть монозамещен R^3 и необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R^4;

R^3 представляет собой водород, галоген, циано, $C(=O)R^a$, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$ или C_1-C_6-алкил,

где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкокси, C_3-C_8-циклоалкокси,

где C_1-C_6-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами галогенов;

или C_1-C_6-алкил необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_6-циклоалкила и гетероциклоалкила,

где C_3-C_6-циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно может быть моно-, ди- или тризамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси,

или C_1-C_6-алкил необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из арила и 5- или 6-членного гетероарила,

где арил и 5- или 6-членный гетероарил необязательно может быть моно-, ди- или тризамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси,

или R^3 представляет собой C_1-C_6-алкокси,

где C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_3-C_8-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкокси,

или представляет собой C_3-C_6-циклоалкил, гетероциклоалкил или C_5-C_{11}-спироциклоалкил, где циклоалкил, гетероциклоалкил и спироциклоалкил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, C_1-C_6-алкила и C_1-C_4-алкокси;

или представляет собой арил или 5-10-членный гетероарил,

где арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, NO_2, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, C_3-C_8-циклоалкила, C_1-C_3-алкокси и C_1-C_3-алкила, где

C_1-C_3-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами галогенов;

R^4 представляет собой галоген, гидрокси, циано или C_1-C_6-алкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкокси, где C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_2-C_6-алкенила, C_2-C_6-алкинила, C_3-C_{10}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и арила, где арил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R;

или R^4 представляет собой арил или гетероарил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R;

или R^4 представляет собой $C(=O)R^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, NO_2, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N=S(=O)(R^a)R^b$, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, SH, SR^a, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ или $S(=O)(=N—R^a)R^b$;

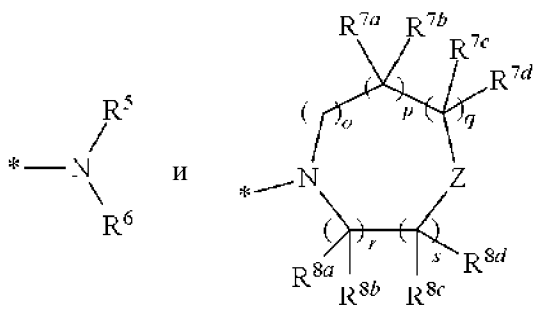
R представляет собой галоген, циано, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_3-C_{10}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $C(=O)R^a$,

$C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, NO_2, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N=S(=O)(R^a)R^b$, OH, C_1-C_6-алкокси, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, SH, SR^a, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ или $S(=O)(=NR^a)R^b$;

n представляет собой 0 или 1;

Y представляет собой группу, выбранную из:

(II)



,

где * представляет собой место присоединения указанной группы к остальной молекуле;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкила;

R^6 представляет собой водород или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C_3-C_{10}-циклоалкила, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси, или представляет собой C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_3-C_{10}-циклоалкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть замещен гидрокси или представляет собой гетероциклоалкил, где

гетероциклоалкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси, или представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероарил, где

арил и 5- или 6-членный гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-алкокси, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$ и $S(=O)_2N(R^a)R^b$;

R^{7a} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{7b} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{7a} и R^{7b} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_6-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или R^{7a} и R^{7b} совместно представляют собой оксогруппу;

R^{7c} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{7d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{7c} и R^{7d} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_6-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или R^{7c} и R^{7d} совместно представляет собой оксогруппу;

R^{8a} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкил, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{8b} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_6-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

R^{8c} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{8d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена,

циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, S(=O)$_2$—C$_1$-C$_6$-алкила, N(R^a)R^b, C$_1$-C$_4$-алкокси, C$_3$-C$_8$-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{8c} и R^{8d} совместно с атомом углерода образуют C$_3$-C$_6$-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C$_1$-C$_6$-алкила,

или R^{8c} и R^{8d} совместно представляет собой оксогруппу;

o равен 0, 1 или 2,

p равен 0, 1 или 2,

q равен 0, 1 или 2,

r равен 0, 1 или 2,

s равен 0, 1 или 2,

где o, p, q, r и s одновременно равны 0;

Z представляет собой группу, выбранную из C(=O), CR^{9}R^{10}, NR^{11}, O, S, S(=O) и S(=O)$_2$;

R^9 представляет собой водород или C$_1$-C$_6$-алкил,

R^{10} представляет собой водород, галоген, циано, C(=O)R^a, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C(=O)NH$_2$, C(=O)N(H)R^a, C(=O)N(R^a)R^b, N(H)C(=O)R^a, N(R^b)C(=O)R^a, S(=O)$_2$R^a, гидрокси, N(R^a)R^b и C$_1$-C$_6$-алкил, где

C$_1$-C$_6$-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)R^a, C(=O)OH, C(=O)OR^a, S(=O)$_2$—C$_1$-C$_6$-алкила, N(R^a)R^b, C$_1$-C$_4$-алкокси и C$_3$-C$_8$-циклоалкокси, или представляет собой C$_1$-C$_6$-алкокси, где

C$_1$-C$_6$-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, S(=O)$_2$—C$_1$-C$_6$-алкила, N(R^a)R^b, C$_3$-C$_8$-циклоалкила, C$_1$-C$_4$-алкокси, C$_3$-C$_8$-циклоалкокси, гетероциклоалкила, арила и 5- или 6-членного гетероарила, где

арил и 5- или 6-членный гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C$_1$-C$_3$-алкила и C$_1$-C$_3$-алкокси, или представляет собой арилокси или 5- или 6-членный гетероарилокси, где указанные арилокси и 5- или 6-

членный гетероарилокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси,

или представляет собой C_3-C_8-циклоалкил, C_3-C_8-циклоалкил-C_1-C_4-алкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-C_1-C_4-алкил, которые необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)R^a, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_6-алкила и C_1-C_6-алкокси, где

C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами галогенов или оксогруппой;

или представляет собой C_2-C_6-алкенил или C_2-C_6-алкинил,

или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C_1-C_4-алкил или 5- или 6-членный гетероарил-C_1-C_4-алкил, где

арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, NHR^a, N(R^a)R^b, C_1-C_3-алкила, C_3-C_8-циклоалкила и C_1-C_3-алкокси;

или R^9 и R^{10} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_8-циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, где

указанный C_3-C_8-циклоалкильный радикал или указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C_1-C_6-алкила C(=O)R^a и оксогруппы;

R^{11} представляет собой водород, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, C(=O)NH$_2$, C(=O)N(H)R^a, C(=O)N(R^a)R^b, S(=O)$_2$R^a, S(=O)$_2$N(R^a)R^b или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, C(=O)NH$_2$, C(=O)N(H)R^a, C(=O)N(R^a)R^b, S(=O)$_2$—C_1-C_6-алкила, N(R^a)R^b, C_3-C_8-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси, где

C_3-C_8-циклоалкил, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и галогена;

или представляет собой C_3-C_8-циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-C_1-C_4-алкил, которые необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, где алкил и алкокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена и оксогруппы,

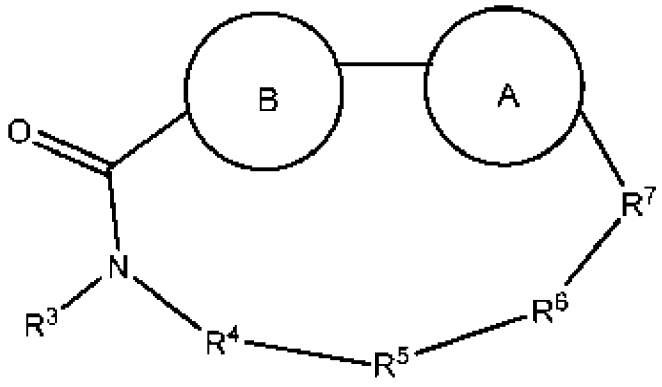
или представляет собой C_2-C_6-алкенил или C_2-C_6-алкинил,

или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C_1-C_4-алкил или 5- или 6-членный гетероарил-C_1-C_4-алкил, где

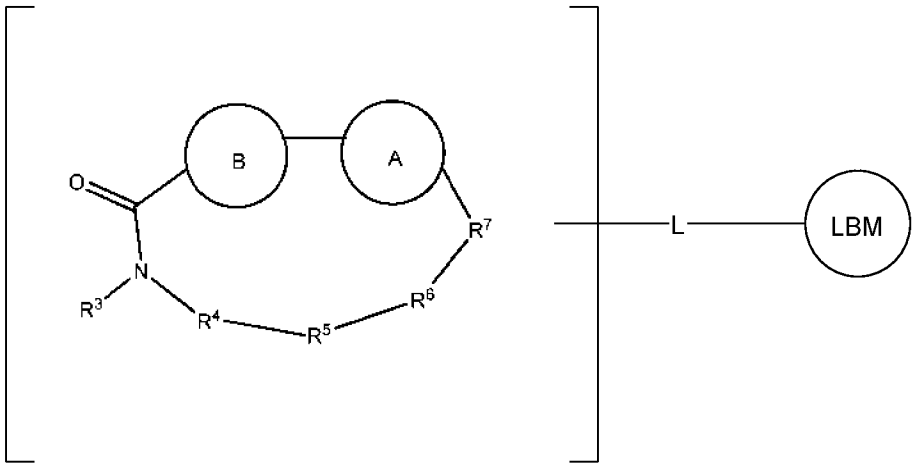
арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_3-алкила, C_3-C_8-циклоалкила и C_1-C_3-алкокси;

как определено и описано в WO 2015/091426 и US 2016/0311833, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00138] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-ggg-1**



I-ggg-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, где кольцо A необязательно замещено низшим алкилом, который дополнительно необязательно замещен,

кольцо B представляет собой фенилен, 5-6-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, где кольцо B необязательно замещено низшим алкилом, который дополнительно необязательно замещен,

R^3 выбран из водорода, низшего алкила, необязательно замещенного посредством алкокси, амино, N-(алкил)амино, N,N-(диалкил)амино или фенила, гетероциклоалкила и гетероарила,

где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из низшего алкила, и где алкокси необязательно замещен три(алкил)силилом,

R^4 выбран из гетероарилена и арилена, каждый из которых является необязательно замещенным, или R^4 и R^3 объединены с атомами азота, с которыми они связаны, с образованием необязательно замещенного 3-7-членного гетероциклоалкильного кольца, или R^4 представляет собой алкиленовую цепь, содержащую 1-3 атома углерода, которая необязательно замещена одной или двумя группами, независимо

выбранными из низшего алкила и циклоалкила, где каждая из указанных групп необязательно замещена гидроксилом или алкокси, или R^4 отсутствует,

R^5 выбран из $C(O)NR^{51}$, NR^{52} и O, или R^5 отсутствует, при условии, что если R^4 отсутствует, то R^5 отсутствует,

R^6 представляет собой алкиленовую или алкениленовую цепь, содержащую одну или две двойных связей,

причем указанная алкиленовая или алкениленовая цепь содержит от 2 до 10 атомов углерода,

причем указанная алкиленовая или алкениленовая цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из низшего алкила и циклоалкила, и каждая из указанных групп необязательно замещена гидроксилом или алкокси, и

при этом дополнительно один или два атома углерода в алкиленовой цепи необязательно заменены на O, S, SO, SO_2 или NR^{61}, и

где два атома углерода в алкиленовой цепи необязательно соединены через два или три атома углерода алкиленовой цепи с образованием 5-7-членного кольца.

R^7 выбран из NR^{71} и O, или R^7 отсутствует,

R^{51} выбран из водорода и низшего алкила,

R^{52} выбран из водорода, низшего алкила и —$C(O)OR^{81}$,

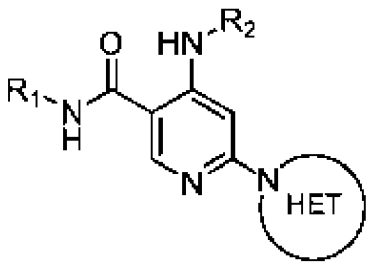
R^{61} выбран из водорода, низшего алкила и —$C(O)OR^{81}$,

R^{71} выбран из водорода, низшего алкила и —$C(O)OR^{81}$, и

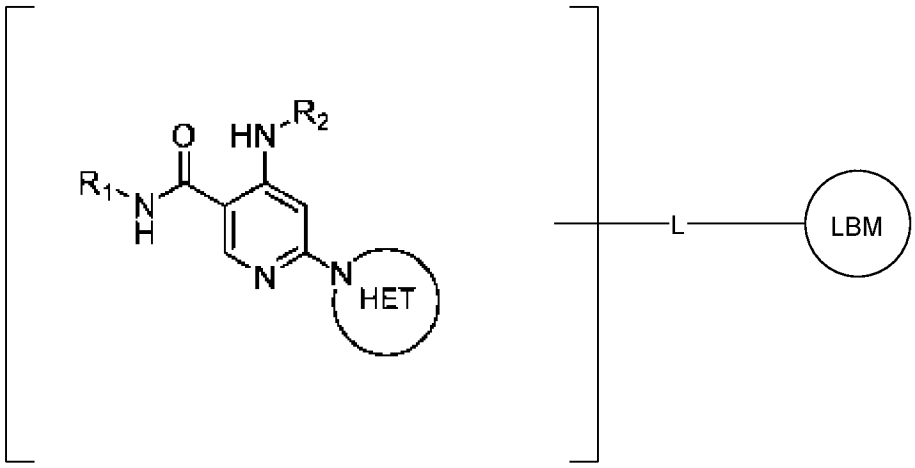
R^{81} представляет собой низший алкил;

как определено и описано в WO 2014/143672 и US 2016/0002265, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00139] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-hhh-1**



I-hhh-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где HET представляет собой гетероарил, выбранный из пиразолила, индолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-d]пиримидинила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразоло[3,4-d]пиримидинила, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, имидазо[4,5-b]пиридинила и пуринила, где указанный гетероарил замещен R_a и R_b;

R_a представляет собой H, F, Cl, Br, —CN, —OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4} алкокси, —NH_2, —NH(C_{1-4} алкил), —N(C_{1-4} алкил)$_2$, —NH(C_{1-4} гидроксиалкил), —NH(C_{1-4} фторалкил), —NH(C_{1-6} гидроксифторалкил), —C(O)NH_2, —CH_2NHC(O)(C_{1-6} алкил), —CH_2NHC(O)(C_{1-6}гидроксиалкил), —CH_2NHC(O)NH(C_{1-6} алкил), —CH_2NHC(O)NHCH_2(фенил), —CH_2NHC(O)N(C_{1-4} алкил)$_2$, —CH_2NHC(O)O(C_{1-4} алкил), —CH_2NHC(O)(C_{3-6} циклоалкил), —CH_2NHC(O)(тетрагидрофуранил), —CH_2NHC(O)CH_2(C_{3-6} циклоалкил), —CH_2NHC(O)CH_2(тетрагидропиранил), —CH_2NHC(O)CH_2(фенил), —NHC(O)(C_{1-4} алкил), пирролидинил, гидроксипирролидинил или пиридазинил;

R_b представляет собой H или —NH_2;

R_1 представляет собой:

(i) C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-8} гидрокси-фторалкил, —(C_{1-6} алкиленил)O(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} алкиленил)O(C_{1-4}фторалкил), —(C_{1-6} фторалкиленил)O(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6}фторалкиленил)O(C_{1-4} дейтероалкил), —(C_{1-6} фторалкиленил)O(C_{1-4}фторалкил), —(C_{1-4} фторалкиленил)C(C_{3-}

$_{6}$ циклоалкил)$_2$(OH), —(C_{1-4}алкиленил)NHC(O)(C_{1-4} алкиленил)OC(O)(C_{1-3} алкил), —(C_{1-6}алкиленил)NHS(O)$_2$(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} алкиленил)P(O)(C_{1-4} алкокси)$_2$, —(C_{1-6} фторалкиленил)NH(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} алкиленил)C(O)NH(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} фторалкиленил)C(O)NH(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6}фторалкиленил)C(O)NH(C_{1-4} гидроксиалкил) или —(C_{1-6}фторалкиленил)OP(O)(OH)$_2$;

(ii) —(C_{1-3} алкиленил)R_x, —(C_{1-3} фторалкиленил)R_x, —(C_{1-3}алкиленил)C(O)R_x, —(C_{1-3} алкиленил)C(O)NHR_x, —(C_{1-3}фторалкиленил)C(O)R_x или —CH_2CF=(тетрагидропиранил), где R_x представляет собой циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, тетразолила, 1,1-диоксидотетрагидротиофенила, 1,1-диоксидотиоморфолинила, оксадиазолила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила, имидазолила, морфолинила, фенила и триазинила, где каждая циклическая группа замещена 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, —CH_3, —C(CH_2)$_2$OH, —OCH_3, —C(O)CH_2CN, —S(O)$_2CH_3$, —S(O)$_2NH_2$, —NHC(O)CH_3, —N(S(O)$_2CH_3$)$_2$, —CH_2CH_2(ацетамидофенила), —CH_2CH_2(метоксифенила), —CH_2CH_2(сульфамоилфенила), оксетанила, бензила и морфолинила;

(iii) C_{3-6} циклоалкил или C_{4-6} циклоалкенил, каждый замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, —CN, C_{1-3}алкила, C_{1-3} алкокси, —S(C_{1-3} алкила), —NO_2, —S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), C_{1-4}гидроксиалкила, —C(C_{1-3} алкил)(OH)(C_{3-6} циклоалкила), —CH_2C(O)NH(C_{1-3} алкила), —NHC(O)(C_{1-3} алкила), —NHC(O)(C_{1-4}гидроксиалкила), —C(O)NH(C_{1-3} алкила), —C(O)NH(C_{1-3} дейтероалкила), —C(O)NH(C_{3-6} циклоалкила), —NHC(O)O(C_{1-3} алкила), —NHS(O)$_2$(C_{1-3}алкила), пиридинила, имидазолила, пиразолила, метилимидазолила, метилпиразолила и тиазолила;

(iv) тетрагидропиранил, пиперидинил, пиразолил, фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый замещен 0-1 заместителем, выбранным из —OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-3}алкокси, —C(O)(C_{1-4} алкила), —S(O)$_2$(C_{1-4} алкила), —S(O)$_2$NH(C_{1-4} алкила), —NH(C_{1-3} алкила), —

$N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, —$O(C_{1-3}$ алкиленил$)N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, —CH_2(морфолинила), азетидинила, оксетанила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперазинила, пиперидинила, метилпиперазинила, метоксипиперидинила, пиридинила, пиримидинила, метилсульфонила азетидинила и —C(O)(метилсульфонил-азетидинила); или

(v) пирроло[2,3-c]пиридинил, бицикло[2.2.1]гептан-1-ол, тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин или 1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-дион; и

R_2 представляет собой:

(i) C_{1-7} алкил или C_{2-6} алкенил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH и —CN; —(C_{1-4} алкиленил)$O(C_{1-4}$ алкил), —(C_{1-4} алкиленил)$O(C_{1-4}$ фторалкил), —(C_{1-6} алкиленил)NH_2, —(C_{1-6} алкиленил)$S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), —(C_{1-6}фторалкиленил)$NH(C_{1-3}$ алкил) или —(C_{1-6} алкиленил)$NHC(O)(C_{1-4}$фторалкил);

(ii) —(C_{1-4} алкиленил)R_y, где R_y представляет собой C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, оксетанил, оксазолил, пиридинил, тетрагидропиранил или морфолинил, каждый из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, —OH и C_{1-3} алкила;

(iii) C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, оксетанил, фуранил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, C_{1-3}алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, —$C(O)(C_{1-3}$ алкила), —$C(O)(C_{1-3}$ фторалкила), —$C(O)(C_{1-3}$ цианоалкила), —$C(O)O(C_{1-3}$ алкила), —$C(O)NH_2$, —$C(O)NH(C_{1-3}$ алкила), —C(O)(дифторфенила), —NH_2, —$NH(C_{1-3}$ алкила), —$NH(C_{1-3}$ фторалкила), —NH(оксетанила), —$NHC(O)(C_{1-3}$ алкила), —$NHC(O)(C_{1-3}$ фторалкила), —$NHC(O)(C_{3-6}$ циклоалкила), —NHC(O)(фторфенила), —$S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), имидазолила, фенила, пиримидинила, фторпиримидинила, хлорпиримидинила и метоксипиримидинила;

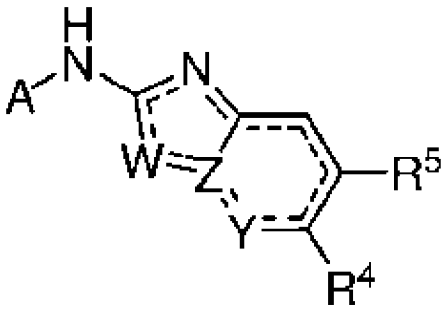
(iv) адамантанил, гидроксиадамантанил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]оксазолил, бензо[d]триазолил, бензотиазолил, бицикло[1.1.1]пентанил или гидроксибицикло[2.2.1]гептанил; или

(v) фенил, пиразолил, тиазолил, тиадиазолил или индазолил, каждый из которых

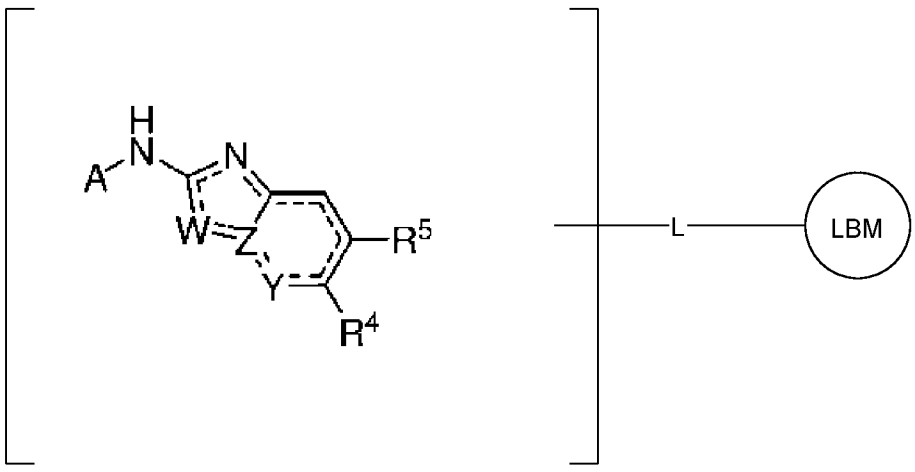
замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, —OH, —CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4}цианоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, —(C_{1-3} алкиленил)O(C_{1-3}алкила), —(C_{1-3} алкиленил)O(C_{1-3} фторалкила), —C(O)NH_2, —C(O)NH(C_{1-3} алкила), —NHC(O)(C_{1-3} алкила), —NHC(O)S(O)$_2$(C_{1-3}алкила), —S(O)$_2NH_2$, —S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), пиразолила, метилпиразолила, имидазолила, триазолила, метилтетразолила, этилтетразолила, фенила, пиримидинила, фторпиримидинила и тетрагидропиранила;

как определено и описано в WO 2015/103453 и US 2015/0191464, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00140] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-iii-1**



I-iii-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где ═══ представляет собой одинарную или двойную связь;

W выбран из CH, CH—CH, O, S, NR^6 и CO;

Y представляет собой N или CR^9;

Z представляет собой N или C, и Z представляет собой N, если W представляет собой CH, и Y представляет собой CR^9;

R^4 выбран из водорода, галогена, OR^6, CN, NR^7R^8, CH_2OR^6, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного неароматического кольца, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкинила, CO_2R^6, SO_3R^6, SO_2R^6 и $SO_2NR^7R^8$;

R^5 выбран из водорода, галогена, OR^6, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6галогенгетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила и необязательно замещенного C_1-C_6 алкинила;

или R^4 и R^5 объединены с образованием необязательно замещенного неароматического кольца;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного неароматического кольца, каждый из которых необязательно конденсирован с замещенным арилом или замещенным гетероарилом, водорода, необязательно замещенного C_1-C_{10}алкила, необязательно замещенного C_1-C_{10} галогеналкила и необязательно замещенного C_1-C_{10} гетероалкила;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного неароматического кольца, каждый из которых необязательно конденсирован с замещенным арилом или замещенным гетероарилом, водорода, необязательно замещенного C_1-C_{10} алкила,

необязательно замещенного C_1-C_{10} галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_{10} алкенила, необязательно замещенного C_1-C_{10} алкинила и необязательно замещенного C_1-C_{10} гетероалкила, или R^7 и R^8 объединены с образованием необязательно замещенного неароматического кольца;

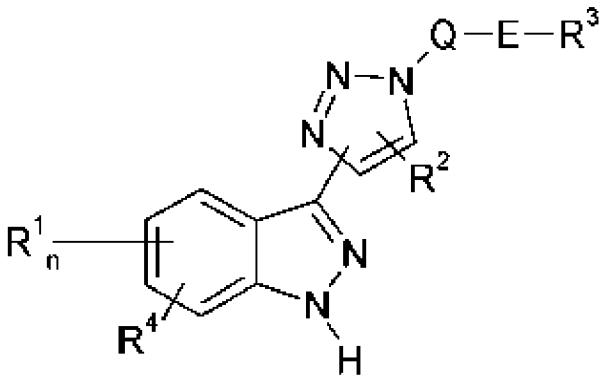
R^9 выбран из водорода, галогена, OR^6, CN, NR^7R^8, CH_2OR^6, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного неароматического кольца, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкинила, CO_2R^6, SO_3R^6 и $SO_2NR^7R^8$;

A представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенную гетероарильную группу;

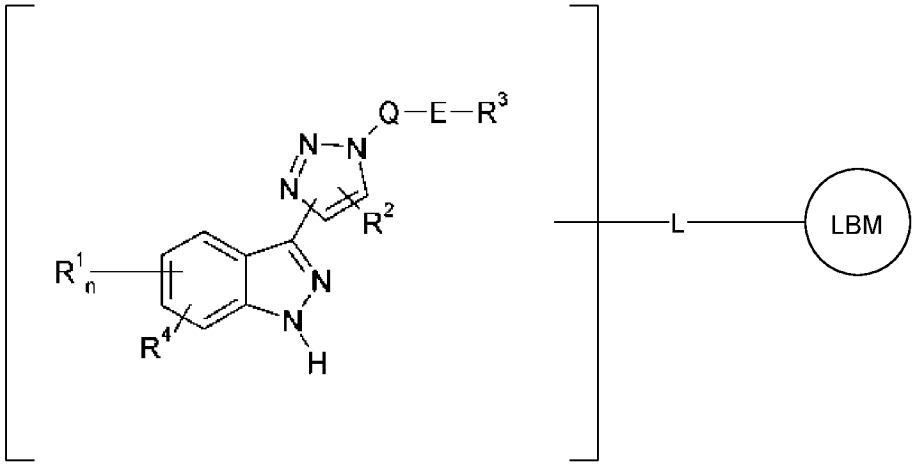
каждая необязательно замещенная группа либо является незамещенной, либо замещена одной или более группами, независимо выбранными из алкила, гетероалкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетерогалогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, неароматического кольца, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбокси, O-карбокси, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, тригалогенметансульфонила, =O, =S, амино и защищенных производных аминогрупп;

как определено и описано в WO 2012/068546 и US 2014/0155379, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00141] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-jjj-1**



I-jjj-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

Q представляет собой Ar или Het;

E представляет собой —$(CH_2)_mCO$—, —$(CH_2)_mSO_2$, —$(CH_2)_q$—, —$(CH_2)_mNHCO$— или одинарную связь;

R^1 представляет собой H, OH, NH—C_1-C_6-алкил, OC_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, Cyc, Hal, Het^1, O-Het^1, CO-Het^1, NH-Het^1, CO—Ar^1, O—Ar^1, Ar^1, NH—Ar^1, —$(CH_2)_qHet^1$, —CONH—$(CH_2)_qHet^1$, —CONH-Het^1, —$(CH_2)_qO$-Het^1, —$(CH_2)_qO$—Ar^1, —$(CH_2)_qAr^1$, —CONH—$(CH_2)_qAr^1$, —CONH—Ar^1, —CONHC_3-C_6-циклоалкил, —$(CH_2)_q$Hal, —$(CH_2)_q$Cyc, CF_3, —$(CH_2)_s$NH—$(CH_2)_q$-Het^1, —$(CH_2)_s$NH—$(CH_2)_q$—Ar^1, где NH—C_1-C_6-алкил, OC_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-

алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_3-C_6-циклоалкил может быть замещен 1-3 группами, независимо выбранными из OC_1-C_3-алкила, OH, $CONH_2$, NH_2;

R^2 представляет собой H, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, Hal, CF_3, предпочтительно H;

R^3 представляет собой Het^1, Ar^1, NR^aR^b, COOH, —$(CH_2)_qHet^1$, —$(CH_2)_qAr^1$, —$(CH_2)_qNR^aR^b$, —$(CH_2)_qCOOH$ или C_1-C_6-алкил, где 1-3 атома водорода могут быть независимо заменены OH или CF_3;

R^4 представляет собой H, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, Hal;

R^a представляет собой H, линейный, разветвленный или циклический C_1-C_6-алкил;

R^b представляет собой H, Het^b, Ar^b, —CO-Het^b, —CO—Ar^b, C_3-C_8-циклоалкил или линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, где от 1 до 3 атома водорода могут быть заменены на Het^b, Ar^b, NH_2, $N(C_1$-C_6-алкил$)_2$, $NH(C_1$-C_6-алкил), $N(C_1$-C_6-алкил$)(C_3$-C_8-циклоалкил), $NH(C_3$-C_8-циклоалкил), $O(C_1$-C_6-алкил), CN, OH, CF_3, Hal;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

q равен 1, 2 или 3;

s равен 0, 1, 2 или 3;

Hal представляет собой Cl, Br, I, F, предпочтительно Cl или F;

Ar представляет собой двухвалентную моноциклическую или конденсированную бициклическую ариленовую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, которая может быть дополнительно замещена 1-4 заместителями, выбранными из Hal, C_1-C_6-алкила, —$(CH_2)_mOC_1$-C_6-алкила, CN, OH, NO_2, CF_3, —$(CH_2)_mCOOH$, —$(CH_2)_mCOOC_1$-C_6-алкила;

Het представляет собой двухвалентную моноциклическую или конденсированую бициклическую ненасыщенную, насыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S и/или группы —C═O, которая может быть дополнительно замещена 1-4 заместителями, выбранными из Hal, C_1-C_6-алкила, —$(CH_2)_mOC_1$-C_6-алкила, CN, OH, NO_2, CF_3, —$(CH_2)_mCOOH$, —$(CH_2)_mCOOC_1$-C_6-алкила;

Ar^1 представляет собой моноциклическое или бициклическое, ароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее от 6 до 14 атомов углерода, которое является незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным посредством Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкила, Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкила, линейного или разветвленного C_1-C_6-алкила, циклоалкила, —OH, —OC_1-C_6-алкила, —COC_1-C_6-алкила, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$, группы R^b, такой как —CH_2O(C_1-C_6-алкил), —$SO_2NR^aR^b$ или SO_2(C_1-C_6алкил);

Het^1 представляет собой моноциклическое или бициклическое (конденсированное, мостиковое или спиро) насыщенное, ненасыщенное или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S и/или группы CO, которое является незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным посредством Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкила, линейного или разветвленного C_1-C_6-алкила, C_3-C_8-циклоалкила, —OH, —OC_1-C_6-алкила, —NH_2, —$N(C_1$-C_6-алкила$)_2$, —COH, —COOH, —$CONH_2$, —COC_1-C_6-алкила, —NHCO(C_3-C_6циклоалкила), группы R^b—$SO_2NR^aR^b$ или SO_2(C_1-C_6алкил);

Het^b представляет собой моноциклическое или бициклическое (конденсированное или спиро) насыщенное, ненасыщенное или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S и/или группы CO, которое является незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным посредством Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкила, —OH, —OC_1-C_6-алкила, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$, или посредством линейного или разветвленного C_1-C_6-алкила, где от 1 до 3 атомов водорода могут быть заменены на NH_2, $N(C_1$-C_6-алкил$)_2$, NH(C_1-C_6-алкил), N(C_1-C_6-алкил)(C_3-C_8-циклоалкил), NH(C_3-C_8-циклоалкил), O(C_1-C_6-алкил), CN, OH, CF_3, Hal, C_3-C_8-циклоалкил, или посредством 4-8-членного гетероциклического кольца, содержащего гетероатом, выбранный из O, S и N;

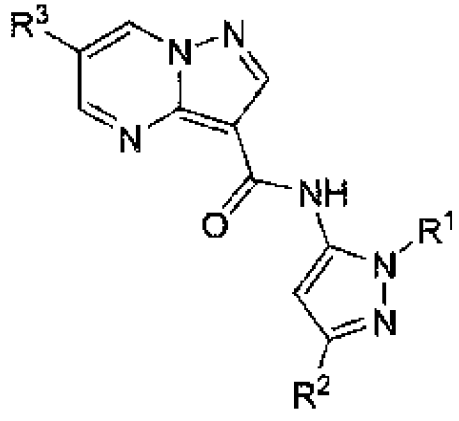
Ar^b представляет собой моноциклическое или бициклическое, ароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее от 6 до 14 атомов углерода, которое является незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным

посредством Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкила, Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкила, —OH, —OC_1-C_6-алкила, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$, или посредством линейного или разветвленного C_1-C_6-алкила, где от 1 до 3 атомов водорода могут быть заменен на NH_2, $N(C_1$-C_6-алкил$)_2$, $NH(C_1$-C_6-алкил), $N(C_1$-C_6-алкил$)(C_3$-C_8-циклоалкил), $NH(C_3$-C_8-циклоалкил), $O(C_1$-C_6-алкил), CN, OH, CF_3, Hal, C_3-C_8-циклоалкил, или посредством 4-8-членного гетероциклического кольца, содержащего гетероатом, выбранный из O, S и N;

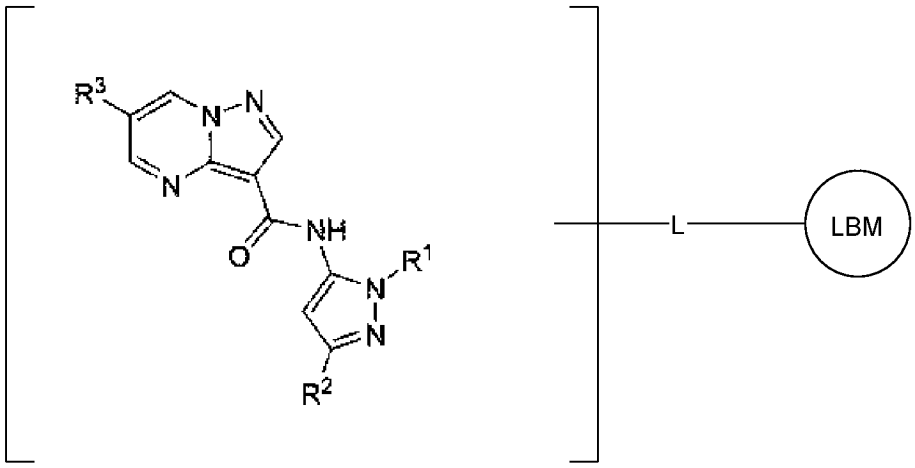
Cyc представляет собой насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, предпочтительно 5 или 6 атомов углерода, где от 1 до 5 атомов H заменены на Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкил, Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкил, линейный или разветвленный C_1-C_6-алкил, циклоалкил, —OH, —OC_1-C_6-алкил, —COC_1-C_6-алкил, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$, группу R^b, такую как —$CH_2O(C_1$-C_6-алкил), —$SO_2NR^aR^b$ или $SO_2(C_1$-C_6алкил); или

как определено и описано в WO 2012/084704 и US 2013/0274241, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00142] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-kkk-1**



I-kkk-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

R^1 представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил или (C_{1-6} алкил)R^6, где указанные арильная, гетероарильная и гетероциклильная группа необязательно замещены одной или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, R^4, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{1-3}гидроксиалкила, OR^4, NR^4R^5, NR^4COR^6, $NR^4SO_2R^6$, $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$ и $CONR^4R^5$;

R^2 представляет собой арил, гетероарил, C_{3-8} циклоалкил, гетероциклил или (C_{1-6} алкил)R^6, где указанные арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклильная группы необязательно замещены одной или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидроксила, имино, гидроксиимино, R^4, OR^4, $O(C_{3-8}$ циклоалкил), $(C{=}O)OR^4$, SO_mR^6, SO_mR^4, NR^4R^5, $SO_2NR^4R^5$ и $NR^4SO_2R^6$;

R^3 представляет собой галоген, циано, оксо, гидроксил, имино, гидроксиимино, R^4, OR^4, C_{3-8}циклоалкил, SO_mR^6, $SO_mR^4NR^4R^5$ или $(C{=}O)NR^4R^5$, $NR^4(CO)R^6$, $SO_mNR^4R^5$ и $NR^4SO_2R^6$;

R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним-тремя атомами галогена или гидроксила;

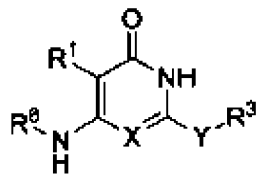
R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где указанный алкил необязательно замещен галогеном или гидроксилом;

R^6 представляет собой арил, гетероарил, C_{3-8} циклоалкил или гетероциклил;

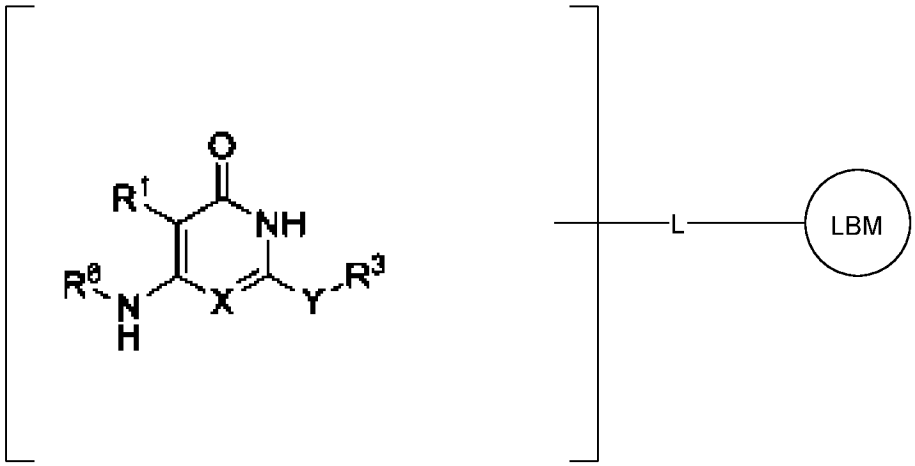
m представляет собой целое число от 0 до 2;

как определено и описано в WO 2012/129258 и US 2014/0194404, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00143] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-III-1**



I-III-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X представляет собой —N═ или —CH═;

Y выбран из группы, состоящей из —NR^2—, —CH_2—, —CHR— и —O—, при этом, когда Y представляет собой —CHR—, R и R^3 совместно с углеродом, к которому они присоединены, необязательно образуют 4-6-членное циклоалкильное, циклоалкенильное или гетероциклическое кольцо, причем указанное 4-6-членное циклоалкильное, циклоалкенильное или гетероциклическое кольцо необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$; или когда Y представляет собой —NR^2—, R^2и R^3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо,

причем указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-8}циклоалкила, арила, гетероциклила, галогена, —$COOR^7$, —NHR^7, —SR^7, —OR^7, —SO_2R^7, —COR^7, —$NHCOR^7$ и —$CONHR^7$; где указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, CN, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^S$, где указанный —NHR^8 необязательно замещен посредством —$N(C_{1-4}$алкил$)NH_2$ или —$N(C_{3-6}$ циклоалкил$)NH_2$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-8}циклоалкила, арила, гетероциклила и —$COOR^7$; где указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$;

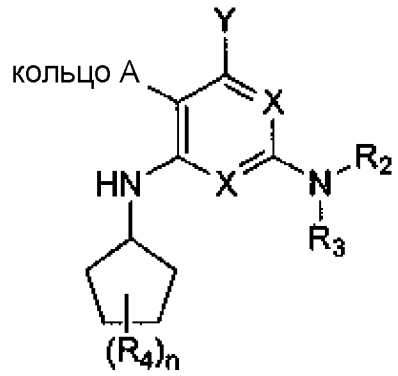
R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-8} циклоалкила, арила, гетероциклила, —$COOR^7$, —SO_2R^7 и —COR^7; где указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-8}циклоалкила, арила и гетероарила; где указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$; и

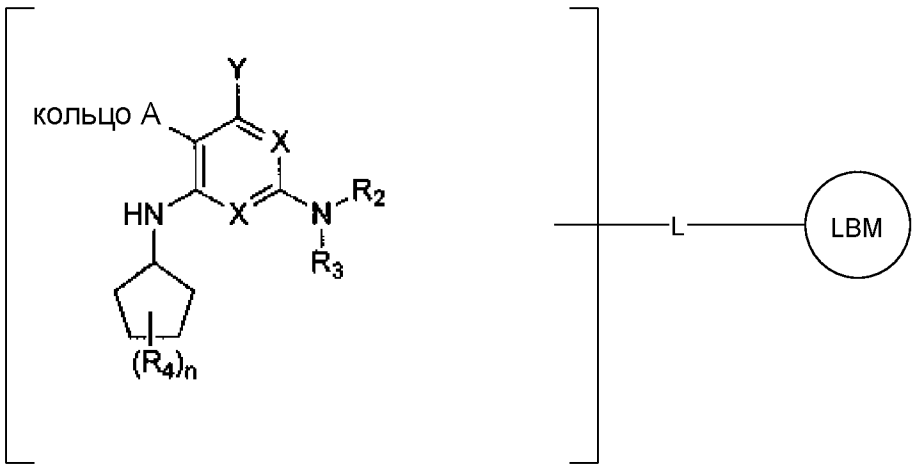
R^8 выбран из группы, состоящей из водород, C_{1-6} алкил и C_{3-6} циклоалкил;

как определено и описано в WO 2013/066729 и US 2014/0329799, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00144] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-mmm-1**



I-mmm-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X независимо представляет собой CH или N;

Y представляет собой H или метил;

a равен 0 или 1; b равен 0 или 1; m равен 0, 1 или 2; n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

кольцо A представляет собой (C_3-C_8)циклоалкенил, арил или гетероцикл, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из R_1;

R_1 выбран из H, оксо, $(C{=}O)_aO_b(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкинила, CO_2H, галогена, OH, $O_b(C_1$-$C_6)$фторалкила, $(C{=}O)_aNR_5R_6$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3$-$C_8)$циклоалкила, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_2 и R_3 независимо выбраны из H, $(C{=}O)_aO_bC_1$-C_{10} алкила, $(C{=}O)_aO_b$арила, C_2-C_{10} алкенила, C_2-C_{10} алкинила, $(C{=}O)_aO_b$ гетероциклила, CO_2H, CN, O_bC_1-C_6фторалкила, $O_a(C{=}O)_bNR_5R_6$, CHO, $(N{=}O)R_5R_6$, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_bC_3$-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из R_1; или R_2 и R_3 могут быть объединены с азотом, к которому они присоединены, с образованием моноциклического или бициклического гетероцикла с 3-7 членами в каждом кольце и необязательно содержащего в дополнение к атому азота один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, где указанный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_1;

R_4 независимо выбран из $(C_1$-$C_6)$алкила, OH, метокси, CF_3 и F, где указанный алкил необязательно замещен OH;

R_5 и R_6 независимо выбраны из H, $(C{=}O)_aO_b(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкинила, CO_2H, $O_b(C_1$-$C_6)$фторалкила, $(C{=}O)_aN(R_a)_2$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3$-$C_8)$циклоалкила, $S(O)_mN(R_a)_2$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, где указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

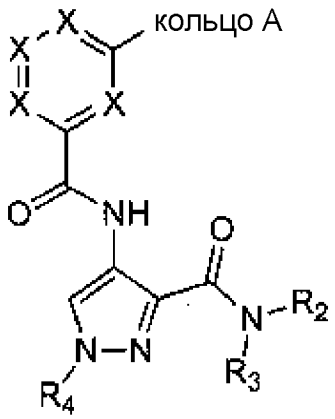
R_a независимо выбран из R_b, OH, $(C_1$-$C_6)$алкокси, галогена, циклопропила, CO_2H, CN, $O_a(C{=}O)_b(C_1$-$C_6)$алкила, оксо и $N(R_b)_2$; и

R_b независимо выбран из H и $(C_1$-$C_6)$алкила;

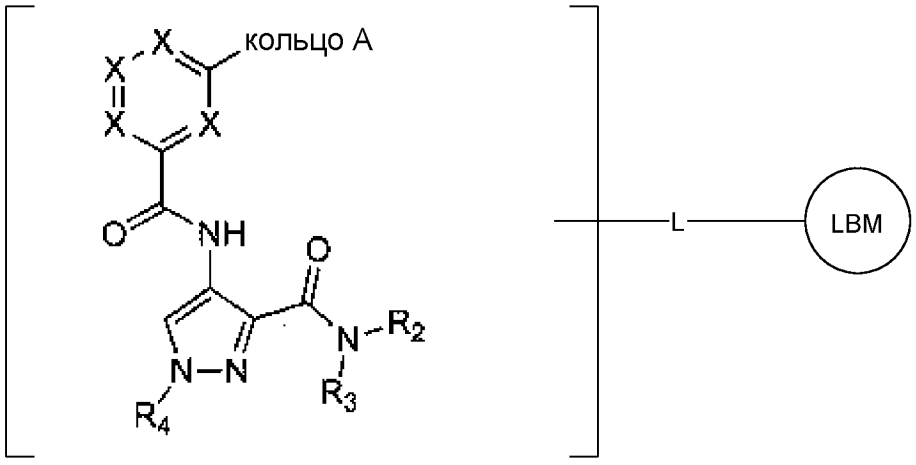
как определено и описано в WO 2014/058685 и US 2015/0299224, полное содержание

каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00145] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-nnn-1**



I-nnn-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X представляет собой CH или N;

a равен 0 или 1; b равен 0 или 1; m равен 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой (C_3-C_8)циклоалкил, (C_3-C_8)циклоалкенил, арил или гетероцикл необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из R_1;

R_1 выбран из H, оксо, $(C{=}O)_aO_b(C_1\text{-}C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2\text{-}C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2\text{-}C_{10})$алкинила, CO_2H, галогена, OH, $O_b(C_1\text{-}C_6)$фторалкила,

$(C{=}O)_aNR_5R_6$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3\text{-}C_8)$циклоалкила, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1\text{-}C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, где указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_2 и R_3 независимо выбраны из H, $(C{=}O)_aO_bC_1\text{-}C_{10}$ алкила, $(C{=}O)_aO_b$арила, $C_2\text{-}C_{10}$ алкенила, $C_2\text{-}C_{10}$ алкинила, $(C{=}O)_aO_b$ гетероциклила, CO_2H, CN, $O_bC_1\text{-}C_6$ фторалкила, $O_a(C{=}O)_bNR_5R_6$, CHO, $(N{=}O)R_5R_6$, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1\text{-}C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_bC_3\text{-}C_8$ циклоалкила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными из R_1; или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием моноциклического или бициклического гетероцикла с 3-7 членами в каждом кольце и необязательно содержащего в дополнение к атому азота один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, где указанный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_1;

R_4 выбран из $(C_1\text{-}C_6)$алкила и $(C_3\text{-}C_6)$циклоалкила, необязательно замещенного R_a;

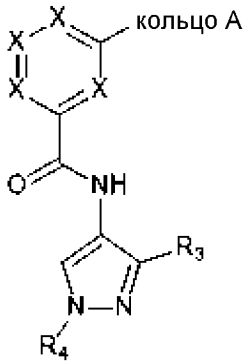
R_5 и R_6 независимо выбраны из H, оксо, $(C{=}O)_aO_b(C_1\text{-}C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2\text{-}C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2\text{-}C_{10})$алкинила, CO_2H, $O_b(C_1\text{-}C_6)$фторалкила, $(C{=}O)_aN(R_a)_2$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3\text{-}C_8)$циклоалкила, $S(O)_m N(R_a)_2$, SH, $S(O)_m$—$(C_1\text{-}C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, где указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из R_b, OH, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси, галогена, циклопропила, CO_2H, CN, $O_a(C{=}O)_b(C_1\text{-}C_6)$алкила, оксо и $N(R_b)_2$; и

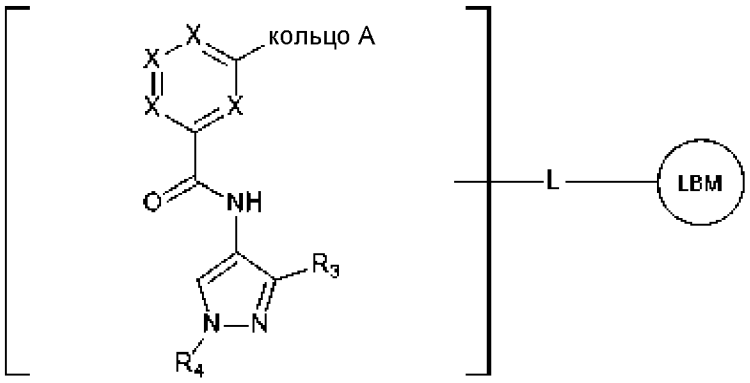
R_b независимо выбран из H и $(C_1\text{-}C_6)$алкила;

как определено и описано в WO 2014/058691 и US 2015/0274708, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00146] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



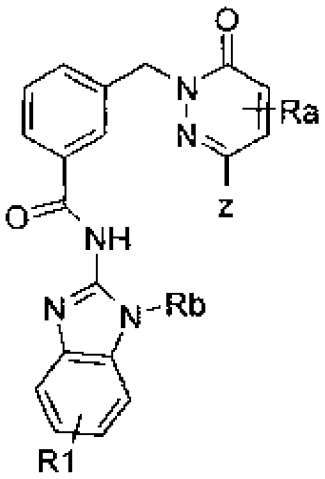
; в результате получается соединение формулы **I-nnn'-1**



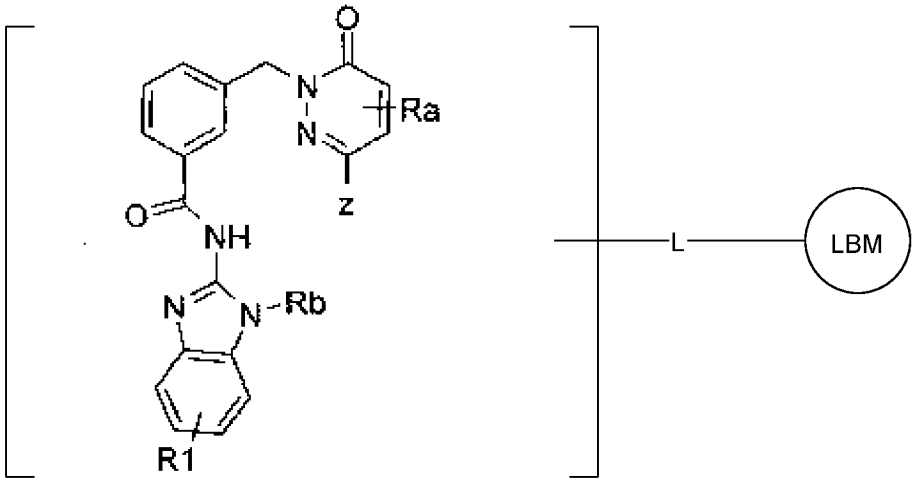
I-nnn'-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R_3, R_4, X и кольцо A являются такими, как определено и описано в WO 2014/058691, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00147] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4

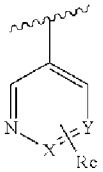


; в результате получается соединение формулы **I-ooo-1**



I-ooo-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

Z представляет собой группу  ; где

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Ra, Rc, R1 каждый независимо представляет собой H, Hal или A1;

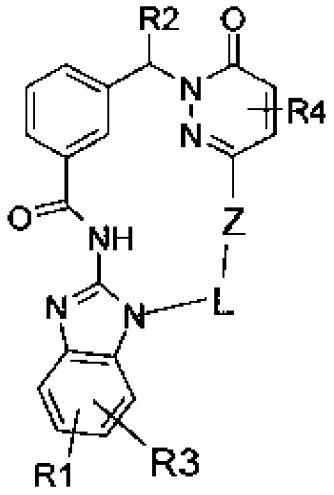
Rb представляет собой H или алкил;

Al представляет собой разветвленный или линейный алкил, содержащий от 1 до 12 атомов C, где один или более, например от 1 до 7, атомов H могут быть заменены на Hal, ORb, COORb, CN или $N(Rb)_2$, и где одна или более, предпочтительно от 1 до 5 групп CH_2 могут быть заменены на O, CO, NRb или S, SO, SO_2, 1,2-, 1,3- или 1,4-фенилен, —CH═CH— или —C≡C—; и

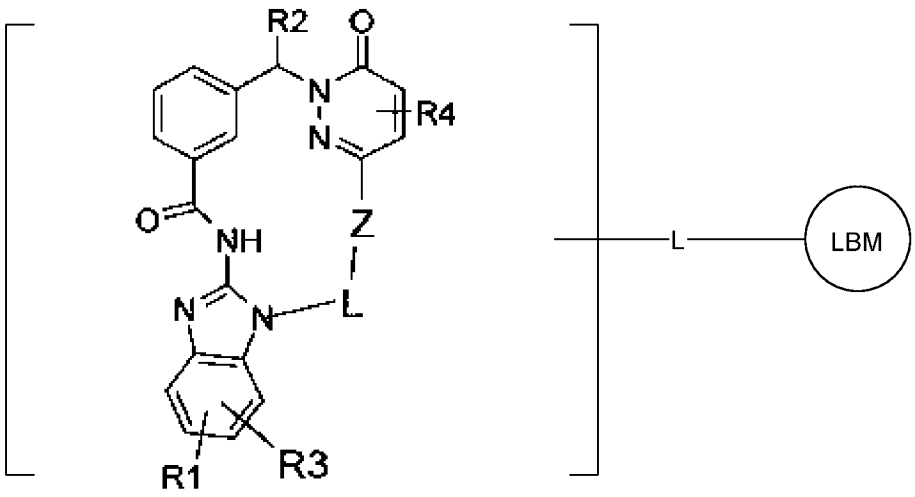
Hal представляет собой F, Cl, Br, I;

как определено и описано в WO 2014/121931 и US 2015/0376167, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00148] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



... ; в результате получается соединение формулы **I-ppp-1**



...

I-ppp-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

R1, R3 каждый независимо от другого представляет собой H, $(CH_2)_pCON(R5)_2$, OA, Hal, COOH, COOA, $(CH_2)_pNHCOA$, $(CH_2)_pHet1$, $(CH_2)_pNR2R5$ или OH;

R2 представляет собой H или линейный или разветвленный алкил с 1, 2 или 3 атомами C, где один или два атома H алкильной группы необязательно заменены на OR6, NR5R6, NHCOR5, CONR5R6;

R4 представляет собой H или A;

R5 представляет собой H или линейный или разветвленный алкил с 1, 2 или 3 атомами C;

R6 представляет собой H или линейный или разветвленный алкил с 1, 2 или 3 атомами C;

Z отсутствует или представляет собой Ar-диил или Het-диил;

L представляет собой $(CH_2)_n$, где одна или две группы CH_2 необязательно заменены на O и/или группу CH=CH, и/или где один или два атома H необязательно заменены на OR2, NR2R5 или Het1;

Ar-диил представляет собой 1,2-, 1,3- или 1,4-фенилен, необязательно замещенный 1-5 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из Hal, CN, —CF_3, —OCF_3, OH, O-A, SO_2-A, COOH, COOA, —CO-A, O-фенила, SO_2-фенила, SO_2—CF_3, Het2 и A;

Het-диил представляет собой ненасыщенный, насыщенный или ароматический 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 2 атомов N, O и/или S, которые необязательно являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены посредством Hal, CN, —CF_3, —OCF_3, O-A, SO_2-A, COOH, COOA, —CO-A, O-фенила, SO_2-фенила, SO_2—CF_3, Het2 и/или A;

A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 10 атомов C, в котором от 1 до 5 атомов H необязательно заменены на F и/или в котором одна или две несоседние группы CH_2 необязательно заменены на O;

Het1 представляет собой морфолинил, пиперидинил или пирролидинил;

Het2 представляет собой морфолинил, пиперидинил или пирролидинил;

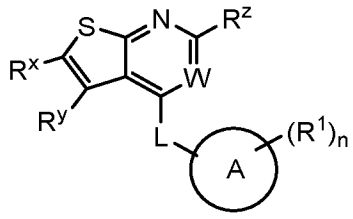
Hal представляет собой F, Cl, Br, I;

n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

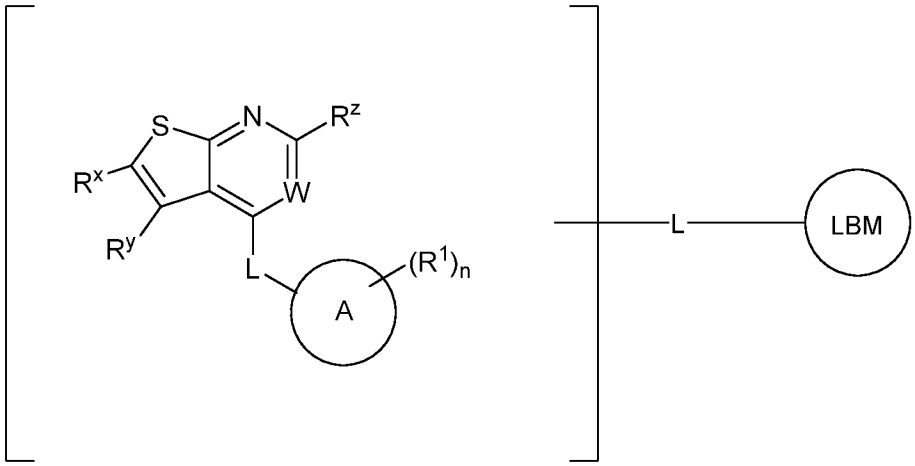
p представляет собой 0, 1 или 2;

как определено и описано в WO 2014/121942 и US 2015/0376206, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00149] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и/или IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-qqq-1**

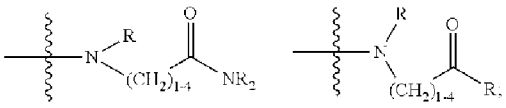


I-qqq-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —SO_2R, —$SO_2N(R)_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_IR, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)—OR, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, Cy или —$NRSO_2R$; или R^1 выбран из один из следующих формул:



или две группы R^1 группы объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, арила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

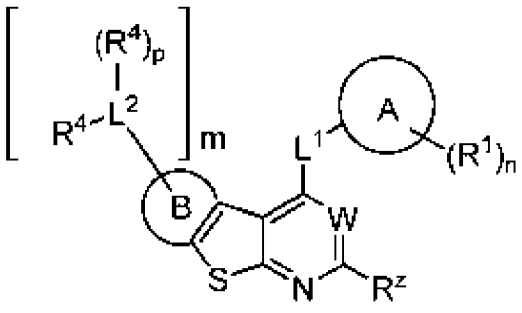
R^z представляет собой —R, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)_2$, —OR или —$SO^2N(R)_2$;

кольцо B представляет собой незамещенное 4-8-членное частично ненасыщенное карбоциклическое конденсированное кольцо; и

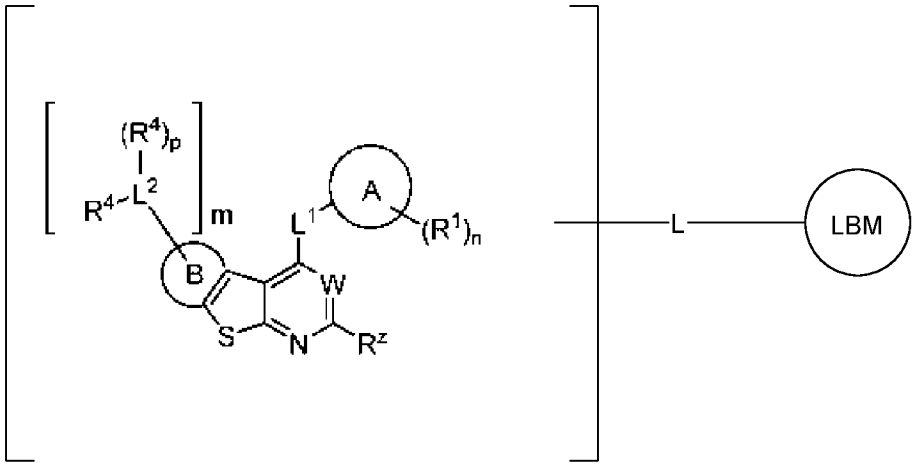
L представляет собой C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —NR—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)SO_2$—, —$SO_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —SO— или —SO_2—;

как определено и описано в WO 2012/097013 и US 2012/0283238, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00150] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и/или IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-rrr-1**



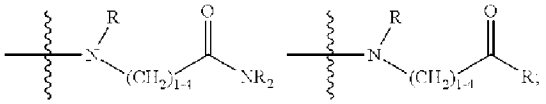
I-rrr-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —SO_2R, —$SO_2N(R)_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)—OR, —NRC(O)OR, —$NRC(O)N(R)_2$, Cy, или —$NRSO_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

кольцо B представляет собой циклопенто- или циклогексоконденсированное кольцо;

m равен 1-2;

p равен 0-2;

W представляет собой N;

R^z представляет собой R, CN, NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)C(O)OR$, —$NRC(O)N(R)_2$, —OR или —$SO_2N(R)_2$;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —NR—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)SO_2$—, —$SO_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —SO— или —SO_2—;

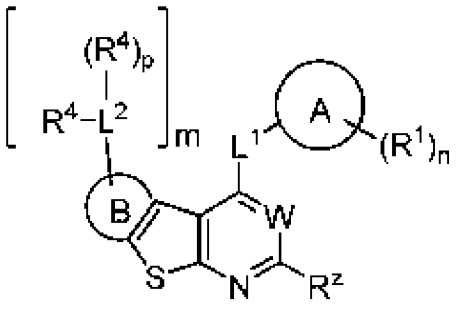
каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —NR—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)SO_2—, —SO_2N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —SO— или —SO_2—;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —SO_2R, —$SO_2N(R)_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2N(R)_2$, —$NRSO_2$R или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

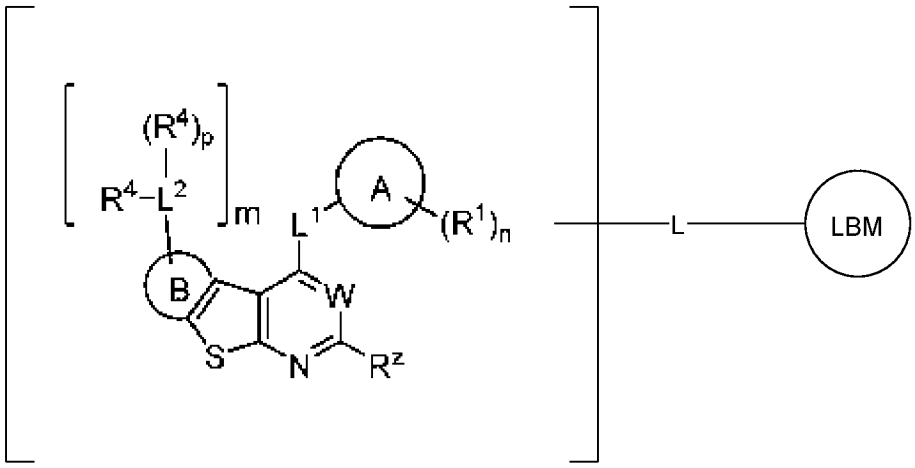
две группы $-L^2(R^4)_p—R^4$ объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

как определено и описано в WO 2013/106535 и US 2013/0231328, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00151] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и/или IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-sss-1**

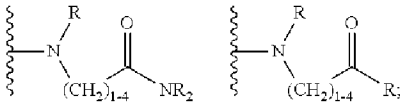


I-sss-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)—OR, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, Cy, или —$N(R)S(O)_2R$, или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического

кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

кольцо B выбран из бензоконденсированного кольца и 5-6-членного гетероароматического конденсированного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; где указанное кольцо B может быть необязательно замещено одной или более группами оксо, тионо или имино;

m равен 0-4;

p равен 0-2;

W представляет собой N или —$C(R^3)$—;

R^z представляет собой R, CN, NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)_2$, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —OR или —$S(O)_2N(R)_2$;

R^3 представляет собой водород, галоген, —CN, C_{1-4} алифатическую группу, C_{1-4} галогеналифатическую группу, —OR, —C(O)R или —$C(O)N(R)_2$;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—,

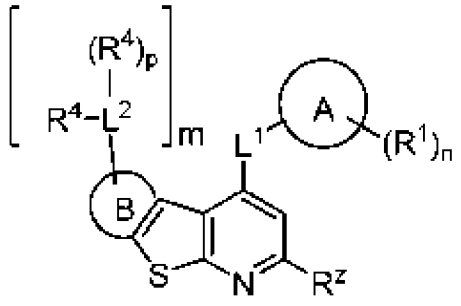
—N(R)S(O)$_2$—, —S(O)$_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —S(O)$_2$—; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO$_2$, —OR, —SR, —N(R)$_2$, —S(O)$_2$R, —S(O)$_2$N(R)$_2$, —S(O)R, —C(O)R, —CO$_2$R, —C(O)N(R)$_2$, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)N(R)$_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, —N(R)S(O)$_2$R или необязательно замещенную группу, выбранную из C$_{1-6}$ алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

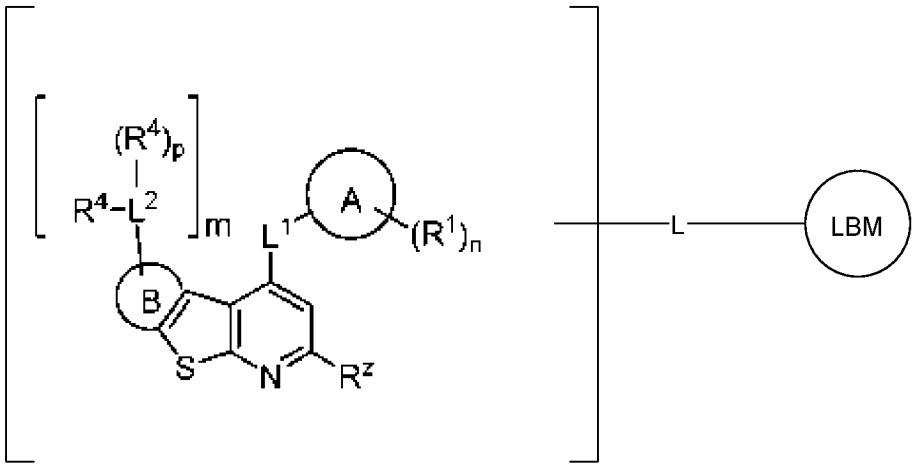
две группы -L^2(R^4)$_p$—R^4 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

как определено и описано в WO 2014/011902 и US 2014/0018343, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00152] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и/или IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-ttt-1**

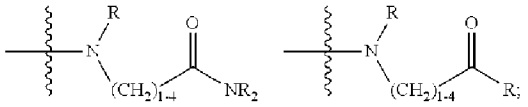


I-ttt-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)—OR, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического

кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

кольцо B выбрано из 4-8-членного частично ненасыщенного карбоциклического конденсированного кольца и 4-7-членного частично ненасыщенного гетероциклического конденсированного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы; где указанное кольцо B может быть необязательно замещено одной или более группами оксо, тионо или имино;

m равен 0-4;

p равен 0-2;

R^z представляет собой —R, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)_2$, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —OR или —$S(O)_2N(R)_2$;

R^3 представляет собой водород, галоген, —CN, C_{1-4} алифатическую группу, C_{1-4} галогеналифатическую группу, —OR, —C(O)R или —$C(O)N(R)_2$;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—,

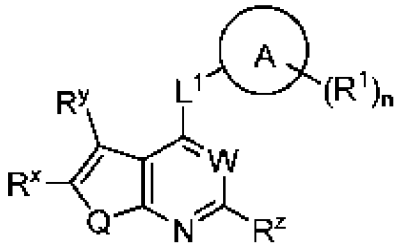
—N(R)S(O)$_2$—, —S(O)$_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —S(O)$_2$—; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO$_2$, —OR, —SR, —N(R)$_2$, —S(O)$_2$R, —S(O)$_2$N(R)$_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —C(O)N(R)$_2$, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)N(R)$_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, —N(R)S(O)$_2$R или необязательно замещенную группу, выбранную из C$_{1-6}$ алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

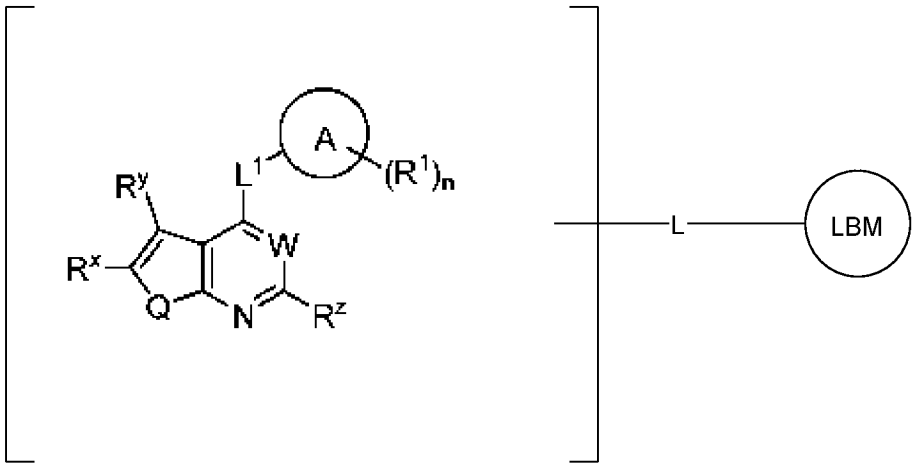
две группы -L^2(R^4)$_p$—R^4 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

как определено и описано в WO 2014/011906 и US 2014/0018357, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00153] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и/или IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-uuu-1**



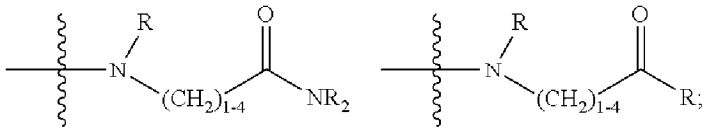
I-uuu-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)—OR, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 группы объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического

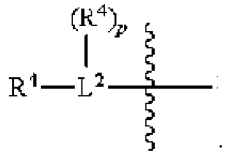
кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

каждый из R^x и R^y независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —N(R)C(O)R, —$N(R)C(O)N(R)_2$ или —$N(R)S(O)_2R$, или

R^x и R^y объединены с находящимися между ними атомами с образованием кольца B,

замещенного m группами 

;

кольцо B выбран из бензоконденсированного кольца, 4-8-членного частично ненасыщенного карбоциклического конденсированного кольца, 4-8-членного частично ненасыщенного гетероциклического конденсированного кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероароматического конденсированного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; где указанное кольцо B может быть необязательно замещено одной или более группами оксо, тионо или имино;

m равен 0-4;

p равен 0-2;

Q представляет собой —O— или —N(R)—

W представляет собой N или —C(R^3)—;

R^z представляет собой —R, —CN, —NO_2, галоген, —C(O)N($R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —N($R)_2$, —N(R)C(O)OR, —N(R)C(O)N($R)_2$, —OR или —S($O)_2$N($R)_2$;

R^3 представляет собой водород, галоген, —CN, C_{1-4} алифатическую группу, C_{1-4} галогеналифатическую группу, —OR, —C(O)R или —C(O)N($R)_2$;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)S($O)_2$—, —S($O)_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —S($O)_2$—;

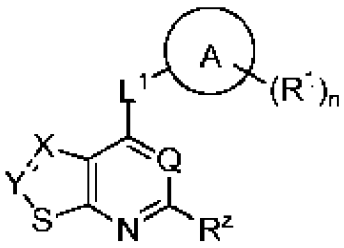
каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)S($O)_2$—, —S($O)_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —S($O)_2$—; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —N($R)_2$, —S($O)_2$R, —S($O)_2$N($R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —C(O)N($R)_2$, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)N($R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —N(R)S($O)_2$N($R)_2$, —N(R)S($O)_2$R или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

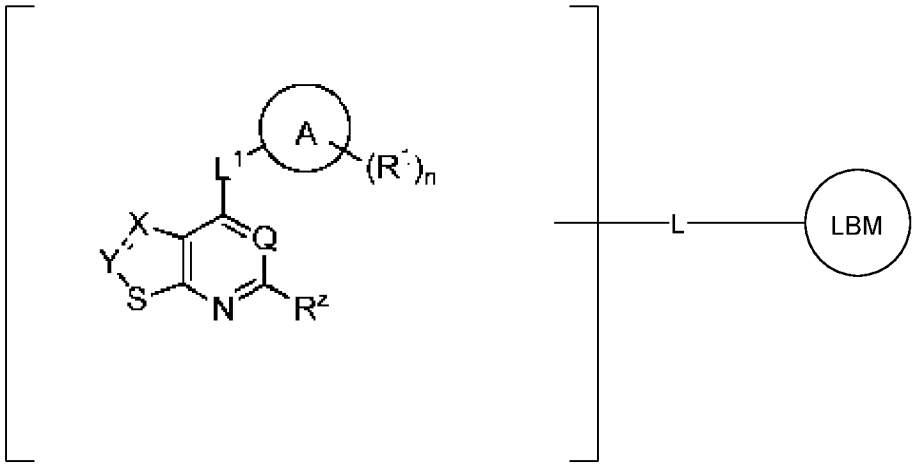
две группы -L^2($R^4)_p$—R^4 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спиро или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

как определено и описано в WO 2014/011911 и US 2014/0018361, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00154] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и/или IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-vvv-1**



I-vvv-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

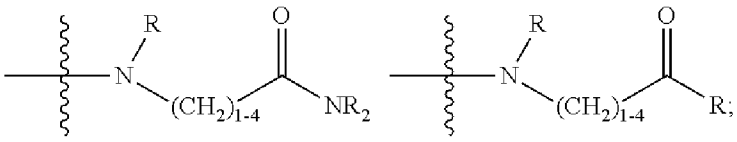
Q представляет собой CH, C—CN или N;

X представляет собой C-$L^2(R^4)_p$—R^x, и Y представляет собой N; или

X представляет собой N, и Y представляет собой C—Rx;

кольцо A представляет собой 3-7 членный насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой —R^2, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —N(R)C(O)R, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2N(R)_2$, —$N(R)S(O)_2R$

или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^x представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —C(O)N$(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —N$(R)_2$, —NH[Ar], —OR или —S$(O)_2$N$(R)_2$;

R^z представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —C(O)N$(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —N$(R)_2$, —NH[Ar], —OR или —S$(O)_2$N$(R)_2$;

[Ar] представляет собой фенил или гетероароматическое кольцо, замещенное m группами $R^{1'}$;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)S$(O)_2$—, —S$(O)_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —S$(O)_2$—;

L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)S$(O)_2$—, —S$(O)_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —S$(O)_2$—;

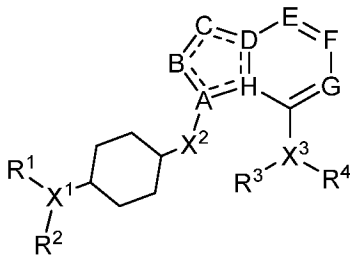
m равен 0-4;

n равен 0-4; и

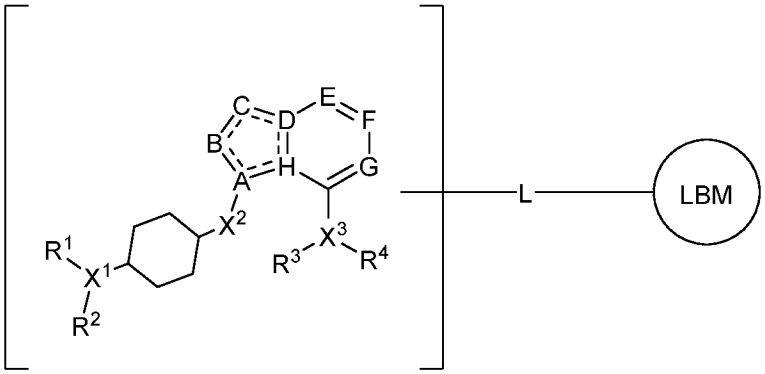
p равен 0-2;

как определено и описано в WO 2015/048281 и US 2015/0094305, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00155] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-vvv'-1**:



I-vvv'-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе;

каждый A, B, C, D, E, F, G, H, X^1, X^2 и X^3 независимо представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы; и

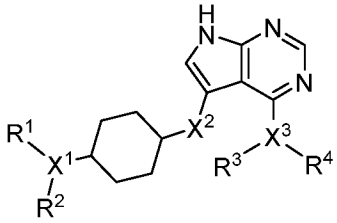
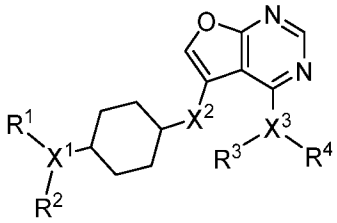
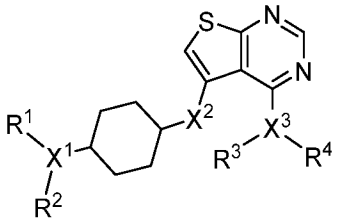
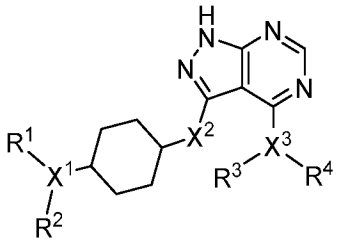
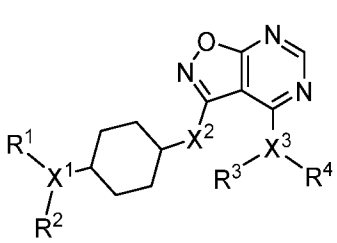
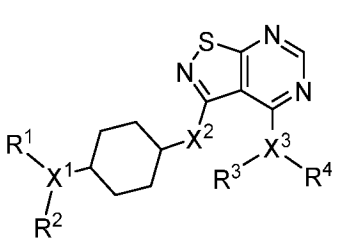
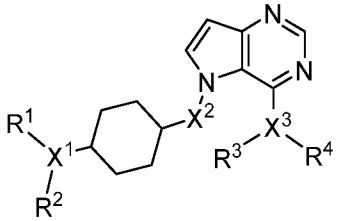
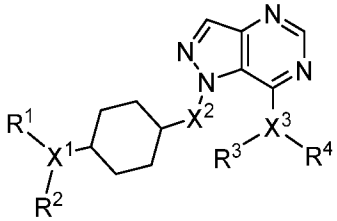
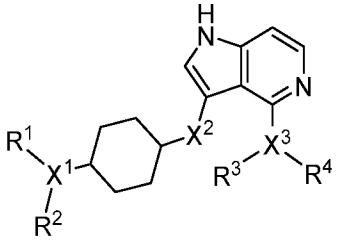
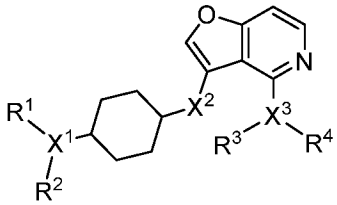
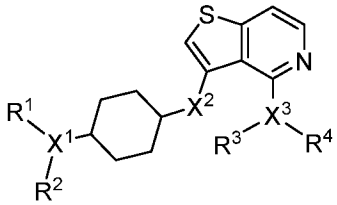
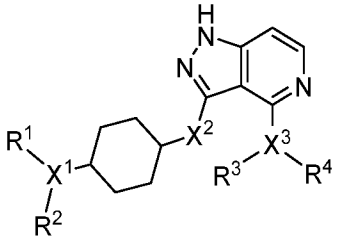
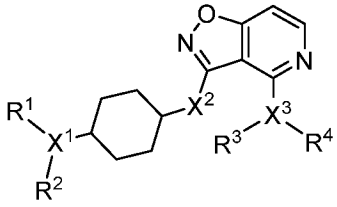
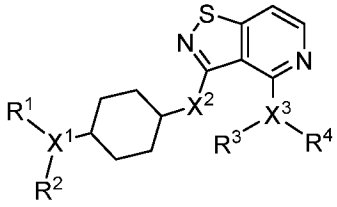
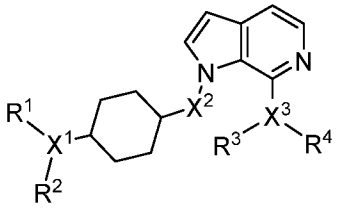
каждый R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

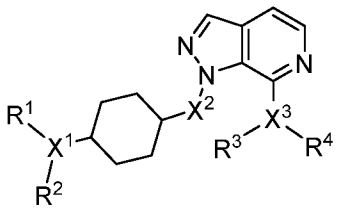
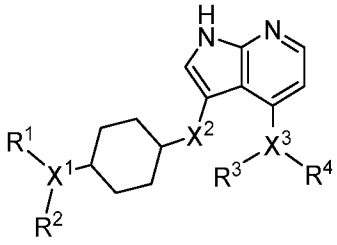
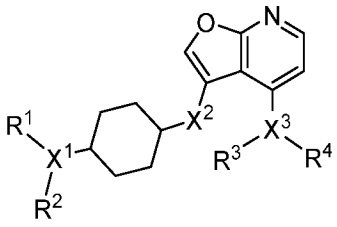
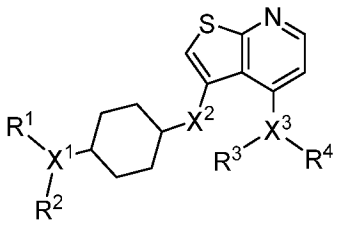
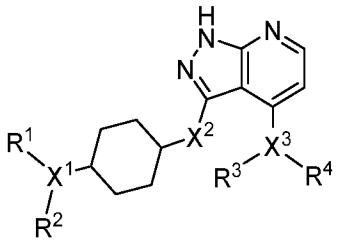
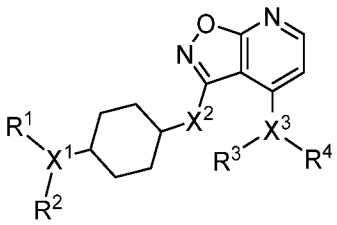
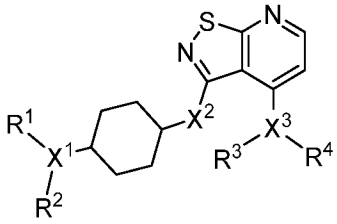
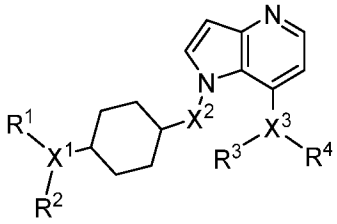
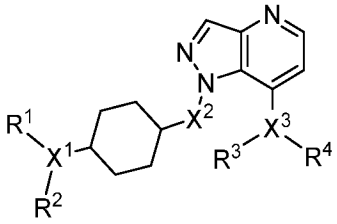
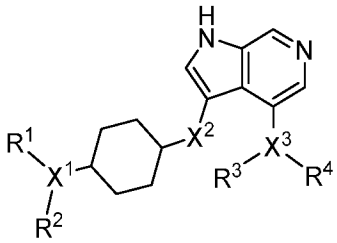
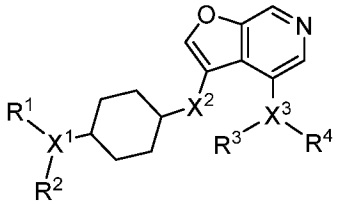
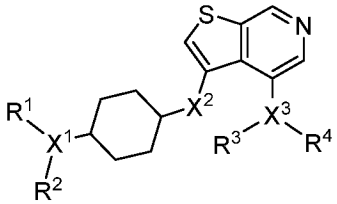
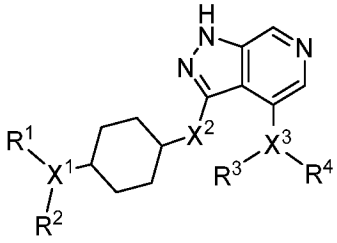
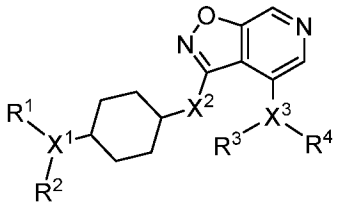
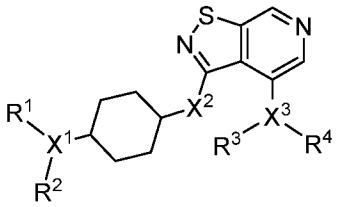
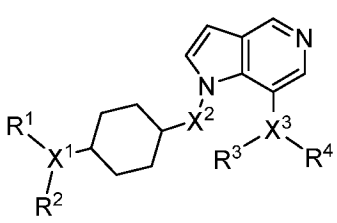
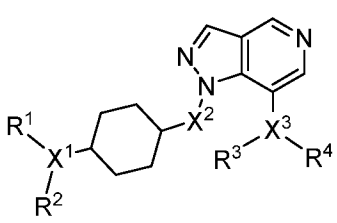
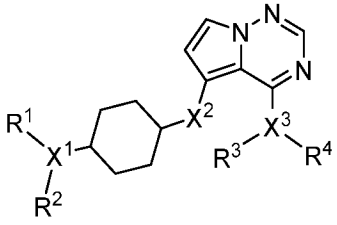
каждая из пар R^1 и R^2 или R^3 и R^4 необязательно объединена с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00156] Такие ингибиторы IRAK4 хорошо известны среднему специалисту в данной области техники и включают ингибиторы, описанные в источниках Scott et al., *J. Med.*

Chem., 2017, 60(24): 10071-10091, и Degorce et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2018, 26(4): 913-924.

[00157] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4

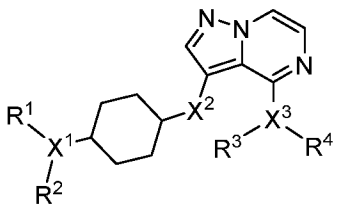
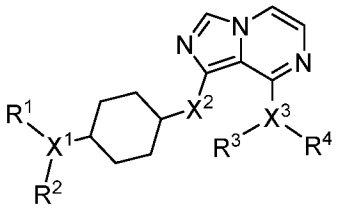
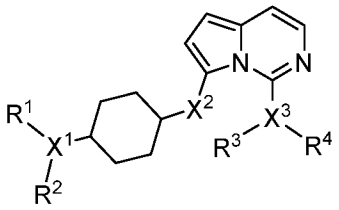
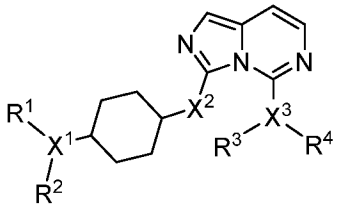
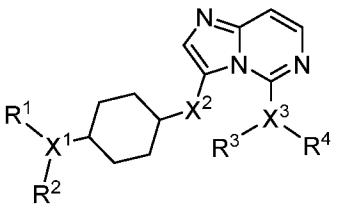

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

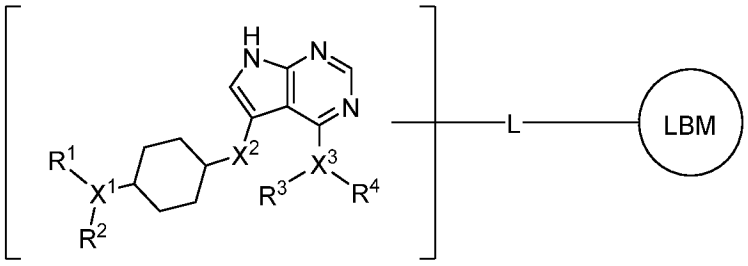

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

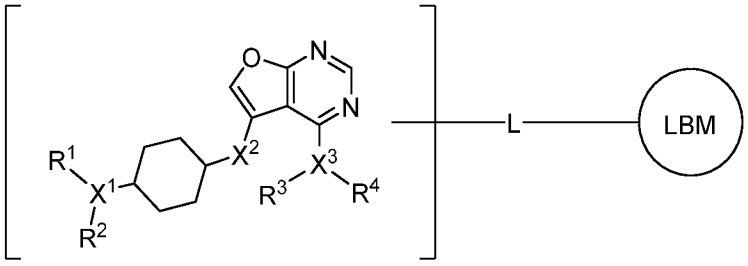
,

,

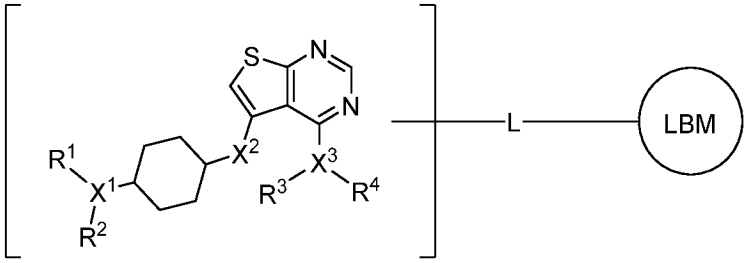

,

;

,

,

в результате получается соединение формулы **I-vvv'-2**, **I-vvv'-3**, **I-vvv'-4**, **I-vvv'-5**, **I-vvv'-6**, **I-vvv'-7**, **I-vvv'-8**, **I-vvv'-9**, **I-vvv'-10**, **I-vvv'-11**, **I-vvv'-12**, **I-vvv'-13**, **I-vvv'-14**, **I-vvv'-15**, **I-vvv'-16**, **I-vvv'-17**, **I-vvv'-18**, **I-vvv'-19**, **I-vvv'-20**, **I-vvv'-21**, **I-vvv'-22**, **I-vvv'-23**, **I-vvv'-24**, **I-vvv'-25**, **I-vvv'-26**, **I-vvv'-27**, **I-vvv'-28**, **I-vvv'-29**, **I-vvv'-30**, **I-vvv'-31**, **I-vvv'-32**, **I-vvv'-33**, **I-vvv'-34**, **I-vvv'-35**, **I-vvv'-36**, **I-vvv'-37**, **I-vvv'-38** и **I-vvv'-39**:



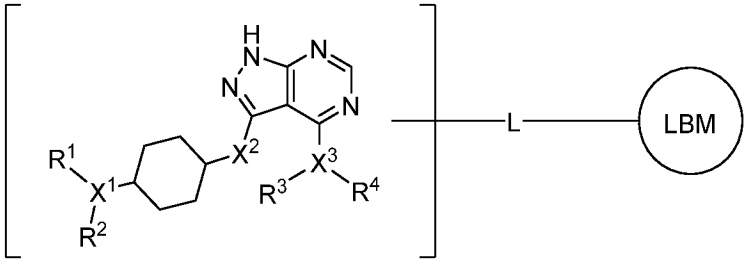
I-vvv'-2



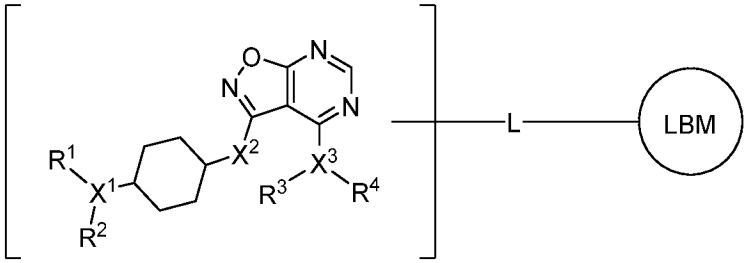
I-vvv'-3



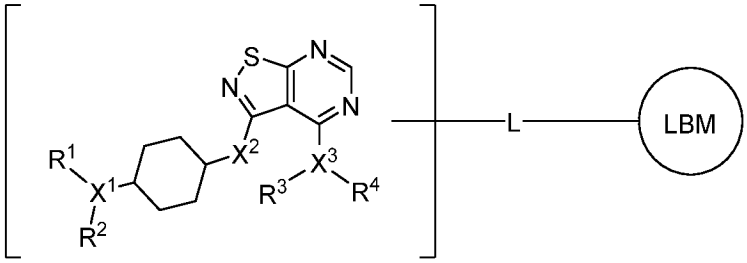
I-vvv'-4



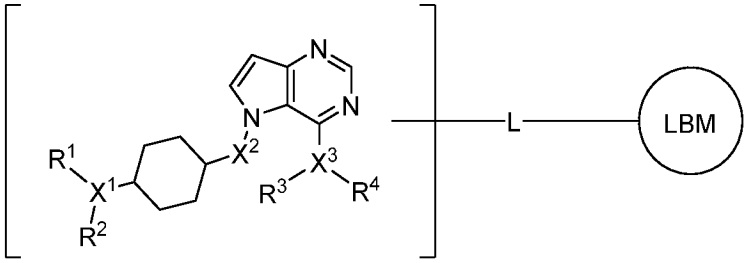
I-vvv'-5



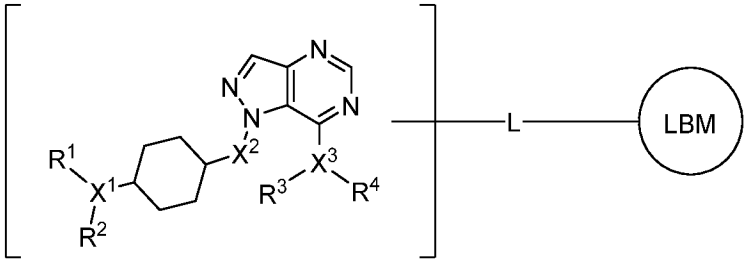
I-vvv'-6



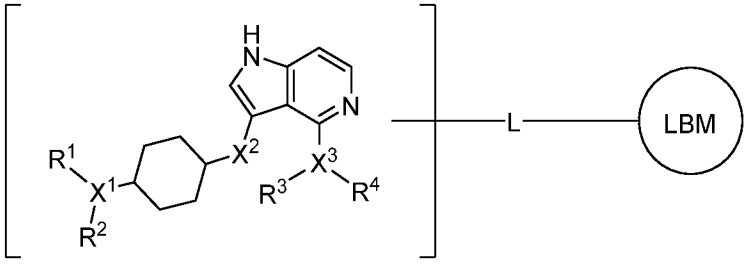
I-vvv'-7



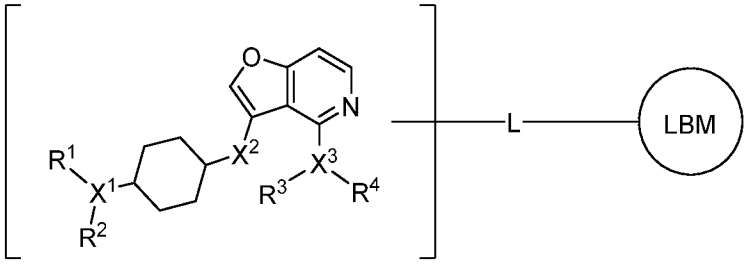
I-vvv'-8



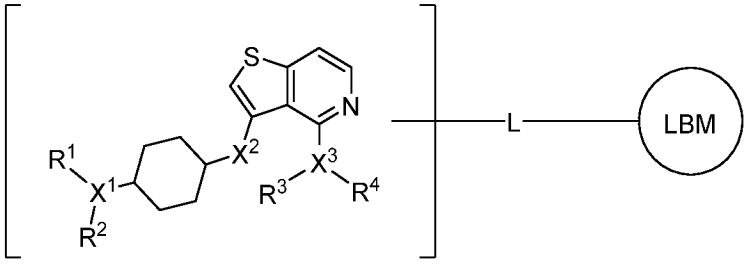
I-vvv'-9



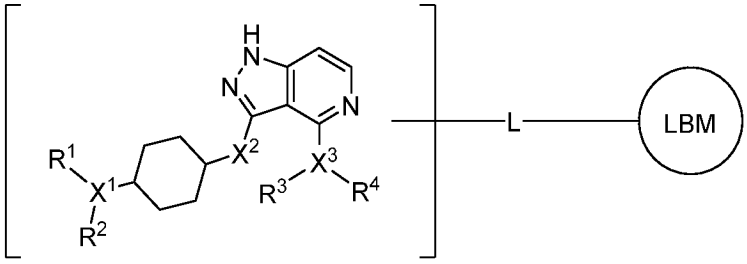
I-vvv'-10



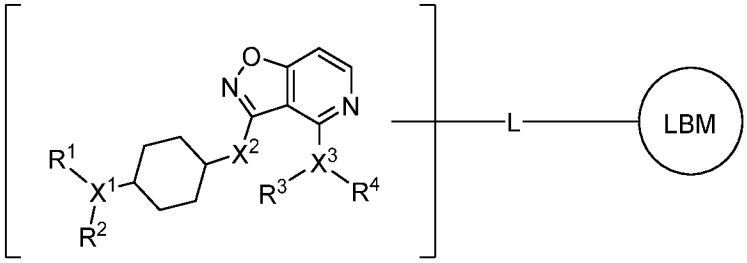
I-vvv'-11



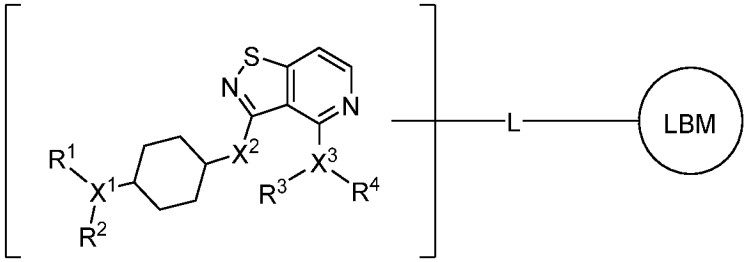
I-vvv'-12



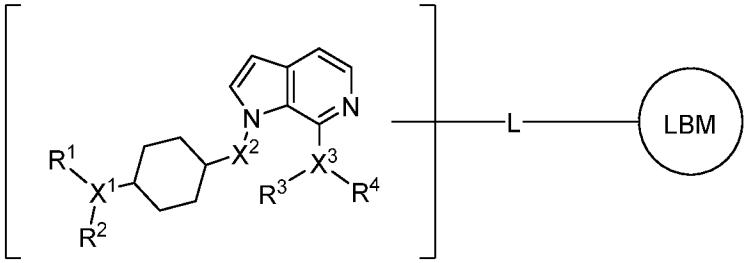
I-vvv'-13



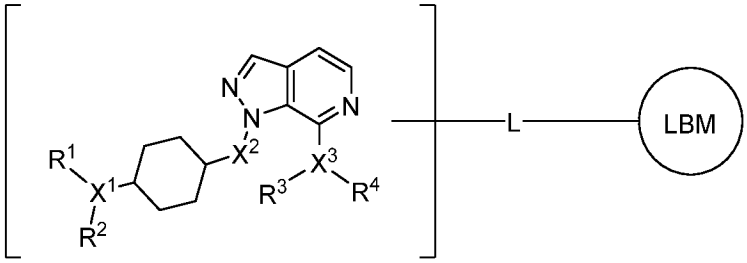
I-vvv'-14



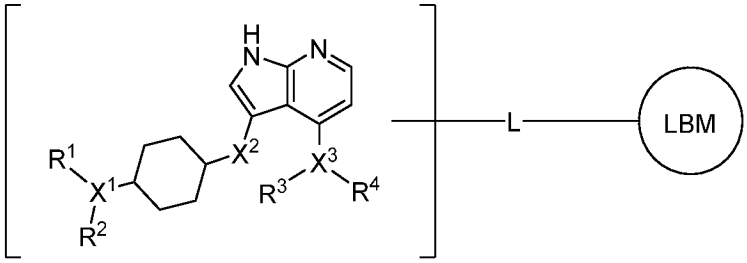
I-vvv'-15



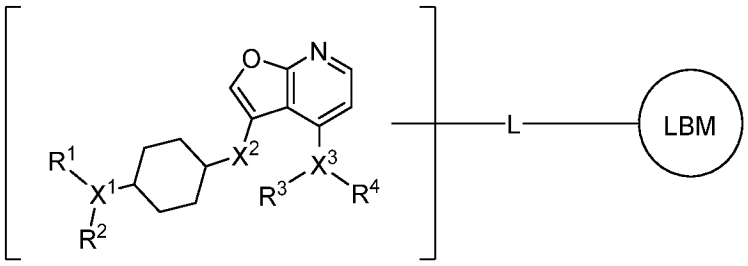
I-vvv'-16



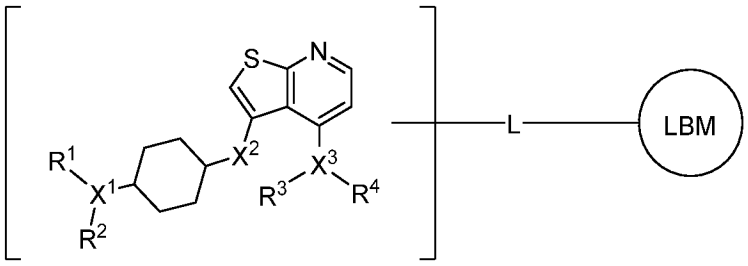
I-vvv'-17



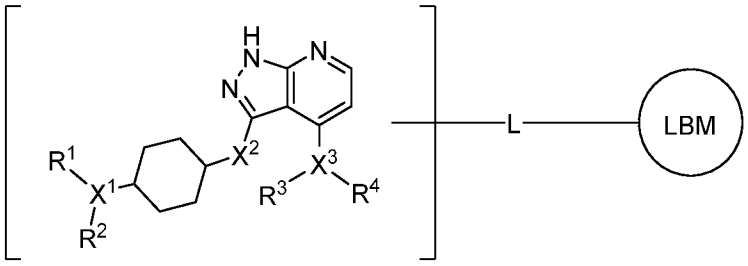
I-vvv'-18



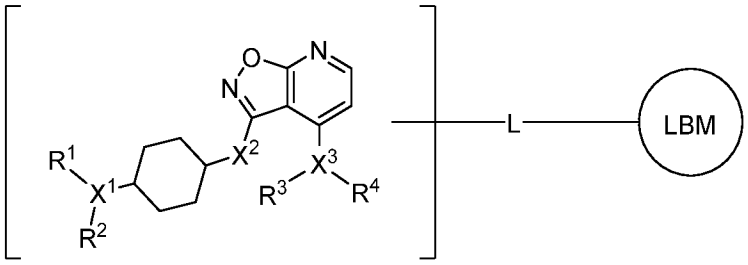
I-vvv'-19



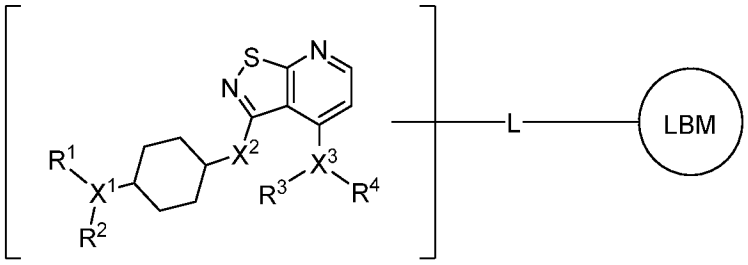
I-vvv'-20



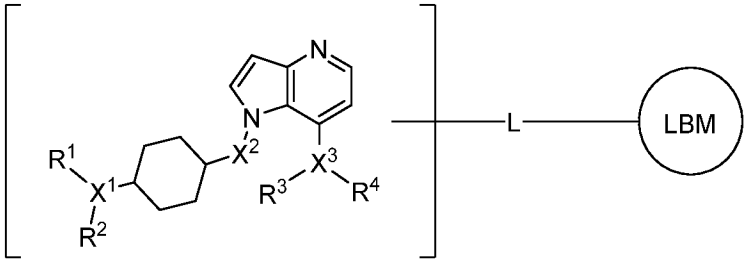
I-vvv'-21



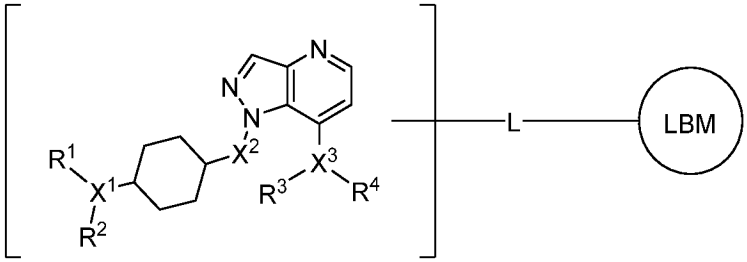
I-vvv'-22



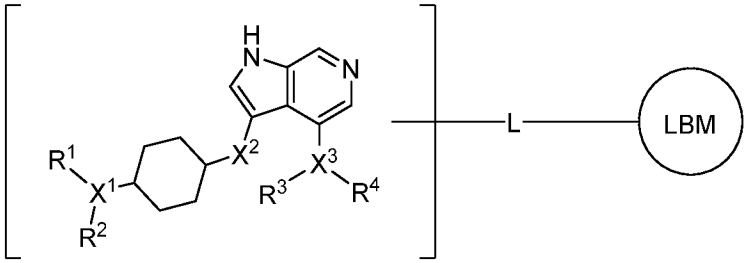
I-vvv'-23



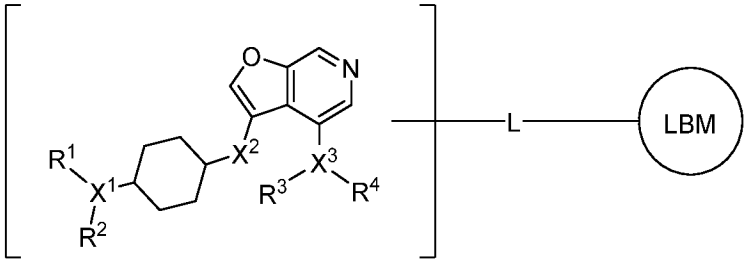
I-vvv'-24



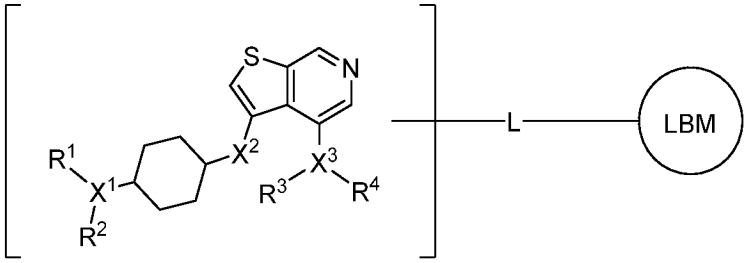
I-vvv'-25



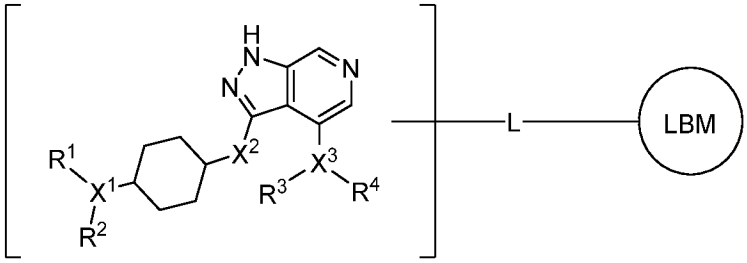
I-vvv'-26



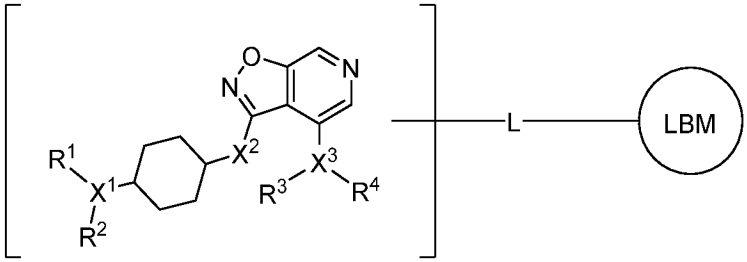
I-vvv'-27



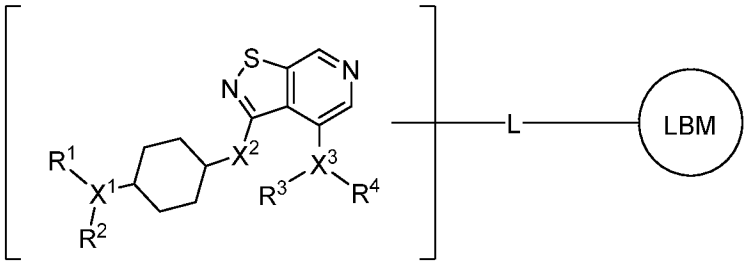
I-vvv'-28



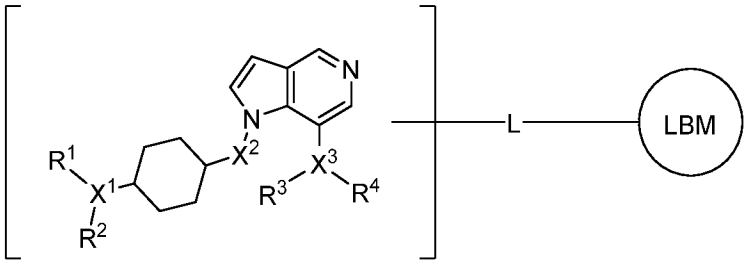
I-vvv'-29



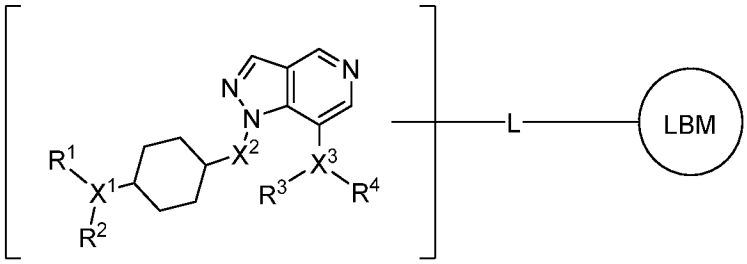
I-vvv'-30



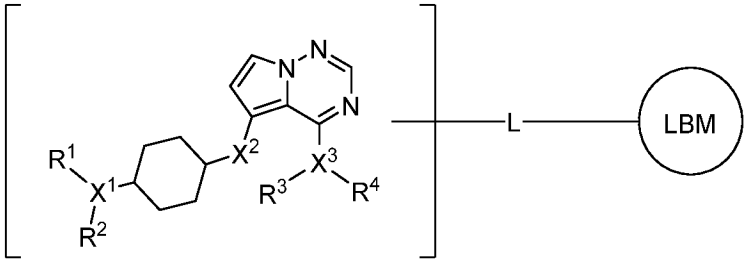
I-vvv'-31



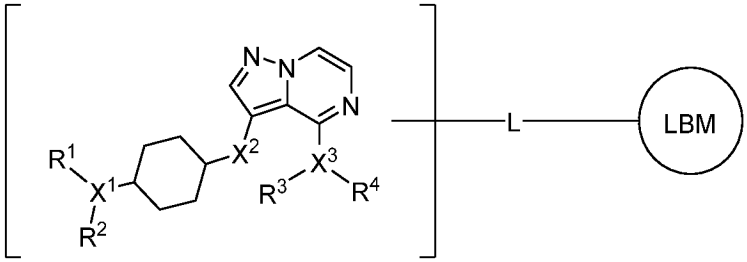
I-vvv'-32



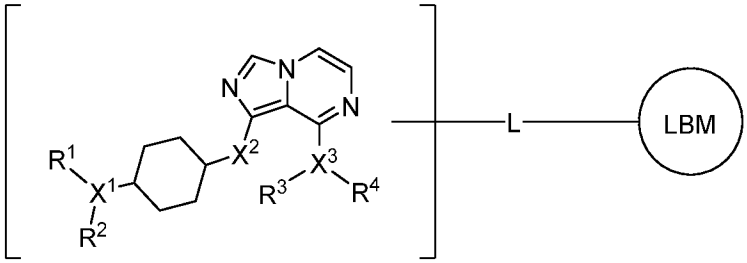
I-vvv'-33



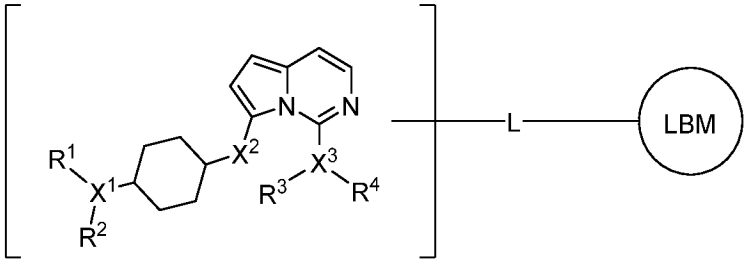
I-vvv'-34



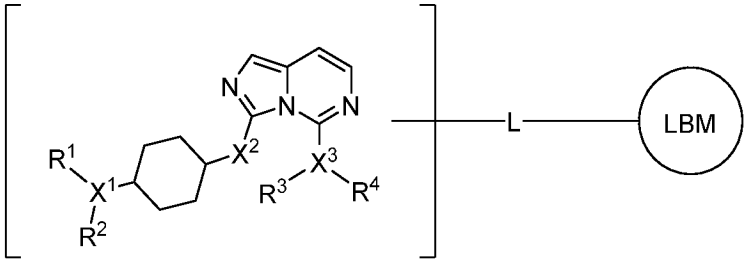
I-vvv'-35



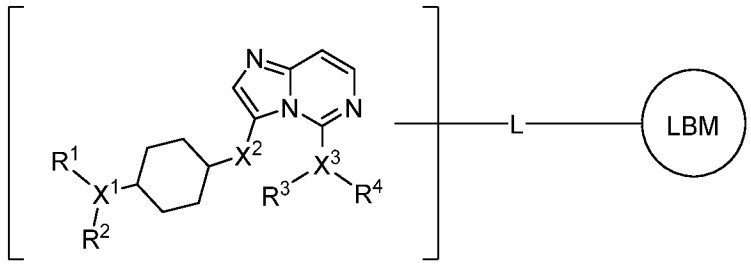
I-vvv'-36



I-vvv'-37



I-vvv'-38



I-vvv'-39

или их фармацевтически приемлемые соли, где

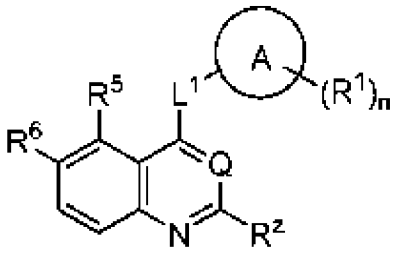
L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе;

каждый X^1, X^2, и X^3 независимо представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы; и

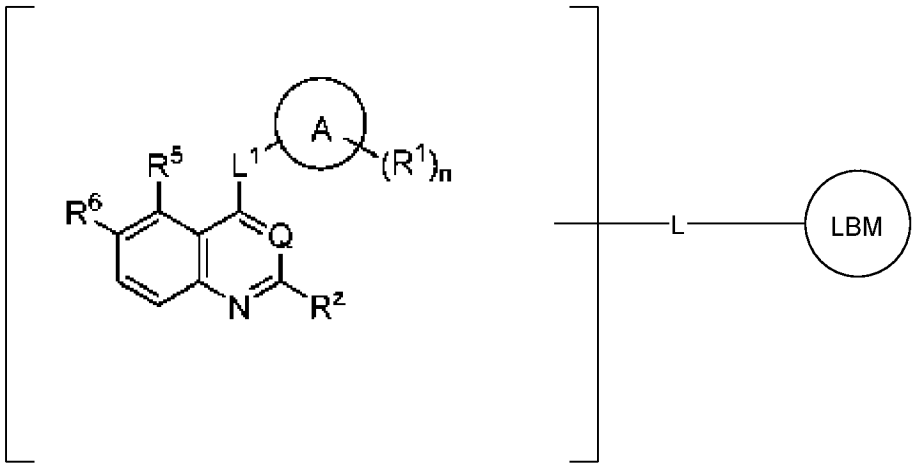
каждый R^1, R^2, R^3 и R^4 независимо представляют собой водород или замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

R^1 и R^2 или R^3 и R^4 необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00158] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK1 и/или IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-www-1**



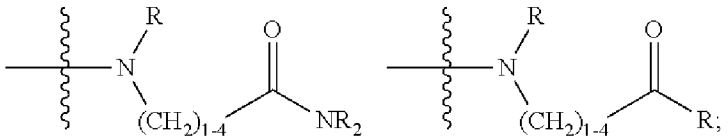
I-www-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

Q представляет собой ═N— или ═CH—;

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 независимо представляет собой —R^2, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —NR_2, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2NR_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)NR_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)NR_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного

гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород или $-L^2(R^4)_p—R^x$; или

R^5 и R^6 объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —NR_2, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2NR_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)NR_2$, —N(R)C(O)R, —$N(R)C(O)NR_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2NR_2$, —$N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^x представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)NR_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —NR_2, —NH[Ar], —OR или —$S(O)_2NR_2$;

R^z представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)NR_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —NR_2, —NH[Ar], —OR или —$S(O)_2NR_2$;

[Ar] представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменен на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

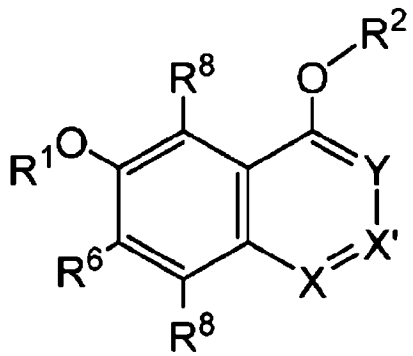
m равен 0-4;

n равен 0-4; и

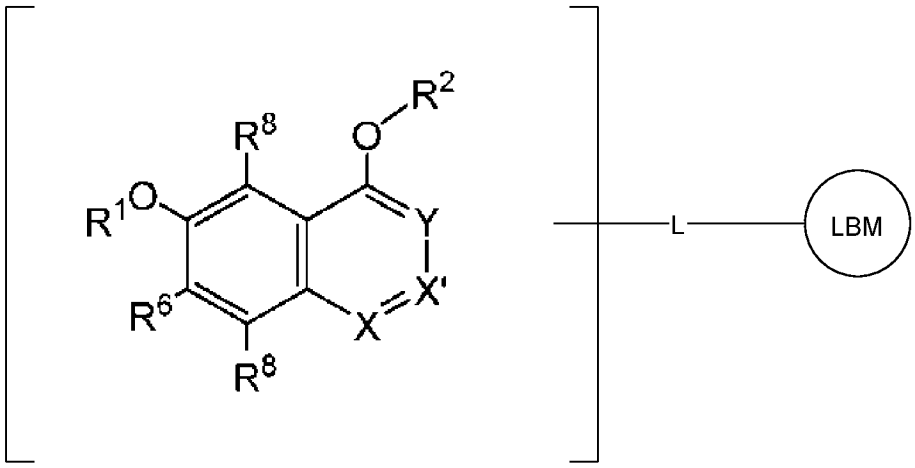
p равен 0-2;

как определено и описано в WO 2015/164374 и US 2015/0329498, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00159] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4



; в результате получается соединение формулы **I-xxx-1**



I-xxx-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X и X′ каждый независимо представляет собой CR^8, N или $—N^+—O^-$; Y независимо представляет собой N, $—N^+—O^-$ или $CR^{8'}$; при условии, что по меньшей мере один из X, X′ или Y не представляет собой ни N, ни $—N^+—O^-$, и что не больше одного из X, X′ или Y представляет собой $—N^+—O^-$;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил; C_2-C_6алкенил; C_2-C_6алкинил; $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-7-членный циклоалкил); $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-7-членный гетероциклоалкил), содержащий от одного до трех гетероатомов; $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5-10-членный гетероарил), содержащий от одного до трех гетероатомов; или $—(CR^{3a}R^{3b})_m—C_6$-C_{12}арил; где указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещены от одним-пятью заместителями, выбранными из галогенов, дейтерия, $—OR^5$, $—SR^5$, $—NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила или $—C_1$-C_6алкокси;

R^2 представляет собой $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-10-членный циклоалкил); $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-10-членный гетероциклоалкил), содержащий от одного до трех гетероатомов; $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5-10-членный гетероарил), содержащий от одного до трех гетероатомов; или $—(CR^{3a}R^{3b})_m—C_6$-C_{12}арил; где указанные циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещены одним-пятью R^4; и где, если гетероатом при указанном гетероциклоалкиле и гетероариле представляет

собой N, указанный N необязательно замещен $R^{4'}$; или R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен NH_2, OH или циано;

R^{3a} и R^{3b} в каждом случае независимо представляют собой водород или C_1-C_3алкил;

R^4 в каждом случае независимо представляет собой связь, дейтерий, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, оксо, —OR^5, —SR^5, —$S(O)R^9$, —$S(O)_2R^9$, —$NR^{11a}R^{11b}$, —$C(O)R^{10}$, —$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3-7-членный циклоалкил), —$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4-10-членный гетероциклоалкил), содержащий от одного до трех гетероатомов, —$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(5-10-членный гетероарил), содержащий от одного до трех гетероатомов, или —$(CR^{3a}R^{3b})_n$—C_6-C_{12}арил, где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила или арила необязательно и независимо замещен одним-пятью заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила или —C_1-C_6алкокси; или два R^4 совместно с соответствующими атомами углерода, с которыми каждый из них связан, образуют 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$, циано, или C_1-C_6алкила, или C_1-C_6алкокси, причем указанные алкил или алкокси необязательно замещены галогеном, дейтерием, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$ или циано; и где, если гетероатом при указанном гетероциклоалкиле представляет собой N, указанный N необязательно замещен $R^{4'}$;

$R^{4'}$ независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, —$C(O)R^{10}$, —$S(O)_2R^9$, —$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3-7-членный циклоалкил), —$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4-10-членный гетероциклоалкил) или $C(O)(CH_2)_tCN$; где каждый из указанных алкила, алкенила, циклоалкила или гетероциклоалкила необязательно и независимо замещен одним-пятью заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OH, циано или C_1-C_6алкокси; или R^4 и $R^{4'}$ объединены с соответствующими атомами, с которыми каждый из них связан, с образованием 3-6-членного циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, где указанные циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкила или C_1-C_6алкокси, причем указанные алкил

или алкокси необязательно замещены галогеном, дейтерием, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$ или циано;

R^5 независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен галогеном, дейтерием, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкилтиолилом, —$NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкилом или C_3-C_6циклоалкилом; или два R^5 объединены с атомами кислородами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкила;

R^6 представляет собой —C(O)NHR^7, CO_2R^7 или циано;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, циано, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$, C_6алкил, C_3-C_6циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил или арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещены одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, —$NR^{11a}R^{11b}$, OR^5, —SR^5, циано, C_1-C_3 алкила, —C(O)R^{10} или оксо;

$R^{8'}$ представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, —OR^5, —SR^5 или $NR^{11a}R^{11b}$;

R^9 представляет собой —$(CR^{3a}R^{3b})_p$—(C_1-C_3алкил), —$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4-6-членный циклоалкил), —$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4-6-членный гетероциклоалкил) или —$(CR^{3a}R^{3b})_p$—(C_5-C_9арил), где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила или арила необязательно замещен фтором или C_1-C_3алкилом;

R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, OH, C_1-C_6алкокси или циано;

R^{11a} и R^{11b} каждый независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен дейтерием, C_1-C_6алкокси или циано; и в случае C_2-C_6алкила указанный алкил необязательно замещен дейтерием, C_1-C_6алкокси, циано, галогеном или OH;

m независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

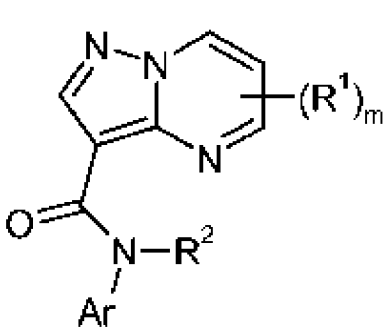
p независимо представляет собой 0 или 1; и

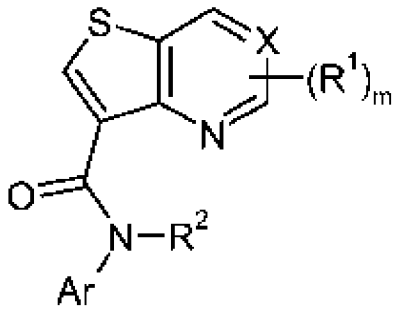
t равен 1, 2 или 3;

как определено и описано в WO 2015/150995 и US 2015/0284405, полное содержание

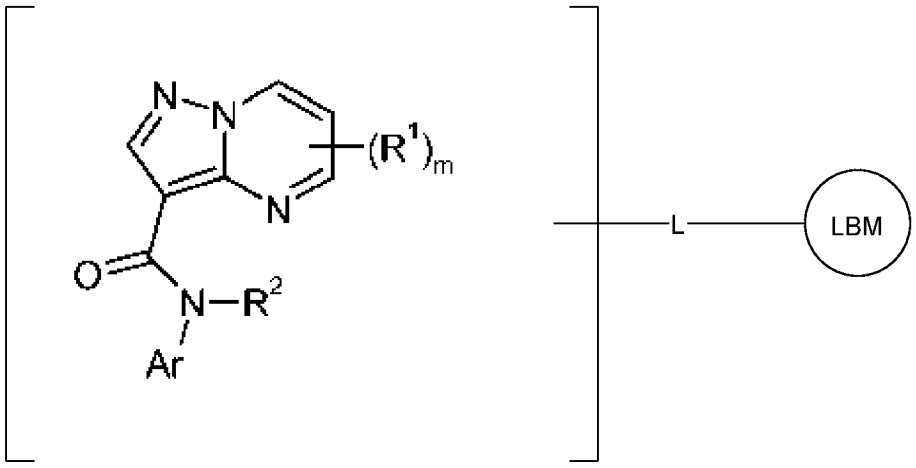
каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00160] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой ингибитор IRAK4

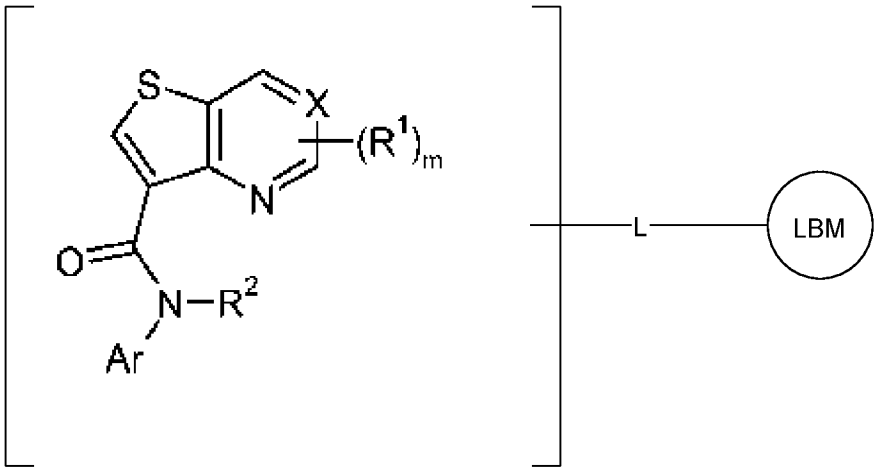




или ; в результате получается соединение формулы **I-yyy-1** или **I-yyy-2**:



I-yyy-1



или их фармацевтически приемлемые соли, где L и LBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где:

X представляет собой N или CH;

m равен 1 или 2;

Ar представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, гидроксил, гидрокси-C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкил-амино, амино-C_{1-6}алкил, амино-C_{1-6}алкил-амино, гидрокси-C_{1-6}алкиламино, C_{3-6}циклоалкиламино, амино-C_{3-6}циклоалкиламино, амино-C_{3-6}Гетероциклоалкиламино, аминокарбонил, галоген, гидрокси-C_{1-6}алкил или гидрокси-C_{1-6}алкокси; и

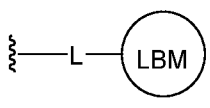
R^2 представляет собой водород или C_{1-6}алкил;

как определено и описано в WO 2012/007375 и US 2012/0015962, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00161] Как определено выше и описано в настоящем документе, IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с одной или более из IRAK-1, -2, -3 или -4.

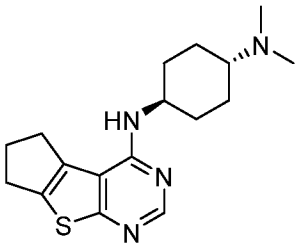
[00162] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с IRAK-1. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с IRAK-2. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с IRAK-3. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с IRAK-4.

[00163] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в презентации Aurigene Discovery Tech. Ltd. Presentation: *Novel IRAK-4 Inhibitors exhibit highly potent anti-proliferative activity in DLBCL cell lines with activation MYD88 L264P mutation*,

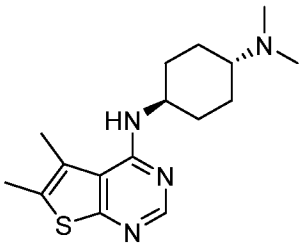


такого как, например,: AU-5850, AU-2807, AU-6686, и AU-5792, где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

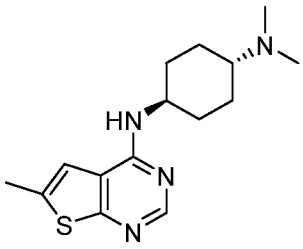
[00164] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Scott, J.S. *et al. Discovery and Optimization of Pyrrolopyrimidine Inhibitors of Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 4 (IRAK4) for the Treatment of Mutant MYD88 Diffuse Large B-cell Lymphoma*. J. Med. Chem. Manuscript, Nov, 29 2017, 10.1021/acs.jmedchem.7b01290, такого как, например:



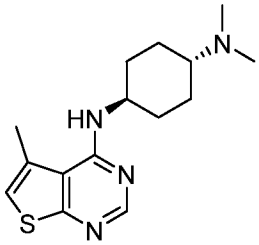
Соединение 1



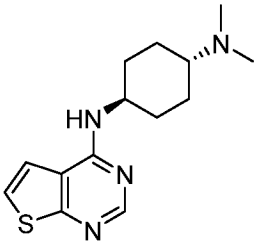
Соединение 2



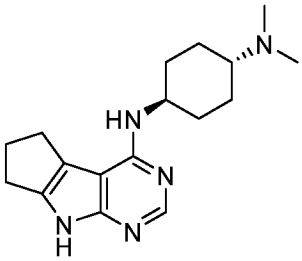
Соединение 3



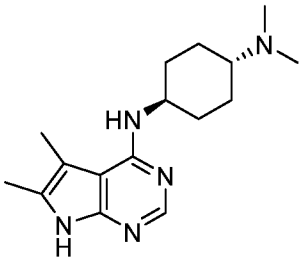
Соединение 4



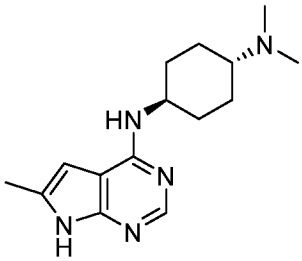
Соединение 5



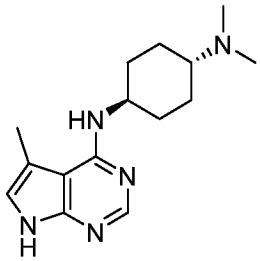
Соединение 6



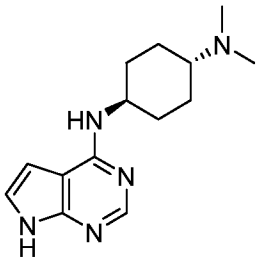
Соединение 7

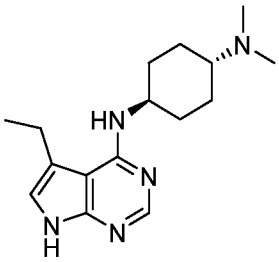


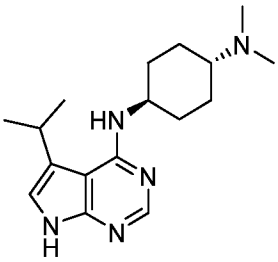
Соединение 8



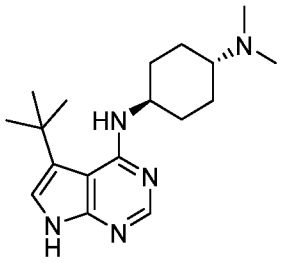
Соединение 9



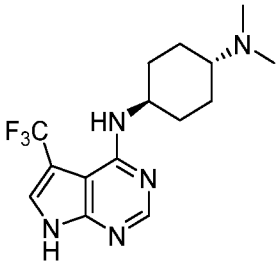




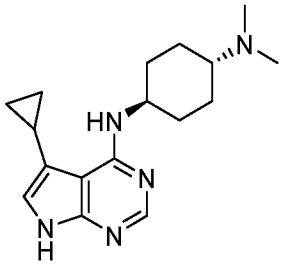
Соединение 10



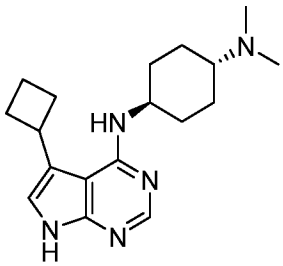
Соединение 11



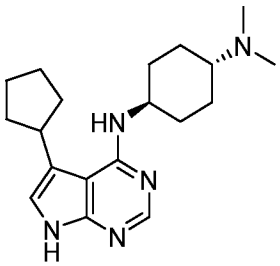
Соединение 12



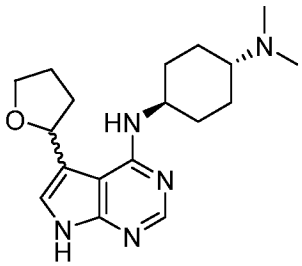
Соединение 13



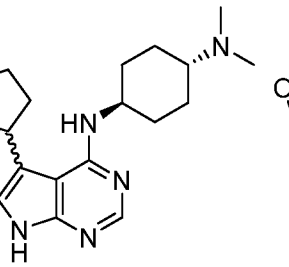
Соединение 14



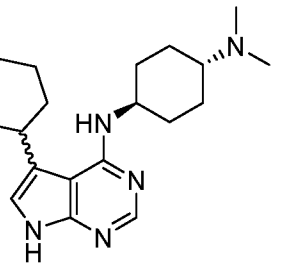
Соединение 15



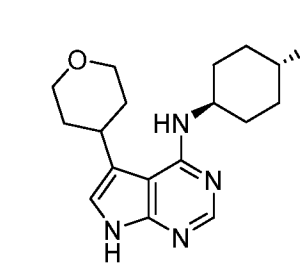
Соединение 16



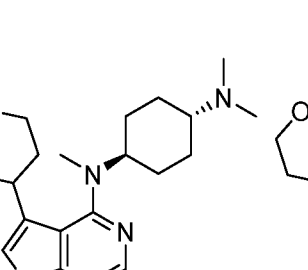
Соединение 17



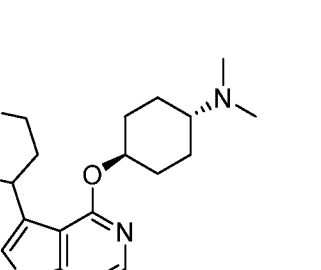
Соединение 18a/b



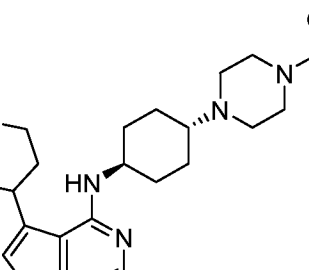
Соединение 19a/b



Соединение 20

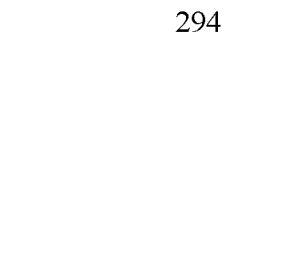


Соединение 21

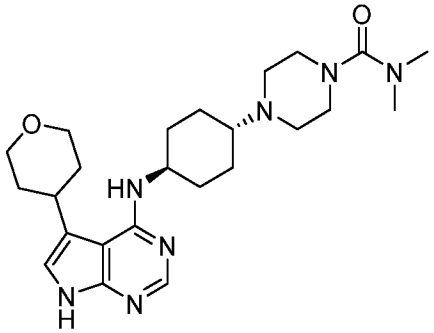


Соединение 22

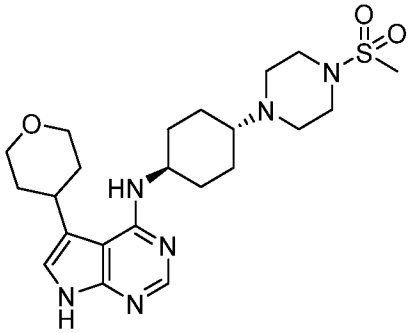
Соединение 23



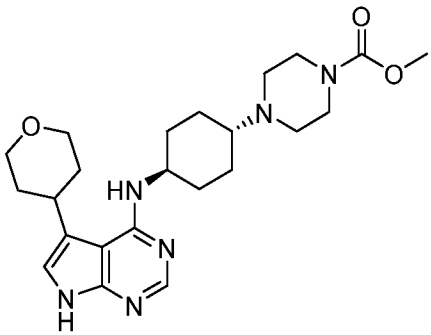
Соединение 24



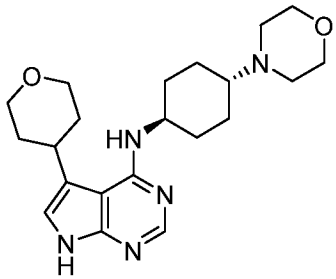
Соединение 25



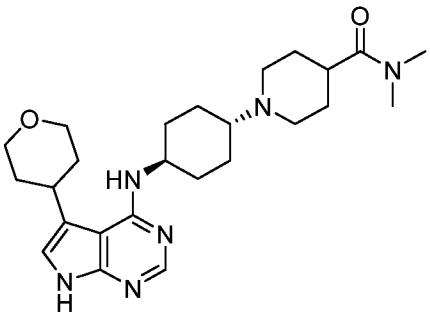
Соединение 26



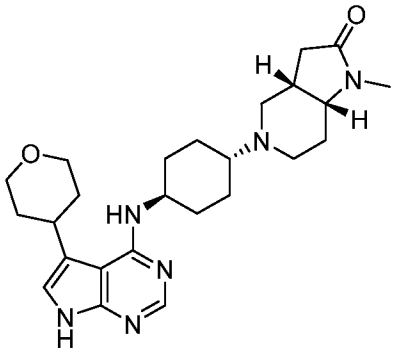
Соединение 27



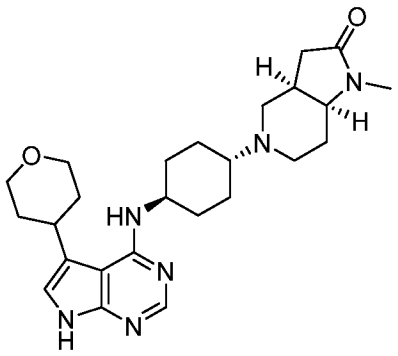
Соединение 28



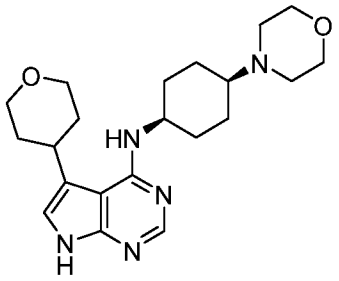
Соединение 29



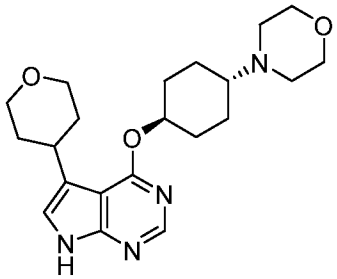
Соединение 30



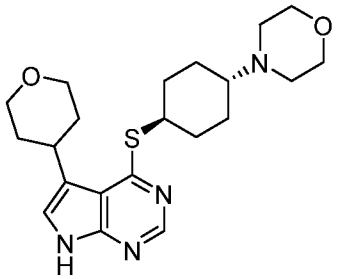
Соединение 31



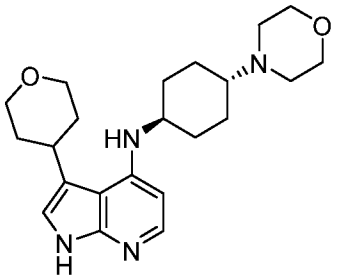
Соединение 32



Соединение 33

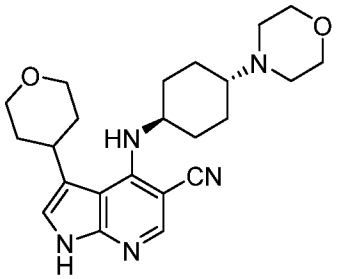


Соединение 34



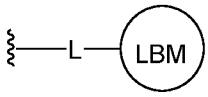
Соединение 35

и

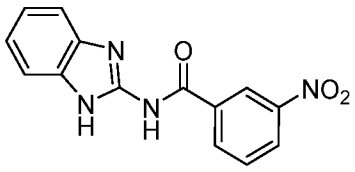


Соединение 36

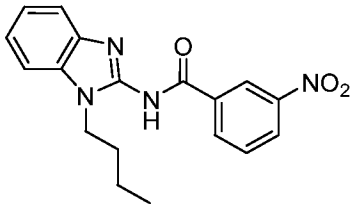
,

где  присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

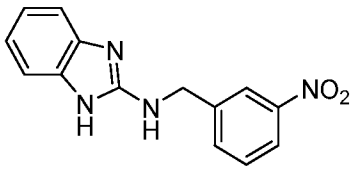
[00165] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Powers, J.P. *et al.*, *Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4*, Bioorg. Med Chem Lett. (2006) 16(11): 2842-45, такого как, например:



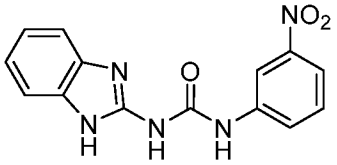
Соединение 1



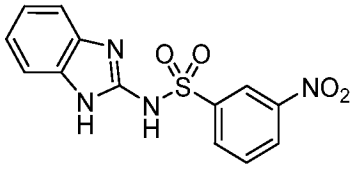
Соединение 2



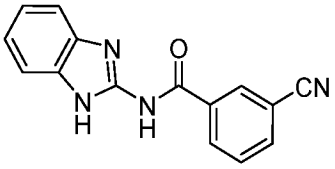
Соединение 3



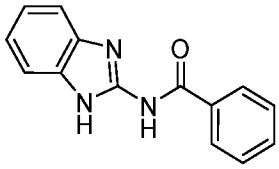
Соединение 4



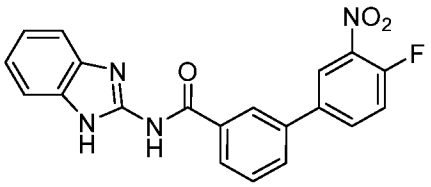
Соединение 5



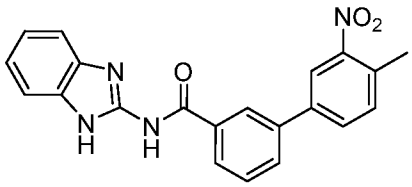
Соединение 6



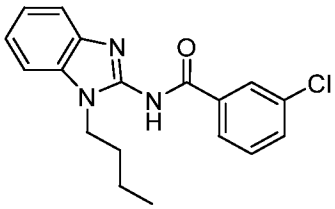
Соединение 7



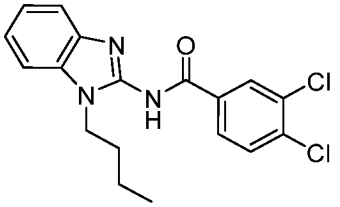
Соединение 8



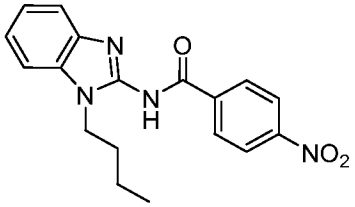
Соединение 9



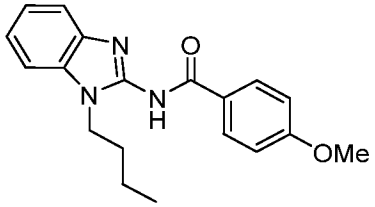
Соединение 10



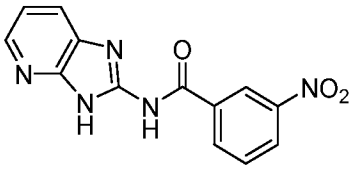
Соединение 11



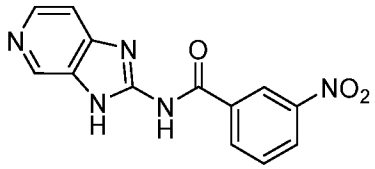
Соединение 12



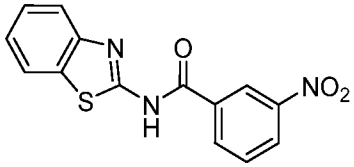
Соединение 13



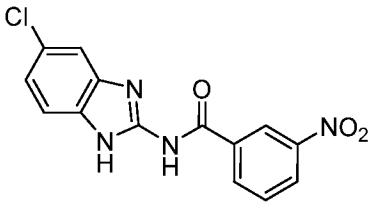
Соединение 14



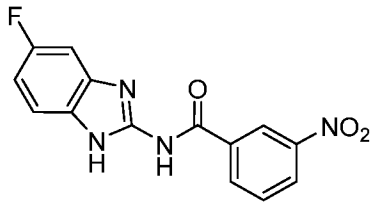
Соединение 15



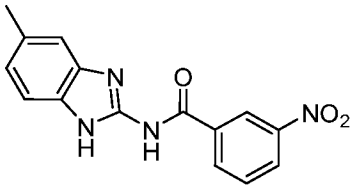
Соединение 16



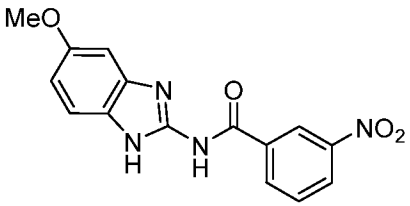
Соединение 17



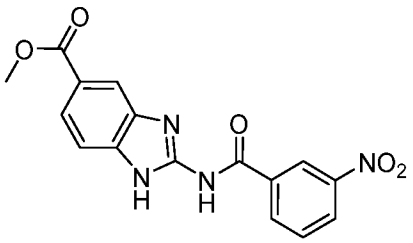
Соединение 18



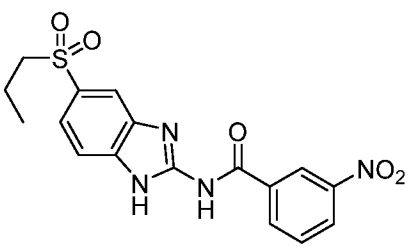
Соединение 19

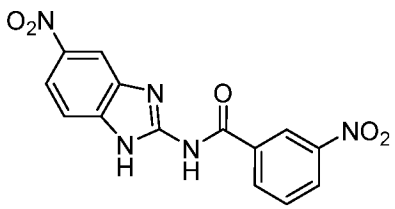


Соединение 20

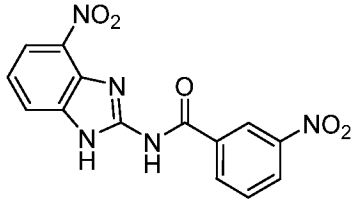


Соединение 21

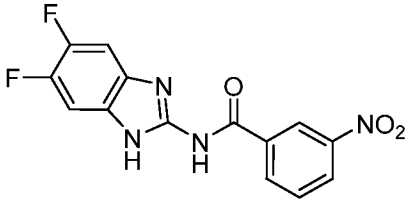




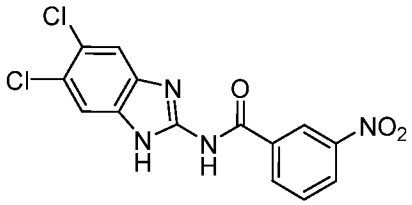
Соединение 22



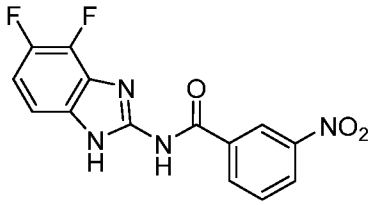
Соединение 23



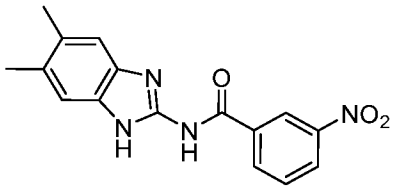
Соединение 24



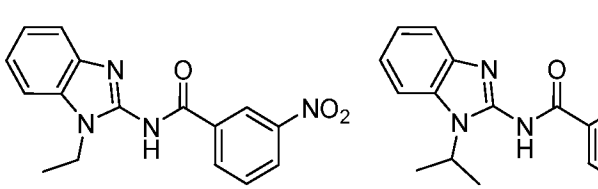
Соединение 25



Соединение 26



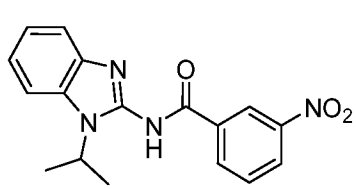
Соединение 27



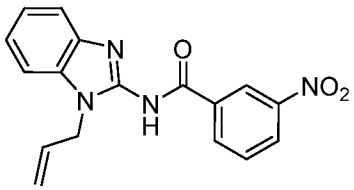
Соединение 28

Соединение 29

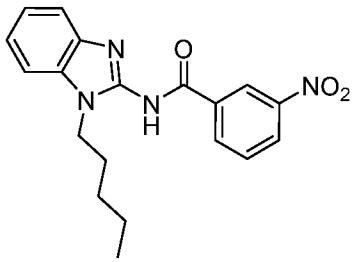
Соединение 30



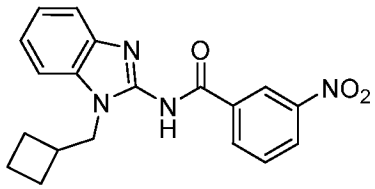
Соединение 31



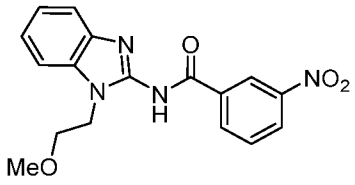
Соединение 32



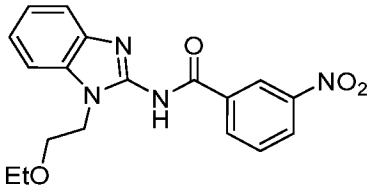
Соединение 33



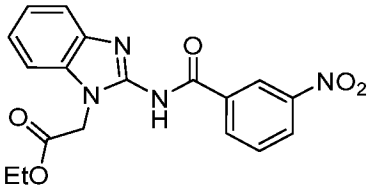
Соединение 34

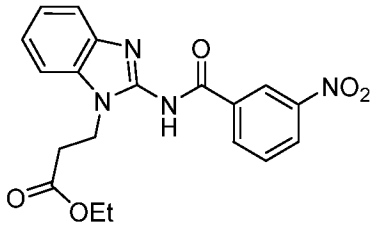


Соединение 35

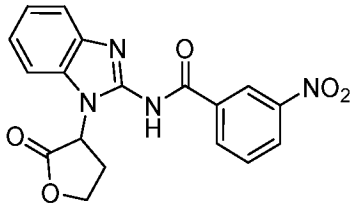


Соединение 36

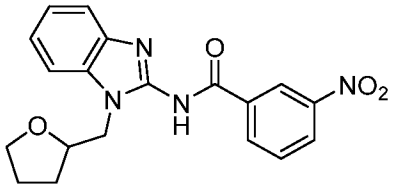




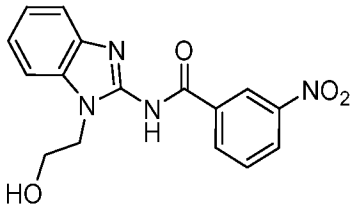
Соединение 37



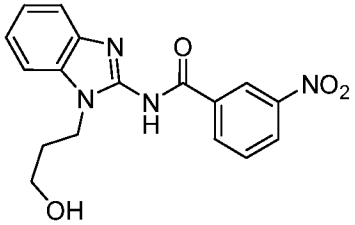
Соединение 38



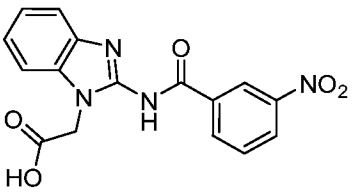
Соединение 39



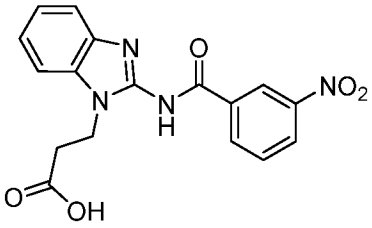
Соединение 40



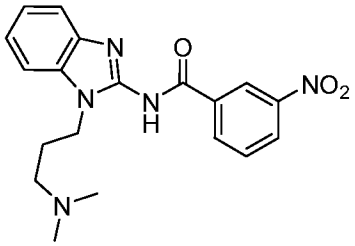
Соединение 41



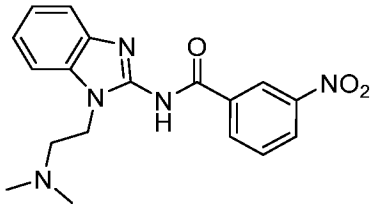
Соединение 42



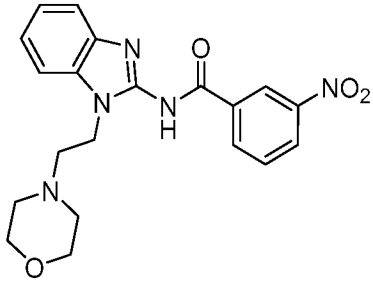
Соединение 43



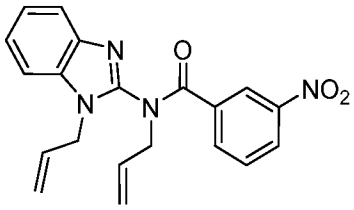
Соединение 44

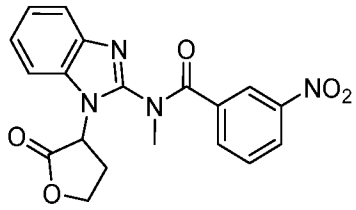


Соединение 45



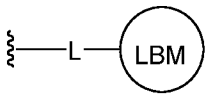
Соединение 46



и 

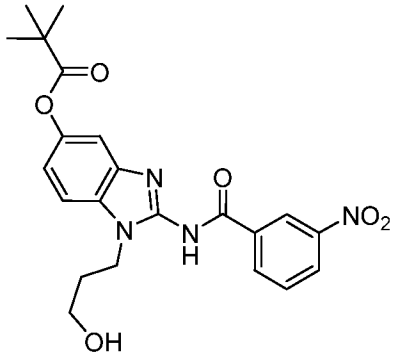
,

Соединение 47 Соединение 48



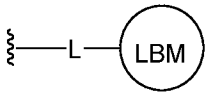
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00166] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Wang, *et al.*, *Crystal Structure of IRAK-4 Kinase in Complex with Inhibitors: Serine/Threonine Kinase with Tyrosine as a Gatekeeper*, Structure, 2006, 14(12): 1835-44, такого как, например:



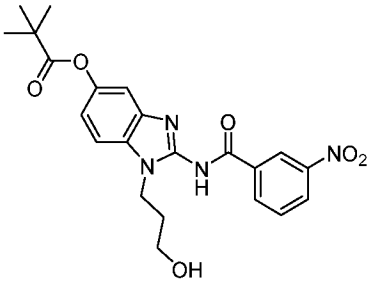
,

Соединение 1

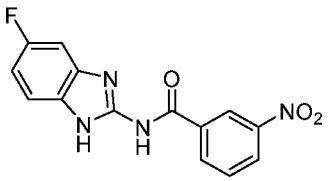


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

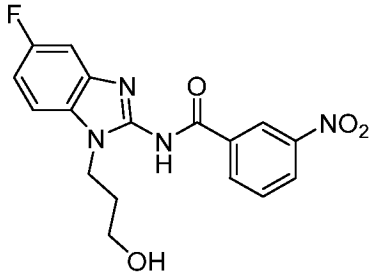
[00167] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Wang, Z. *et al.*, *Discovery of potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4*, Bioorg. Med. Chem Lett., 2015, 25(23): 5546-50, такого как, например:



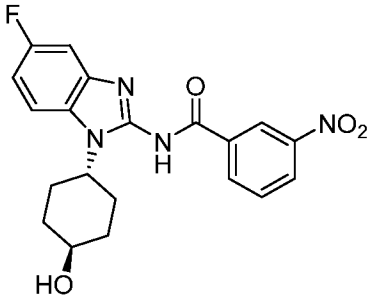
Соединение 1



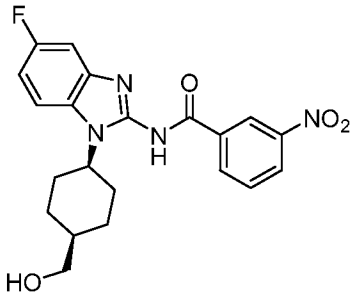
Соединение 2



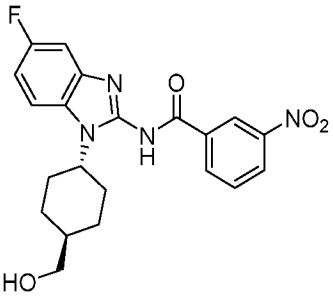
Соединение 3



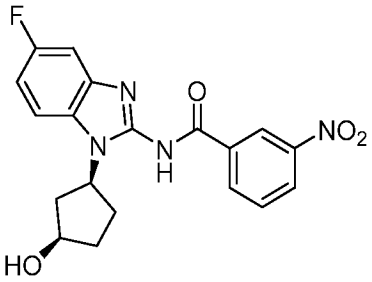
Соединение 4



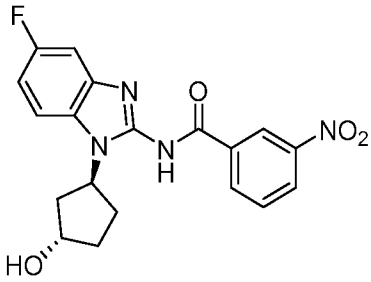
Соединение 5



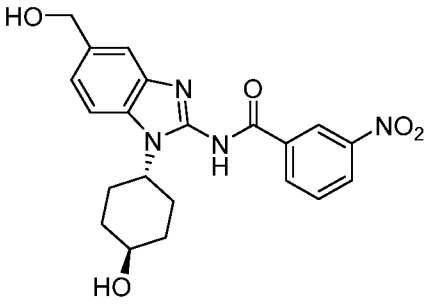
Соединение 6



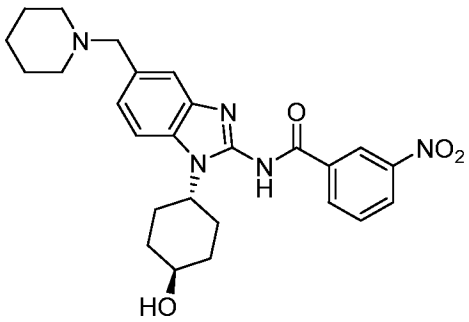
Соединение 7



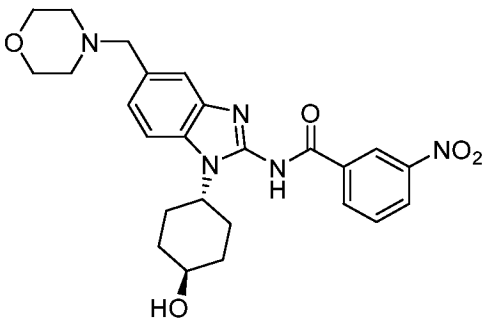
Соединение 8



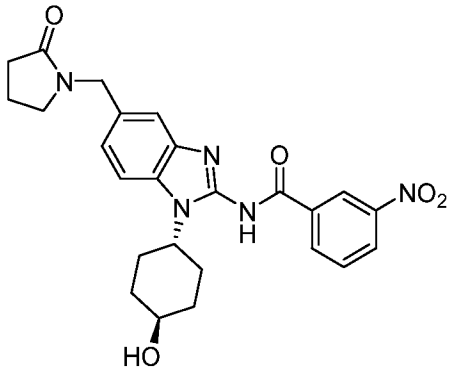
Соединение 9



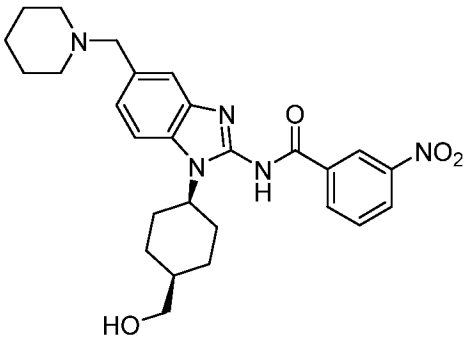
Соединение 10



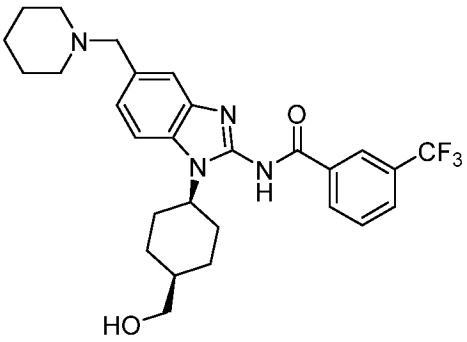
Соединение 11



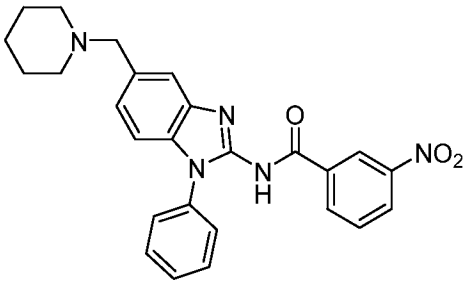
Соединение 12



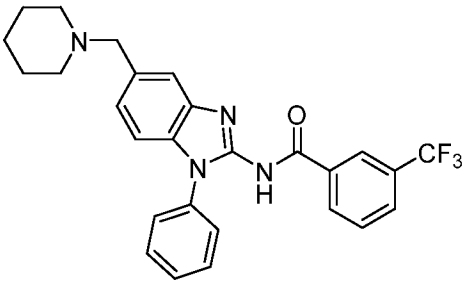
Соединение 13



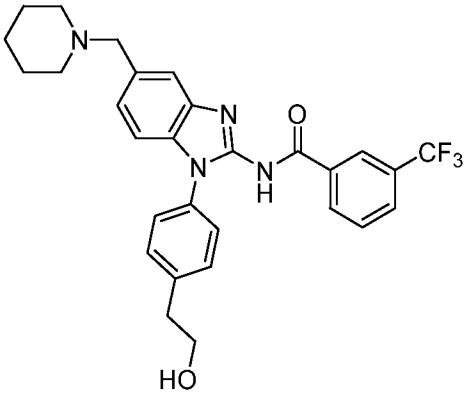
Соединение 14

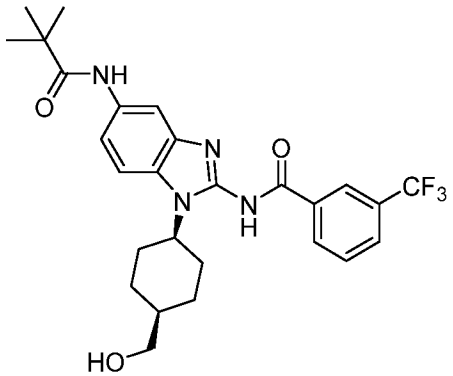


Соединение 15

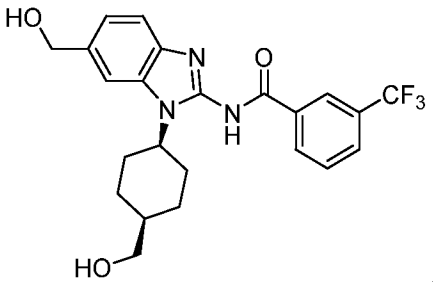


Соединение 16



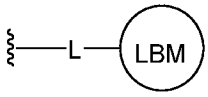


Соединение 17 Соединение 18



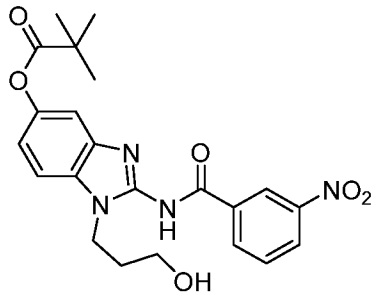
и ,

Соединение 19

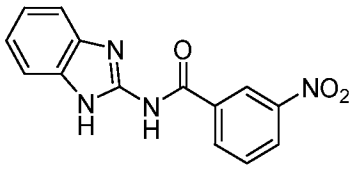


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

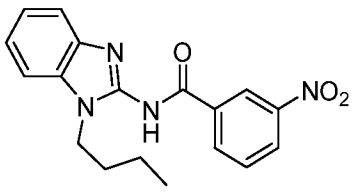
[00168] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Chaudhary, D. *et al.*, *Recent Advances in the Discovery of Small Molecule Ингибиторы of Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4 (IRAK4) as a Therapeutic Target for Inflammation and Oncology Disorders*, J. Med Chem., 2015, 58(1): 96-110, такого как, например:



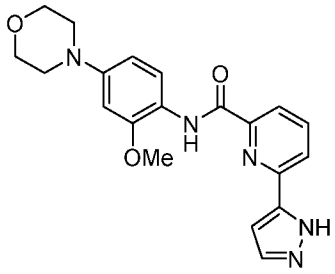
1



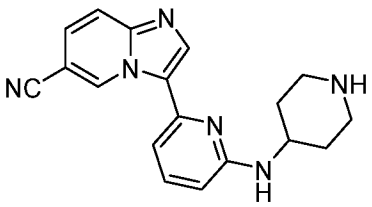
2



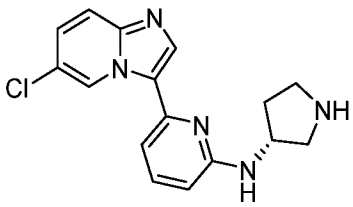
3



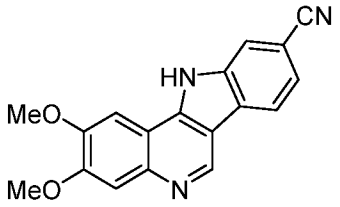
4



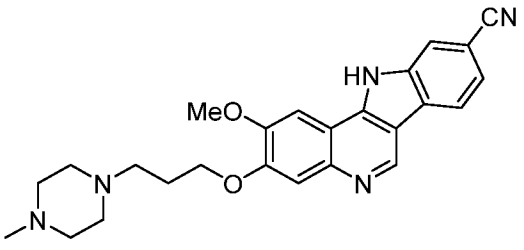
5



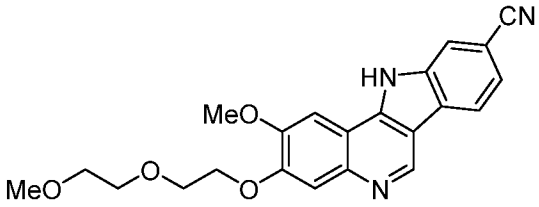
6



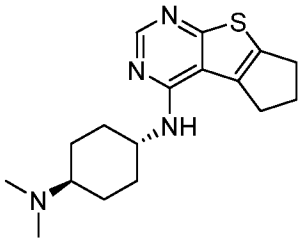
7



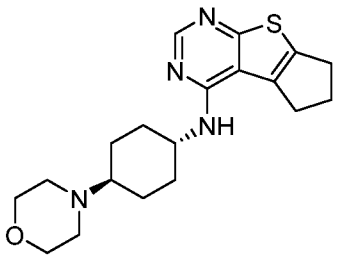
8



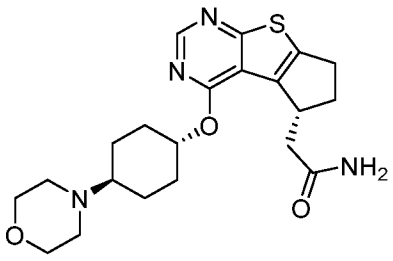
9



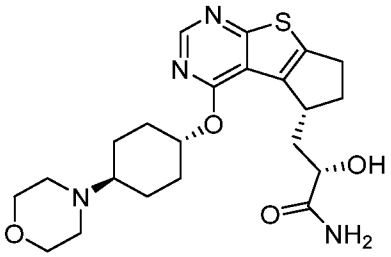
10



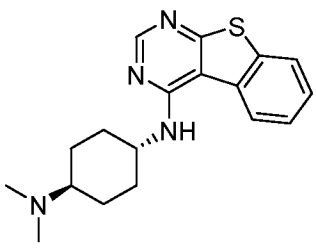
11



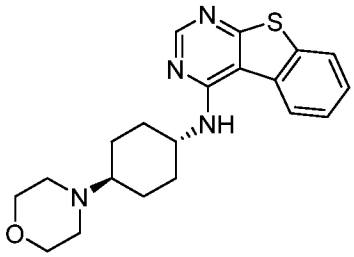
12



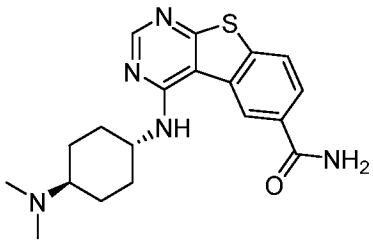
13



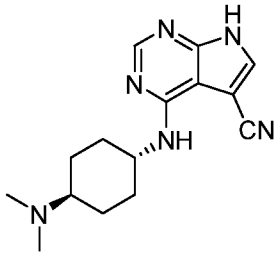
14



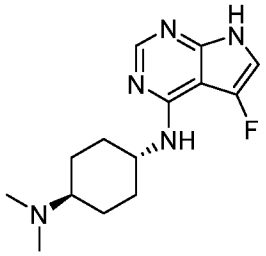
15



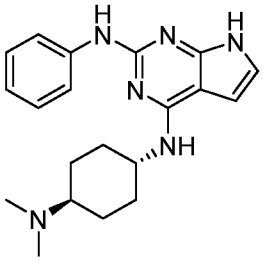
16



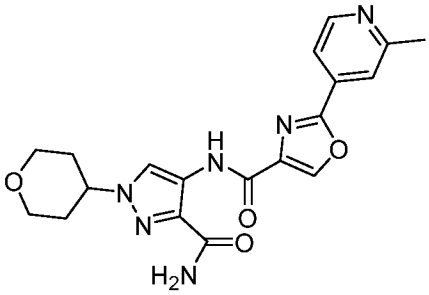
17



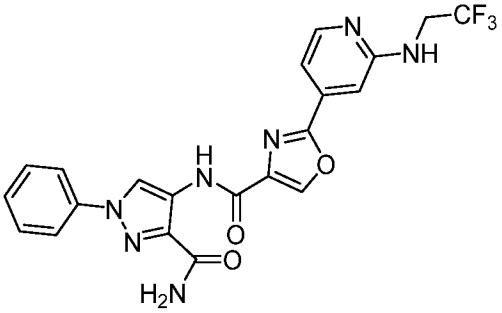
18



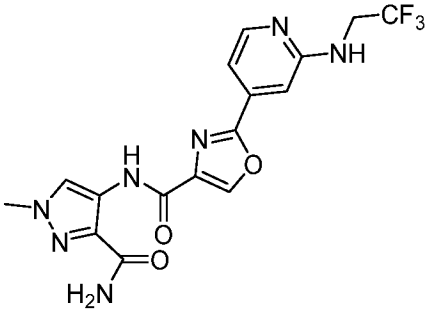
19



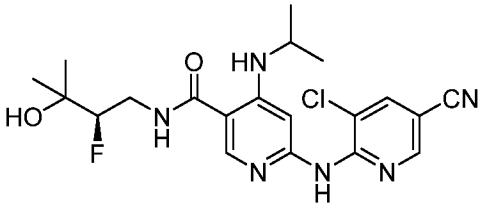
20 (AS2444697)



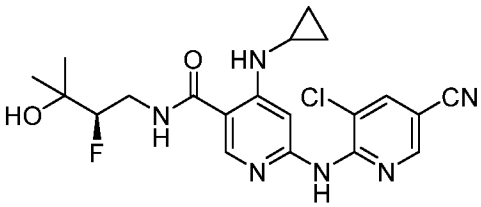
21



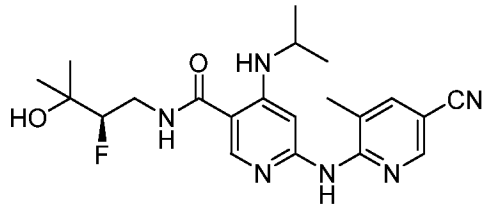
22



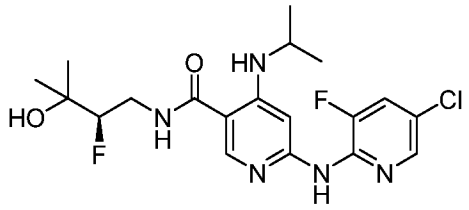
23



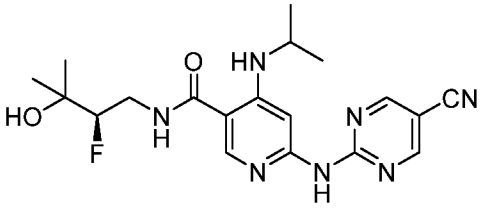
24



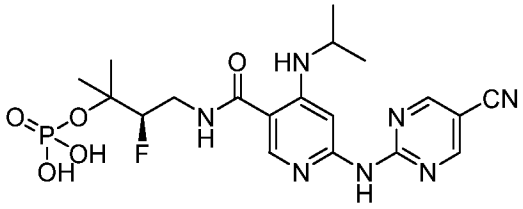
25



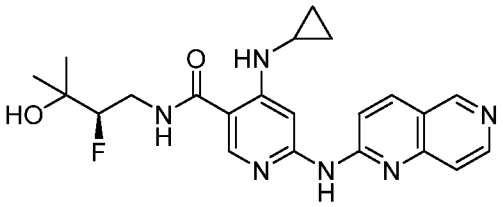
26



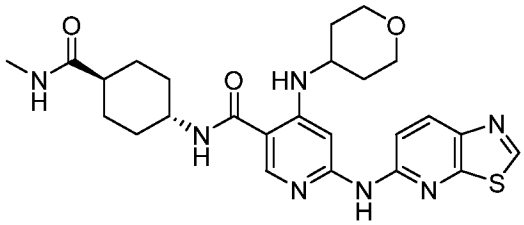
27



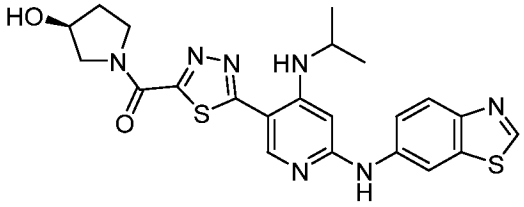
Пролекарство



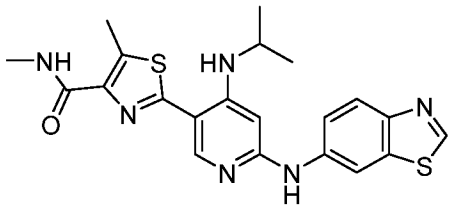
28



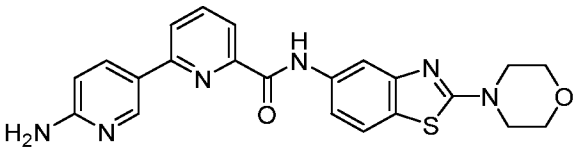
29



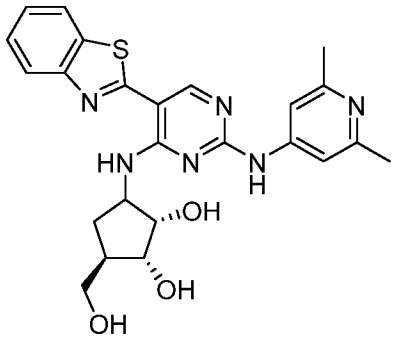
30



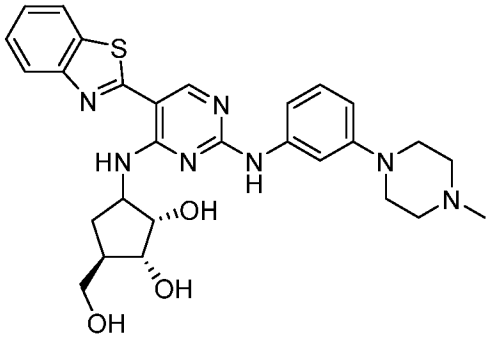
31



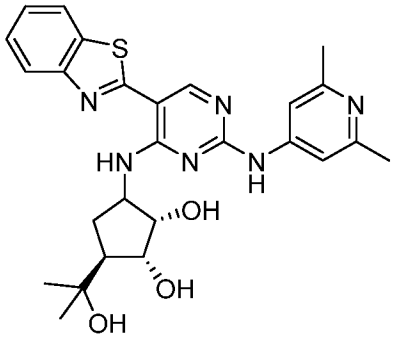
32



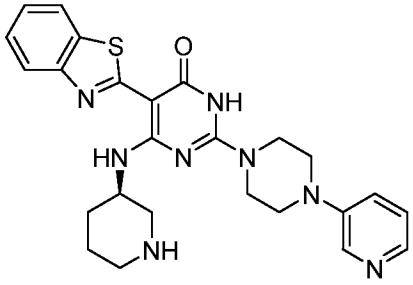
33



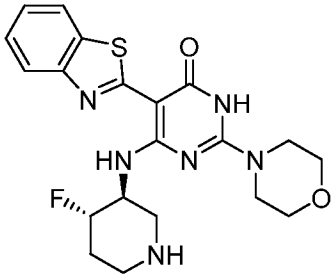
34



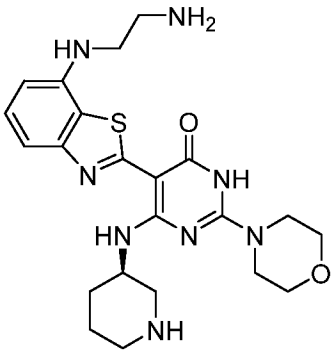
35



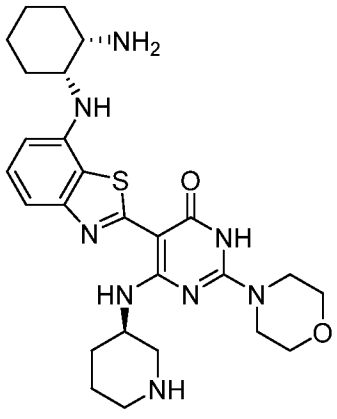
36



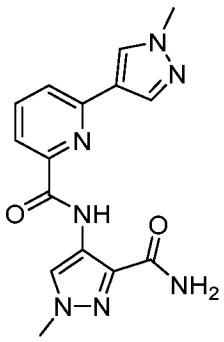
37



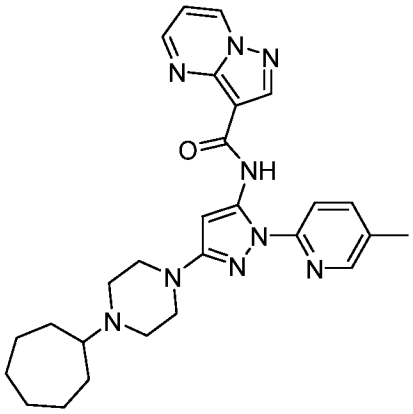
38



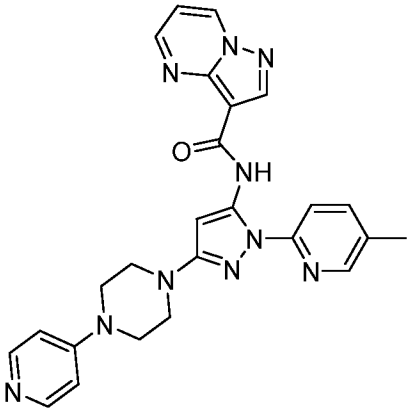
39



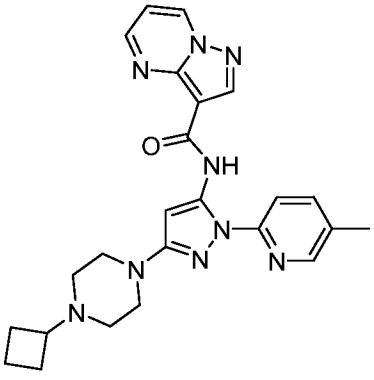
40



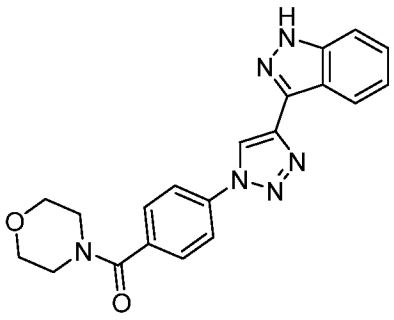
41



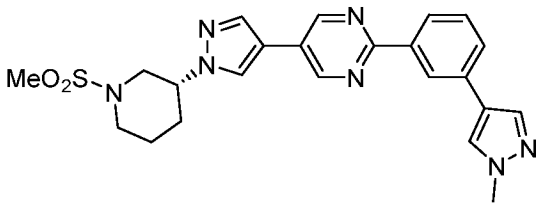
42



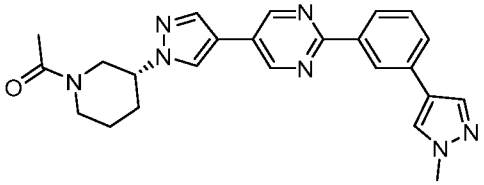
43



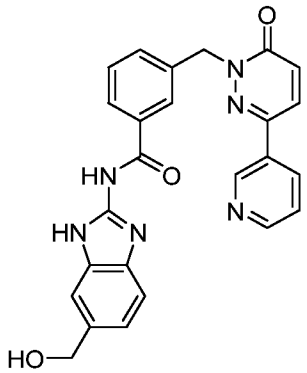
44



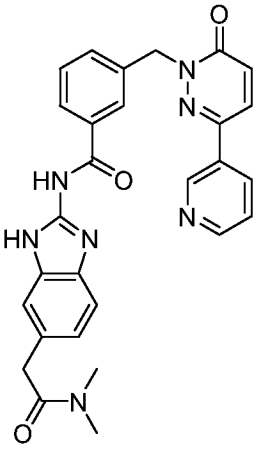
45



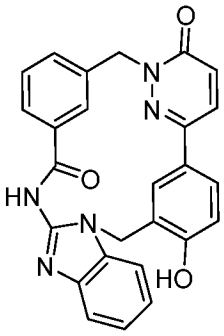
46



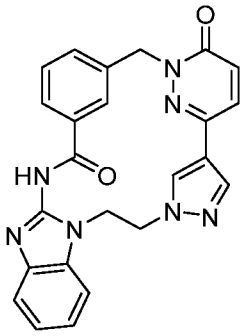
47



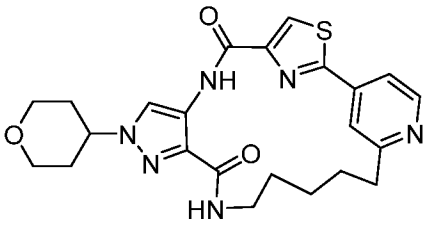
48



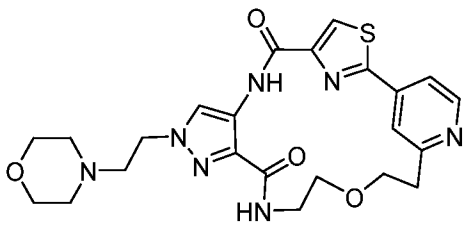
49



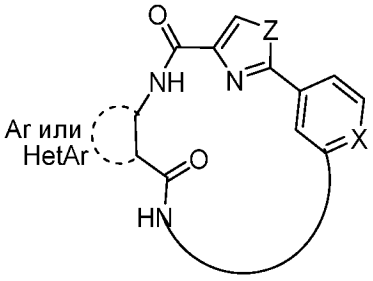
50



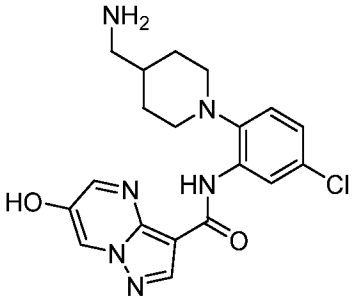
51



52

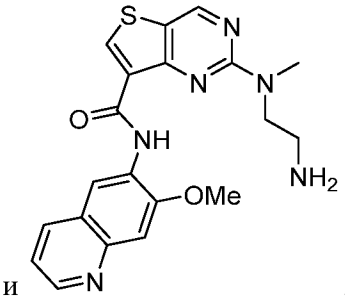


53



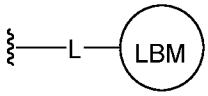
54

и



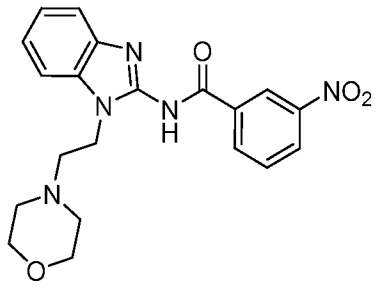
55

,

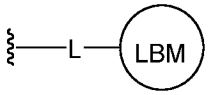


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00169] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Zhang, D. *et al.*, *Constitutive IRAK4 Activation Underlies Poor Prognosis and Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*, Clin. Can. Res., 2017, 23(7): 1748-59, такого как, например:



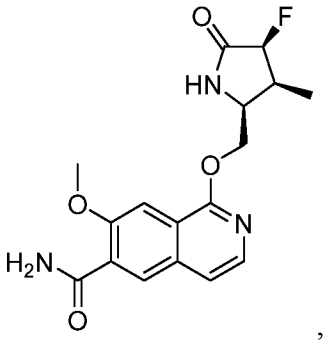
,



где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или

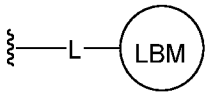
серы.

[00170] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Cushing, L. *et al.*, *IRAK4 kinase controls Toll-like receptor induced inflammation through the transcription factor IRF5 in primary human monocytes*, J. Bio. Chem., 2017, 292(45): 18689-698, такого как, например:



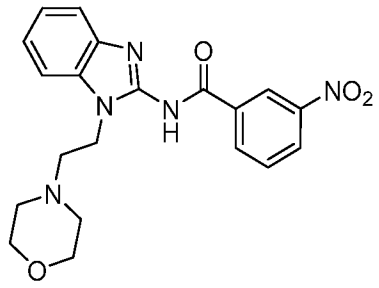
,

PF-06426779



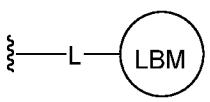
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00171] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Li, N. *et al.*, *Targeting interleukin-1 receptor-associated kinase for human hepatocellular carcinoma*, J. Ex. Clin. Can. Res., 2016, 35(1): 140-50, такого как, например:



,

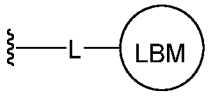
I-5409 (Sigma)



где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

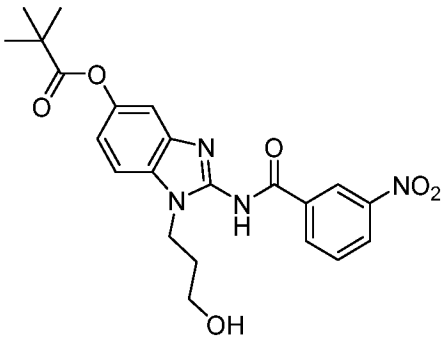
[00172] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Dudhgaonkar, S. *et al.*, *Selective IRAK4 Inhibition Attenuates Disease in Murine Lupus Models and Demonstrates Steroid Sparing Activity*, J. of Immun., 2017, 198(3): 1308-19, такого как, например:

BMS-986126

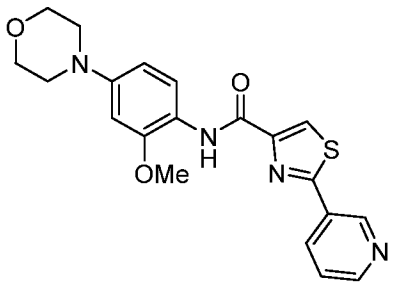


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

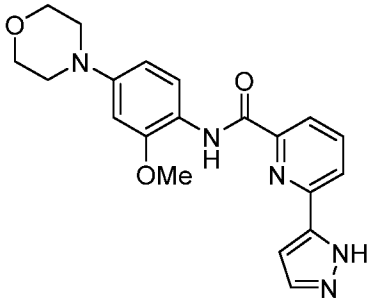
[00173] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Wang, Z. *et al.*, *IRAK-4 Inhibitors for Inflammation*, Cur. Top. Med. Chem., 2009, 9(8): 724-37, такого как, например:



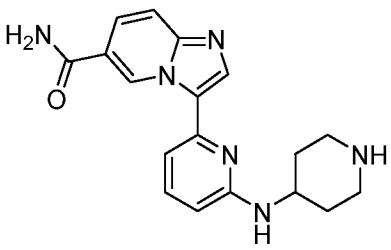
1



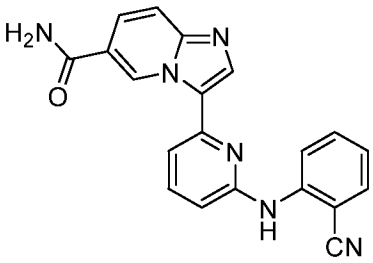
2



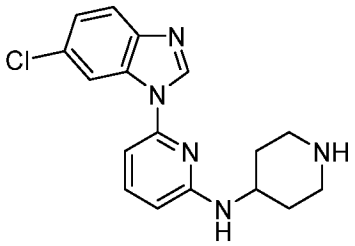
3



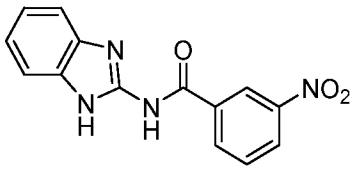
4



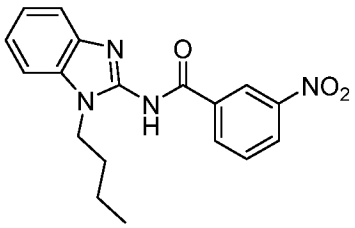
5



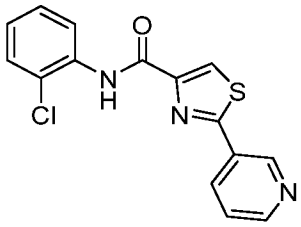
6



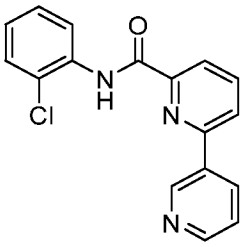
7



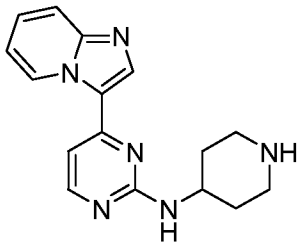
8



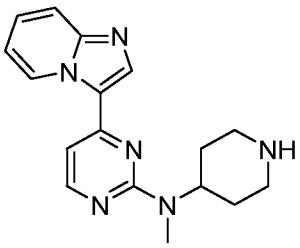
9



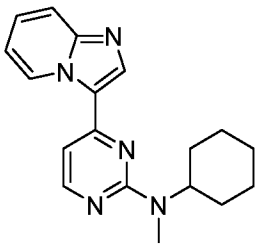
10



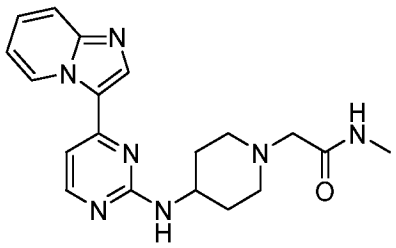
11



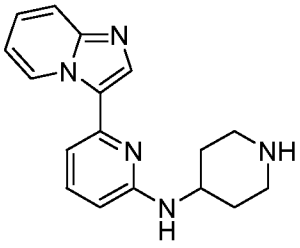
12



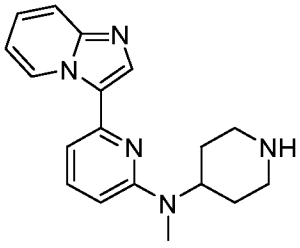
13



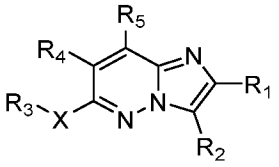
14



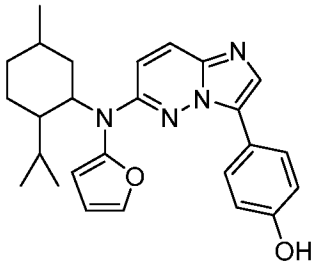
15



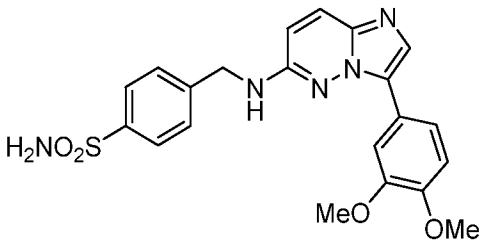
16



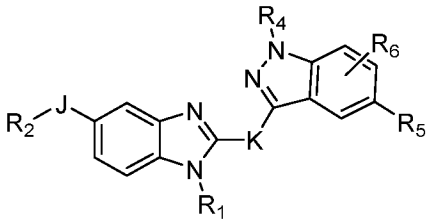
17



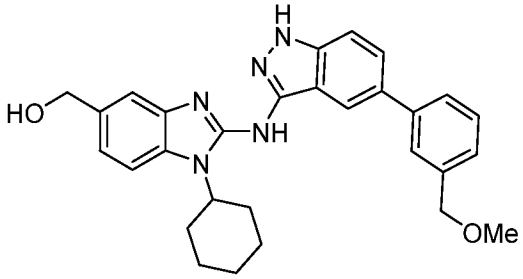
18



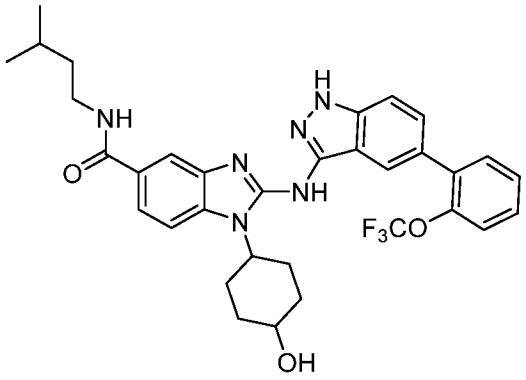
19



20

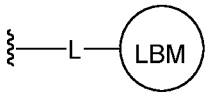


21



и ,

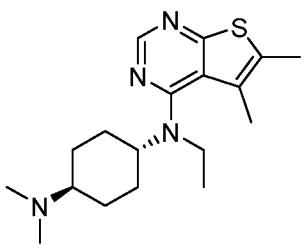
22



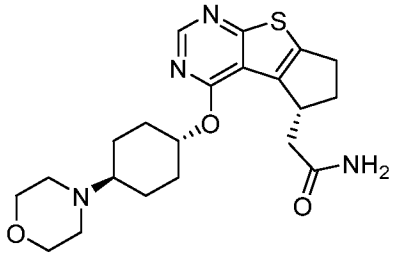
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00174] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Kelly, P.N. *et al.*, *Selective interleukin-1 receptor-associated kinase 4 ingibitors for*

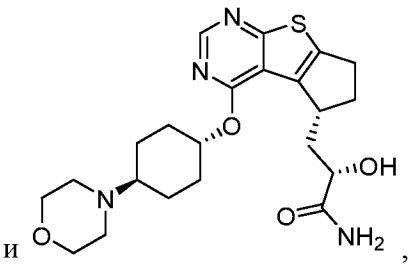
the treatment of autoimmune disorders and lymphoid malignancy, J. Exp. Med., 2015, 212(13): 2189-201, такого как, например:



ND-1659

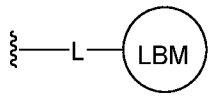


ND-2110



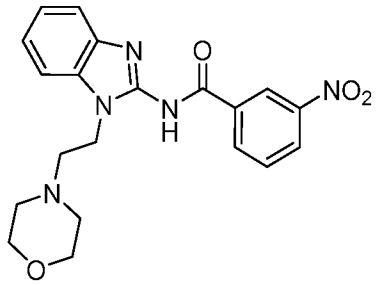
и ,

ND-2158



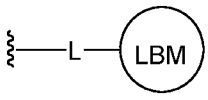
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00175] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Dunne, A. *et al.*, *IRAK1 and IRAK4 Promote Phosphorylation, Ubiquitation, and Degradation of MyD88 Adaptor-like (Mal)*, J. Bio. Chem., 2010, 285(24): 18276-82, такого как, например:



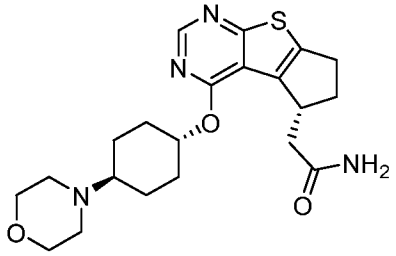
,

Ингибитор IRAK1/4



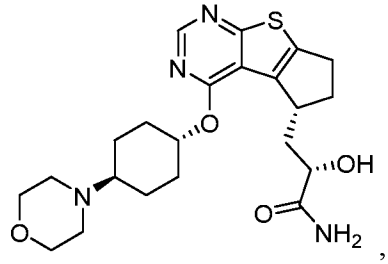
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00176] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Küppers, R., *IRAK inhibition to shut down TLR signaling in autoimmunity and MyD88-dependent lymphomas*, J. Exp. Med, 2015, 212(13): 2184, такого как, например:

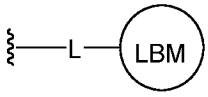


ND-2110

и

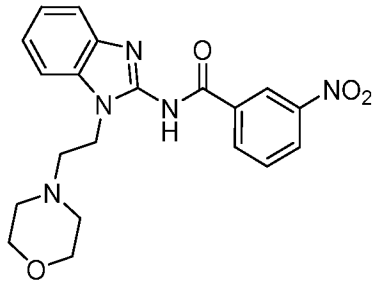


ND-2158

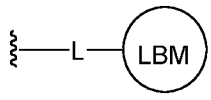


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00177] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Chiang, E.Y. *et al.*, *Immune Complex-Mediated Cell Activation from Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Patients Elaborate Different Requirements for IRAK1/4 Kinase Activity across human Cell Types*, J. Immunol., 2011, 186(2): 1279-88, такого как, например:

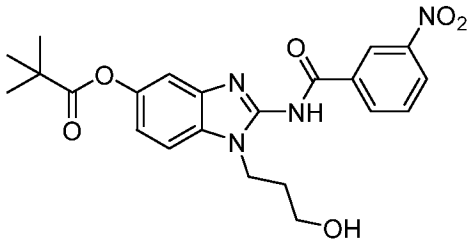


Ингибитор IRAK1/4

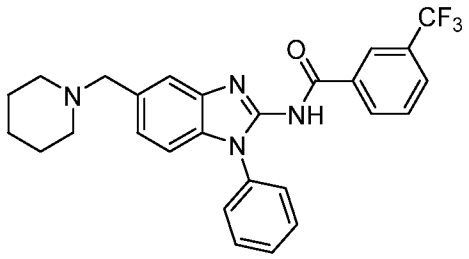


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

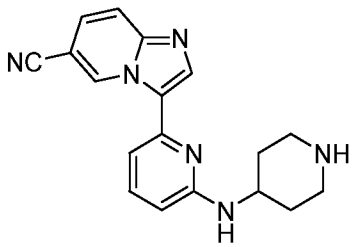
[00178] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Lee, K.L. *et al.*, *Discovery of Clinical Candidate 1-{[2S,3S,4S)-3-ethyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidin-2-yl]methoxy}-7-methoxyisoquinoine-6-carboxamide (PF-06650833), a Potent, Selective Inhibitor of Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 4 9IRAK4), by Fragment-Based Drug Design*, J. Med. Chem., 2017, 60(13): 5521-42, такого как, например:



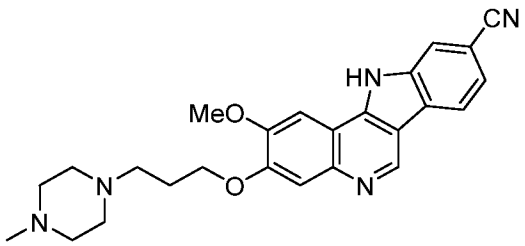
Amgen 1



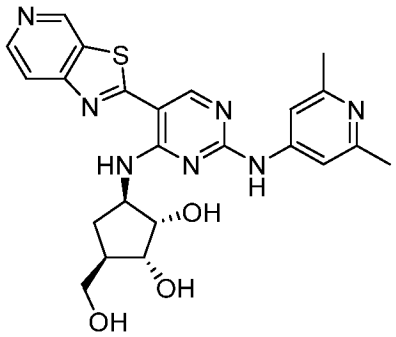
Amgen 2



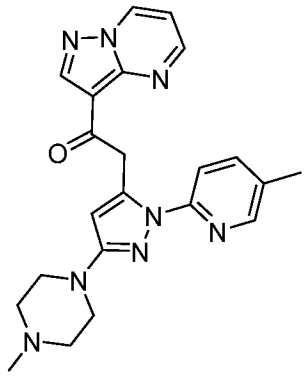
UCB 3



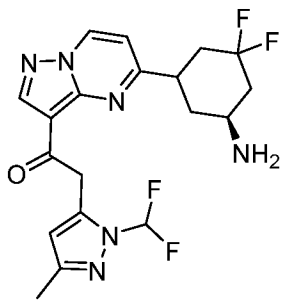
Pfizer 4



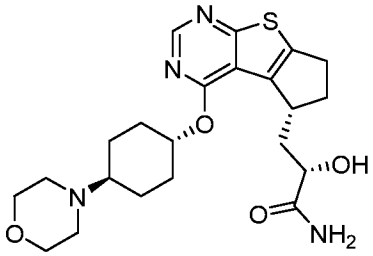
Merck 5



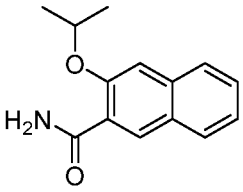
Merck 6



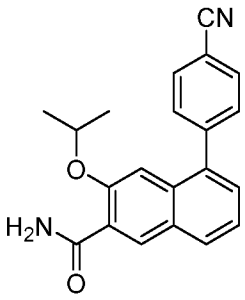
Merck 7



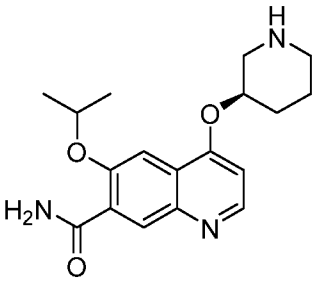
Nimbus 8



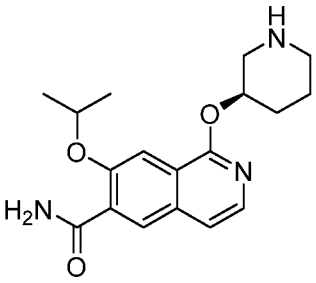
10



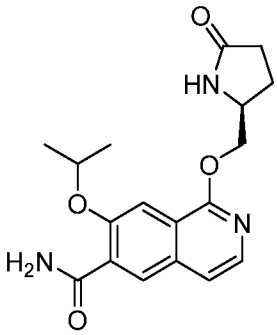
12



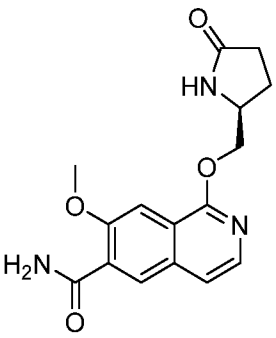
14



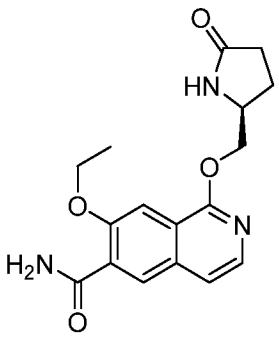
16



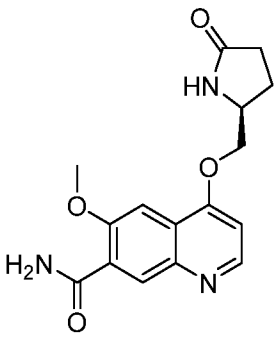
20



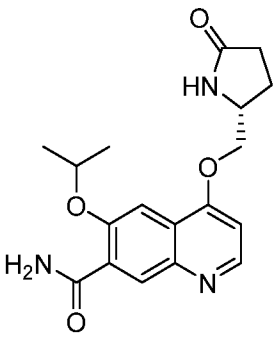
21



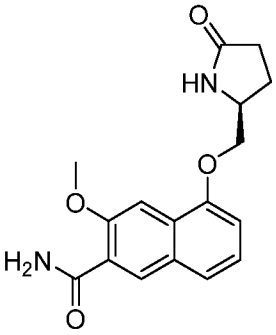
22



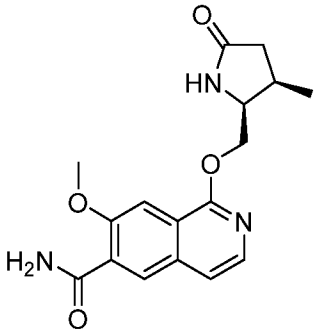
23



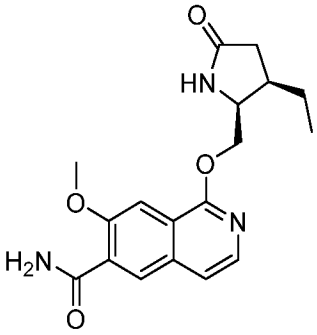
24



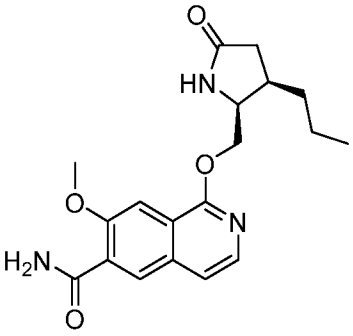
26



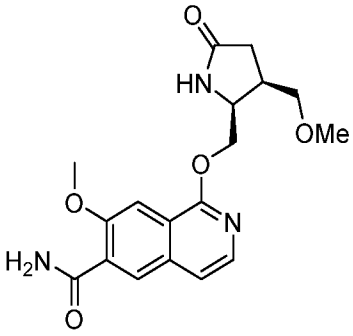
30



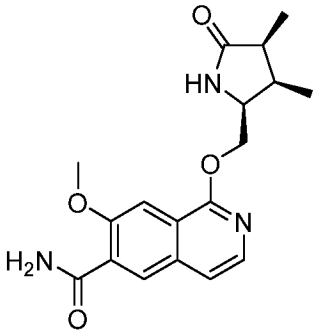
31



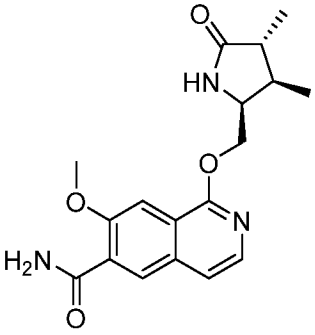
32



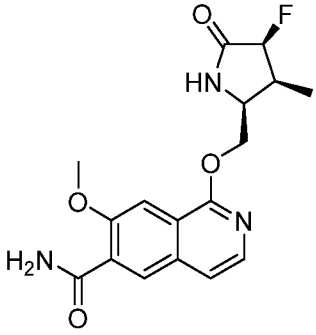
33



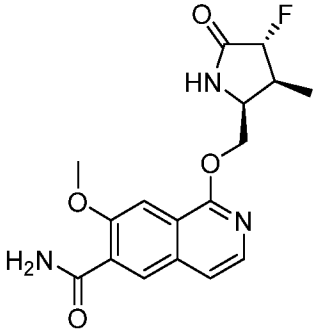
36



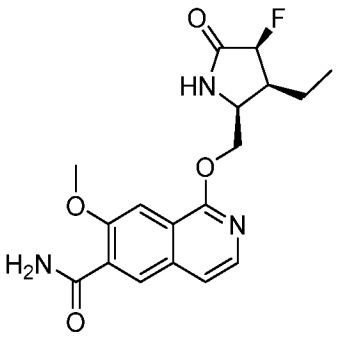
37



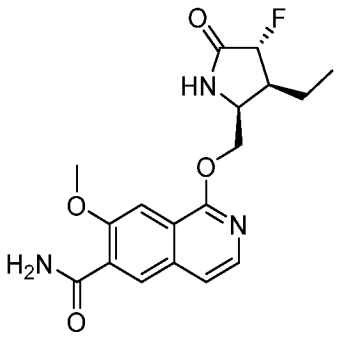
38



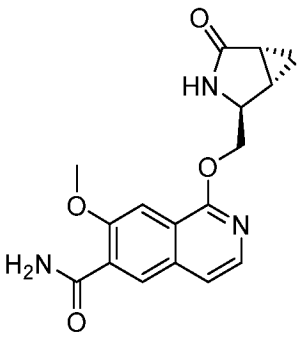
39



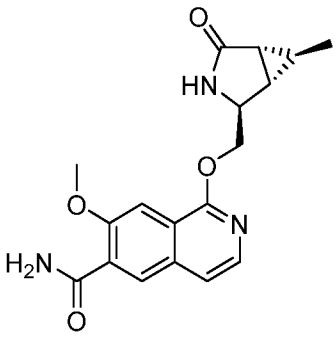
40



41

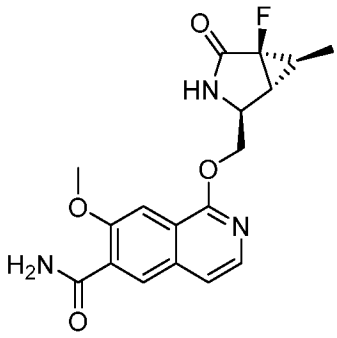


44



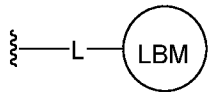
45

и



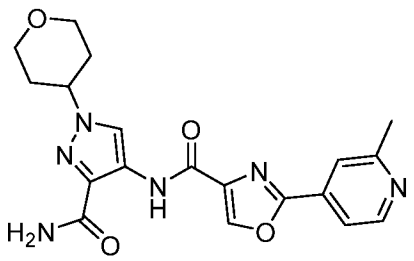
50

,



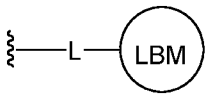
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00179] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Kondo, M. *et al.*, *Renoprotective effects of novel interleukin-1 receptor-associated kinase 4 inhibitor AS2444697 through anti-inflammatory action in 5/6 nephrectomized rats*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 2014, 387(10): 909-19, такого как, например:



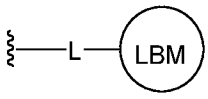
,

AS2444697

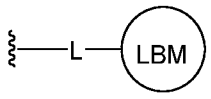


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00180] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Song, K.W. *et al.*, *The Kinase activities of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells*, Mol. Immunol., 2009, 46(7): 1458-66, такого как, например: RO0884, RO1679 или RO6245,

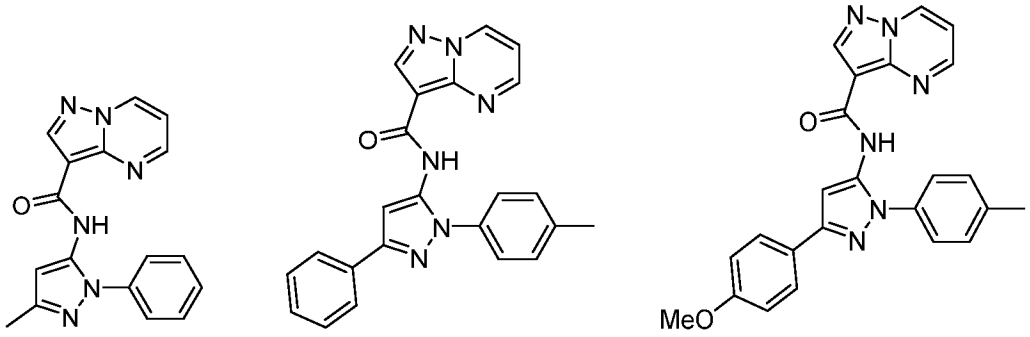


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

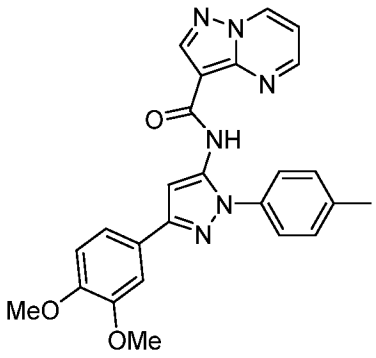
[00181] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Vollmer, S. *et al.*, *The mechanism of activation of IRAK1 and IRAK4 by interleukin-1 and Toll-like receptor agonists*, Biochem. J., 2017, 474(12): 2027-38, такого как, например: IRAK-IN-1A, JNK-IN-7 и JNK-IN-8, где 

присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

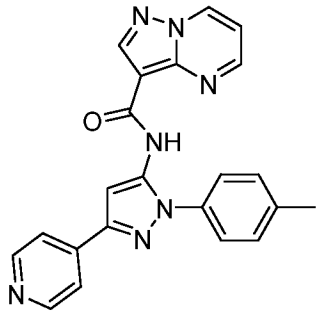
[00182] В некоторых вариантах реализации лиганд IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике McElroy, W.T., *et al.*, *Potent and Selective Amidopyrazole Inhibitors of IRAK4 That Are Efficacious in a Rodent Model of Inflammation*, Med. Chem. Lett., 2015, 6(6): 677-82, такого как, например:



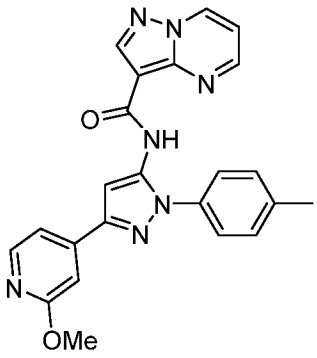
1



2



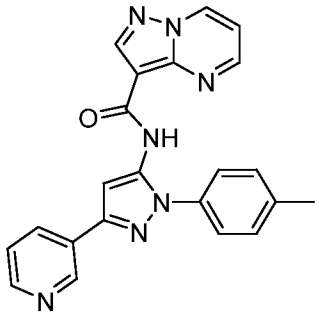
6

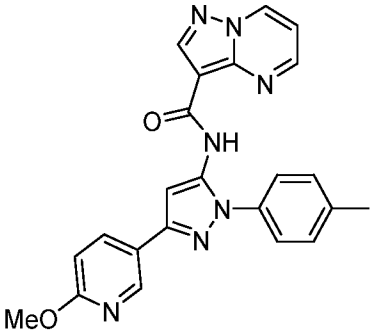


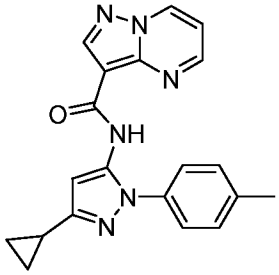
7

8

9



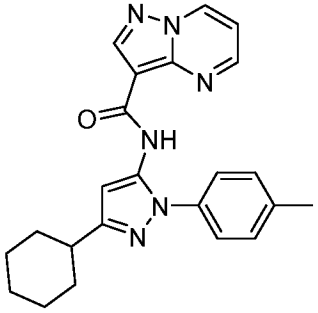


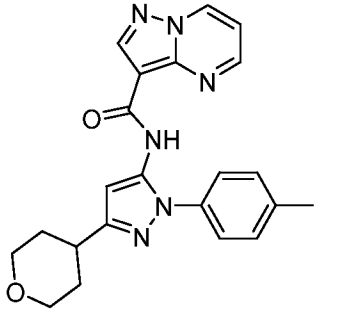


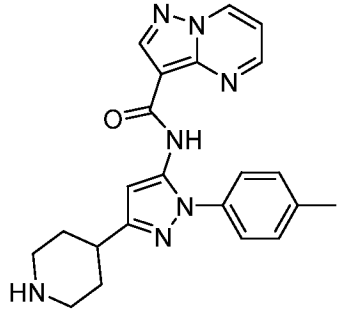
10

11

12



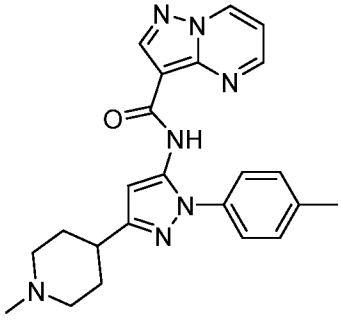




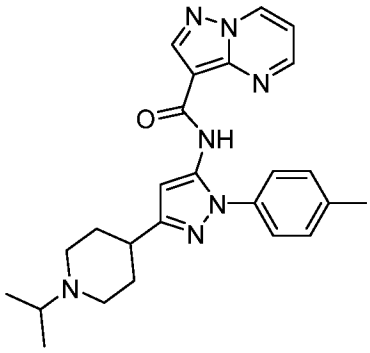
13

14

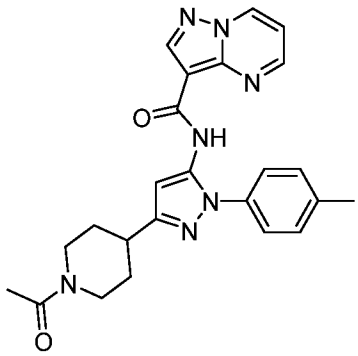
15



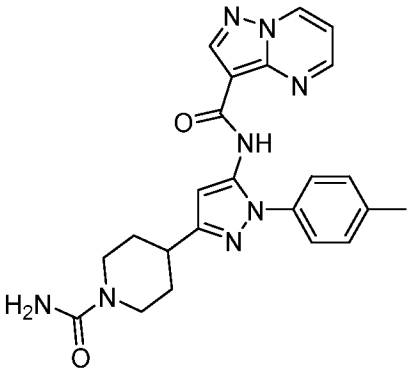
16



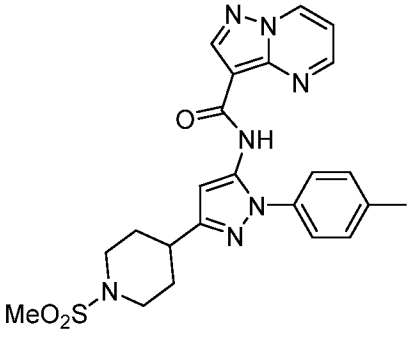
17



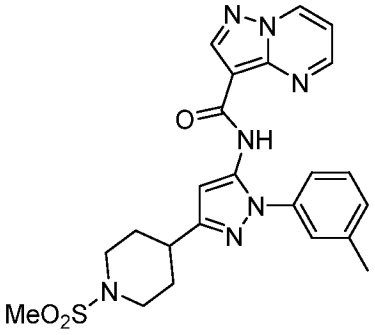
18



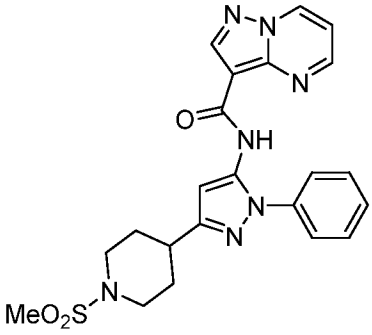
19



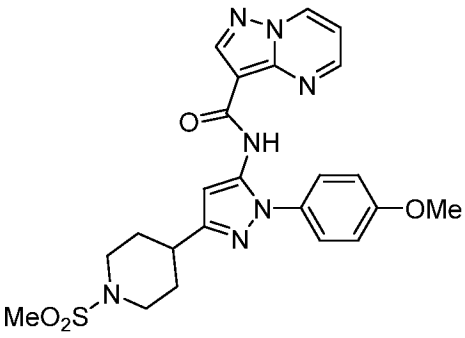
20



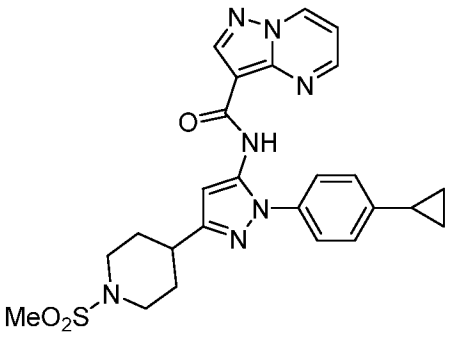
21



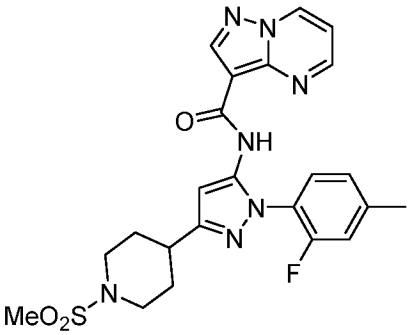
22



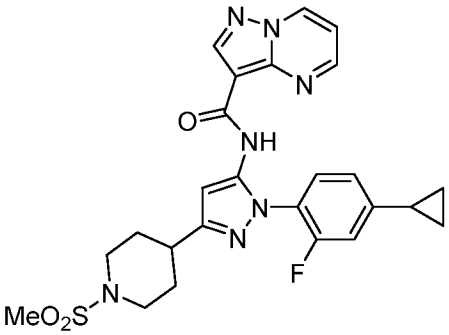
23



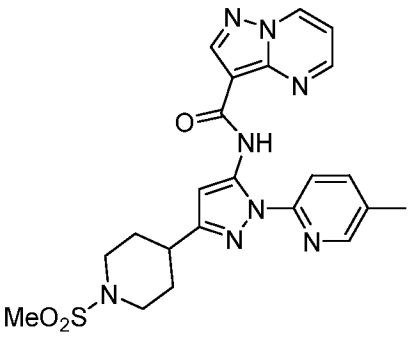
24



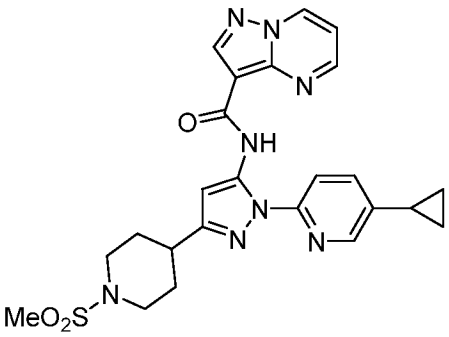
25



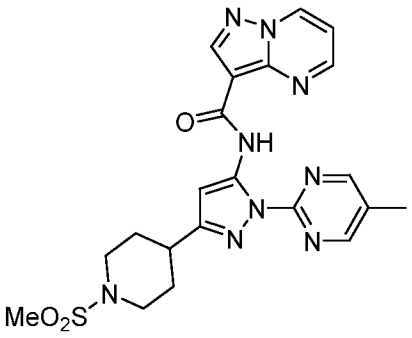
26



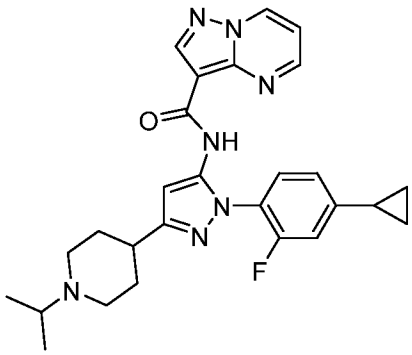
27



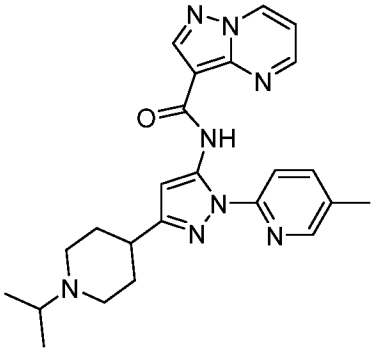
28



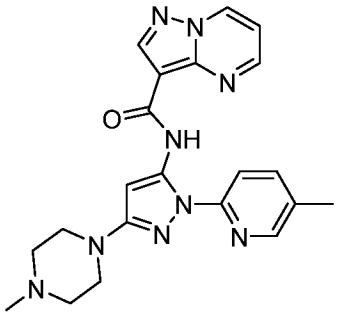
29



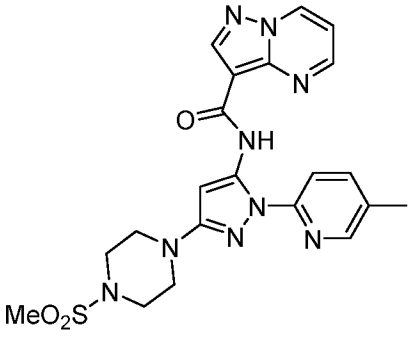
30



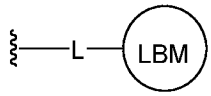
31



32 и

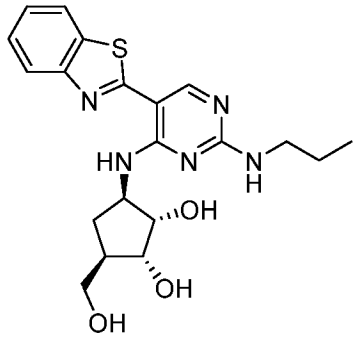


33 ,

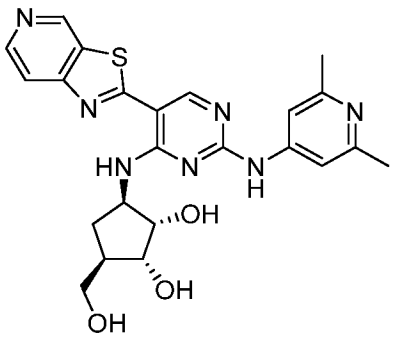


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

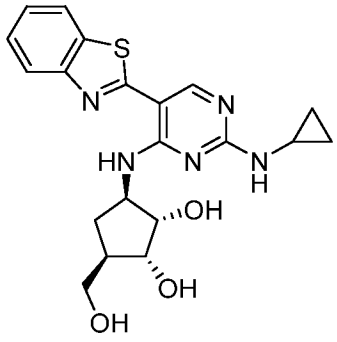
[00183] В некоторых вариантах реализации лиганд IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Seganish, W.M., *et al.*, *Discovery and Structure Enabled Synthesis of 2,6-diaminopyrimidine-4-one IRAK4 Inhibitors*, Med. Chem. Lett., 2015, 6(8): 942-47, такого как, например:



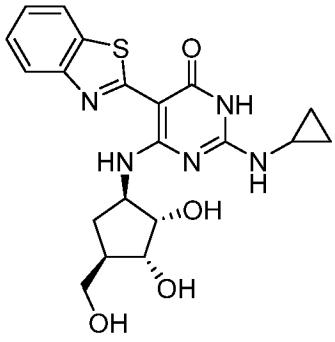
1



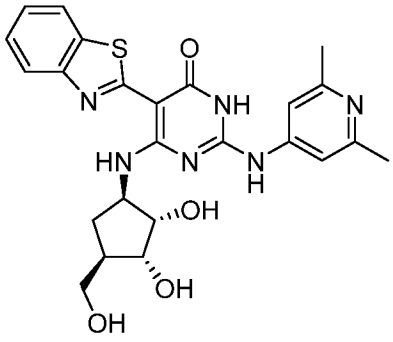
2



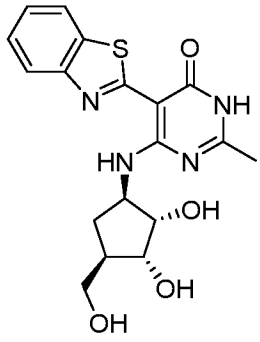
3



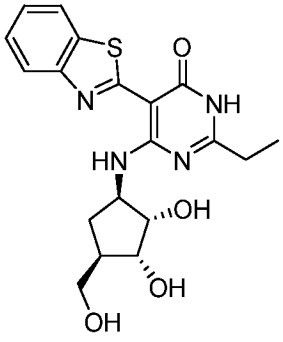
4



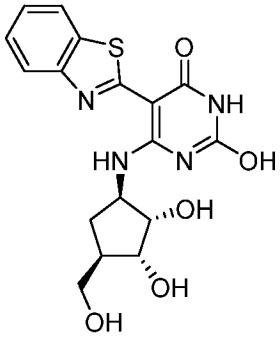
5



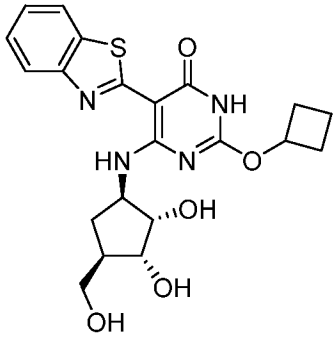
6



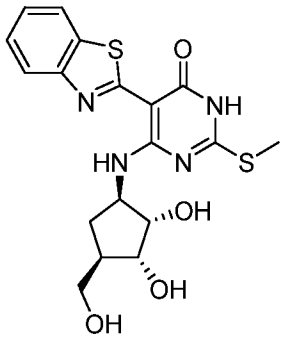
7



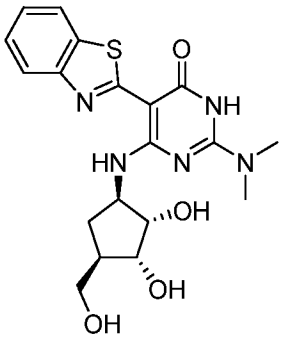
8



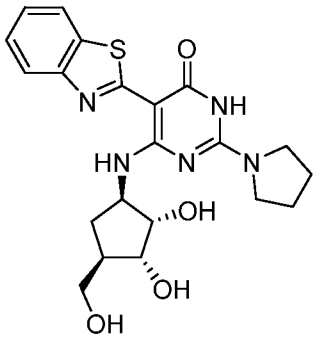
9



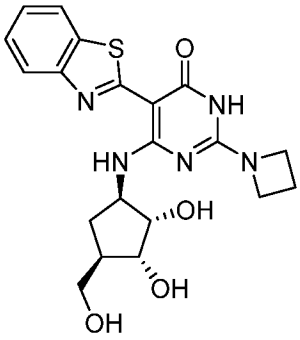
10



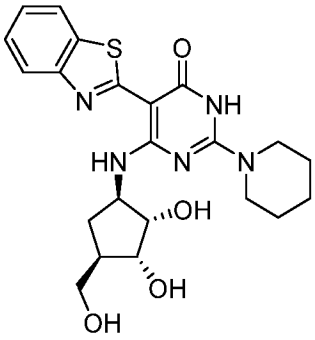
11



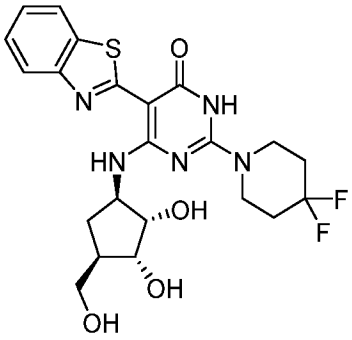
12



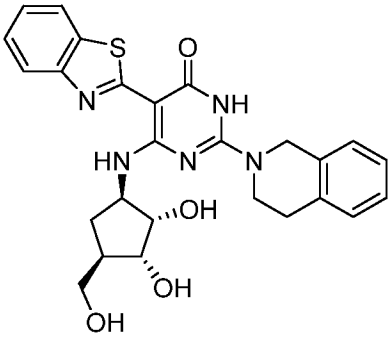
13



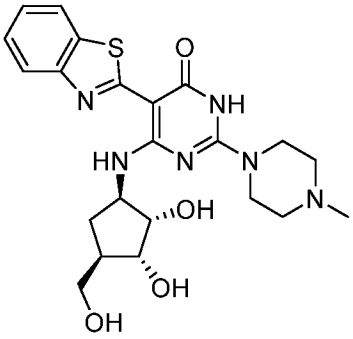
14



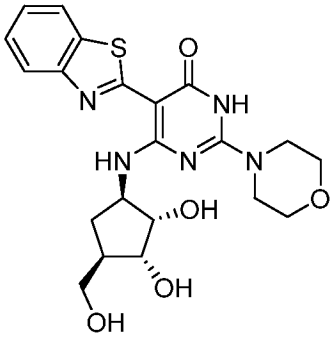
15



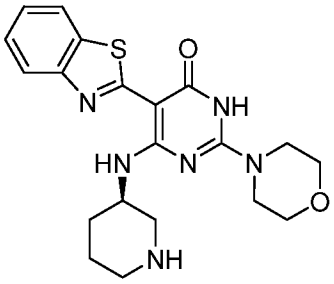
16



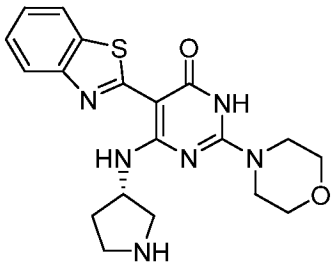
17



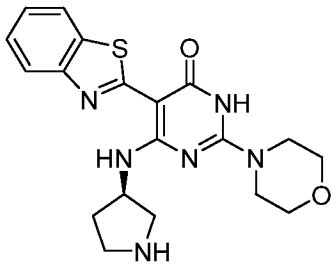
18



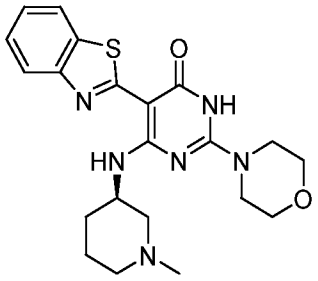
19



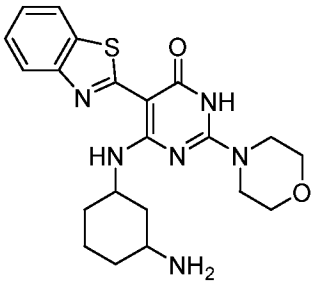
20



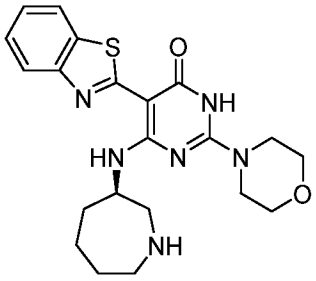
21



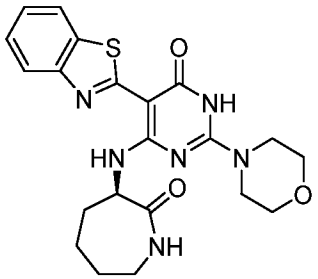
22



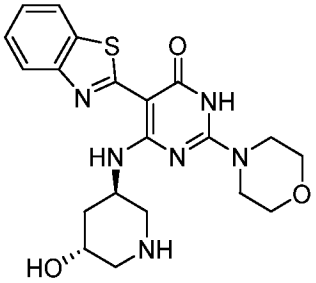
23



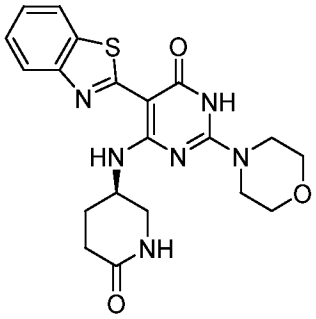
24



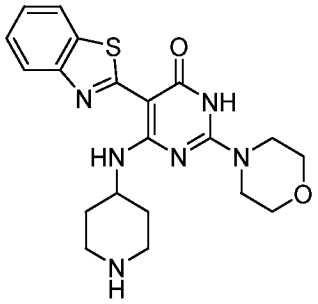
25



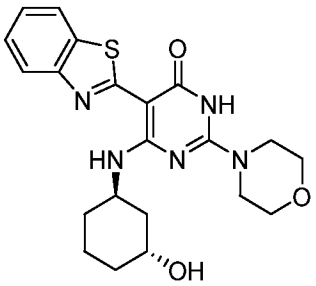
26



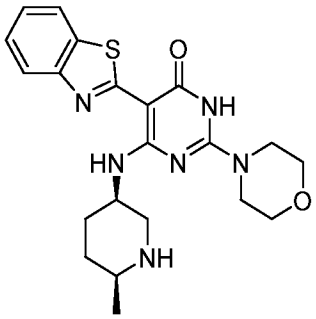
27



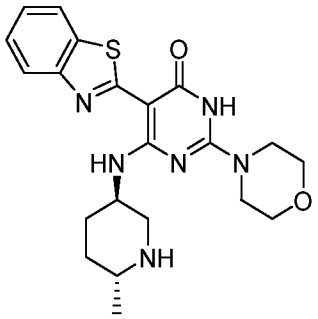
28



29

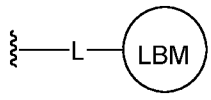


30



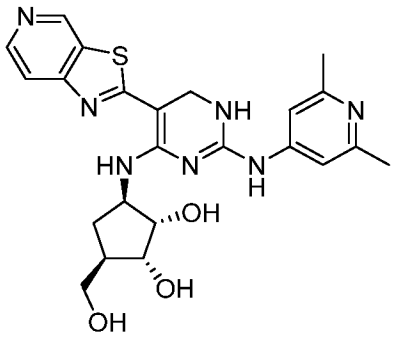
и ,

31

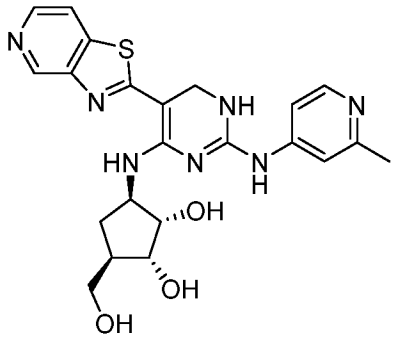


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

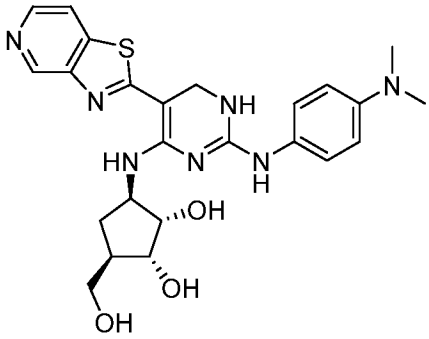
[00184] В некоторых вариантах реализации лиганд IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Seganish, W.M., *et al.*, *Initial optimization and series evolution of diaminopyrimidine inhibitors of interleukin-1 receptor associated kinase 4*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(16): 3203-207, такого как, например:



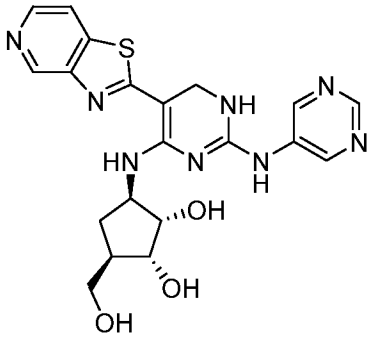
1



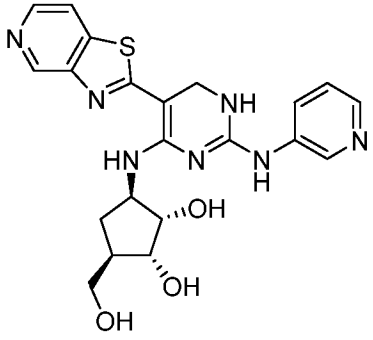
2



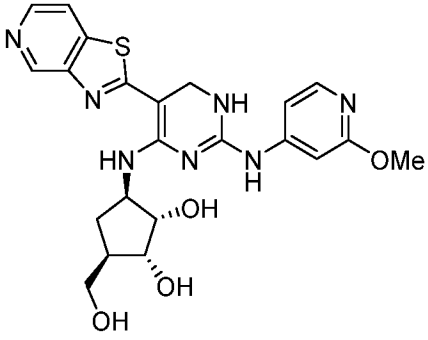
3



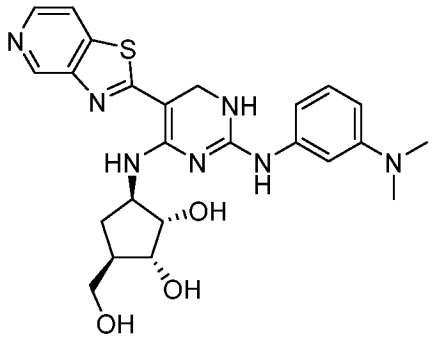
4



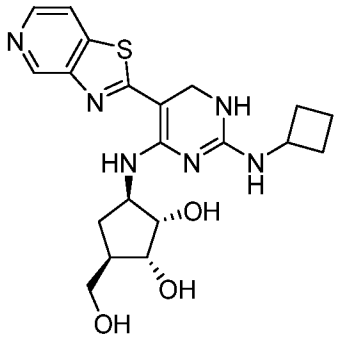
5



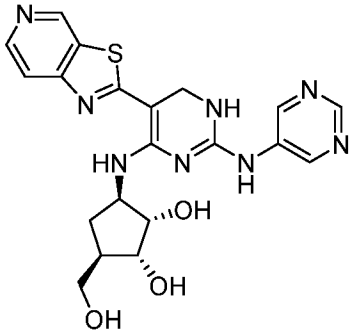
6



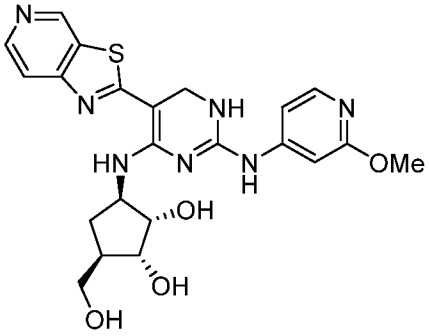
7



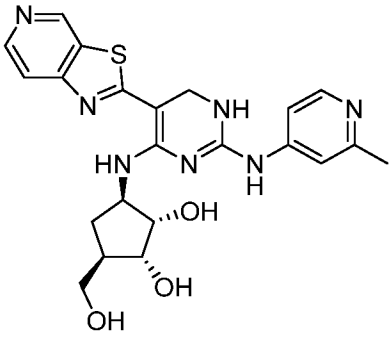
8



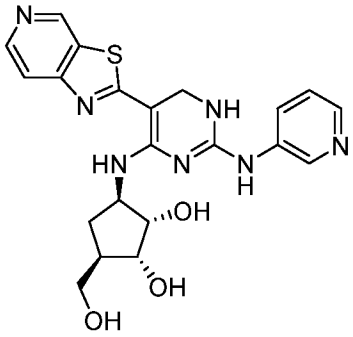
9



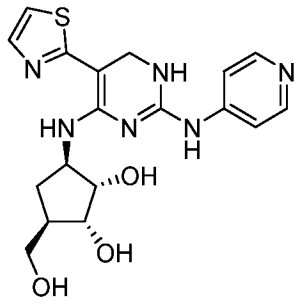
10



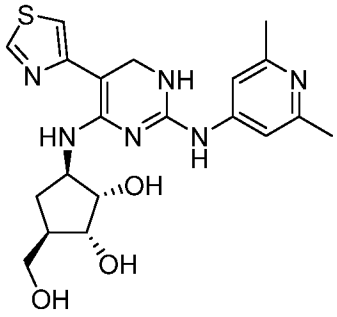
11



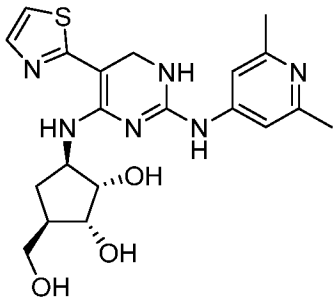
12



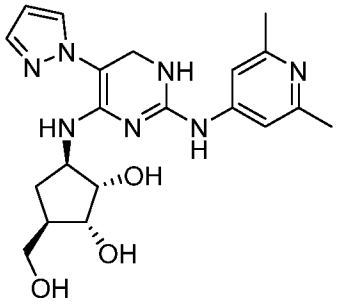
13



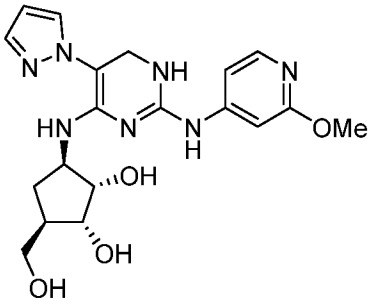
14



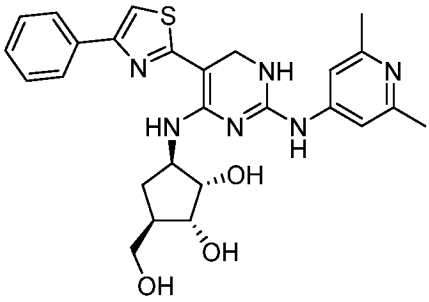
15



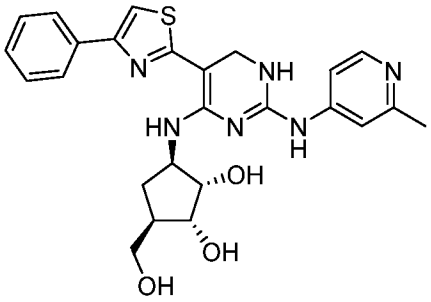
16



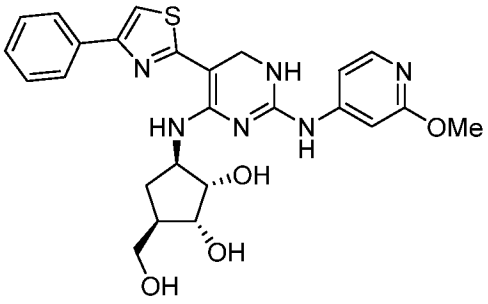
17



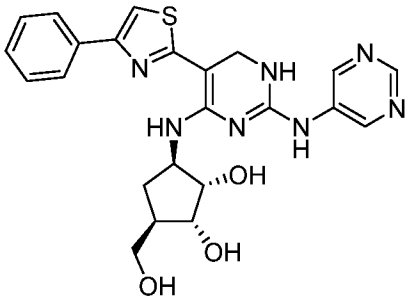
18



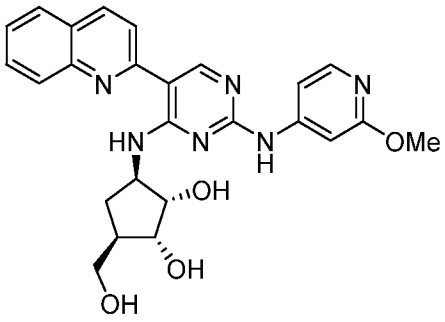
19



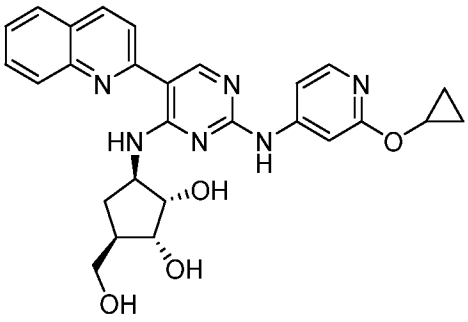
20



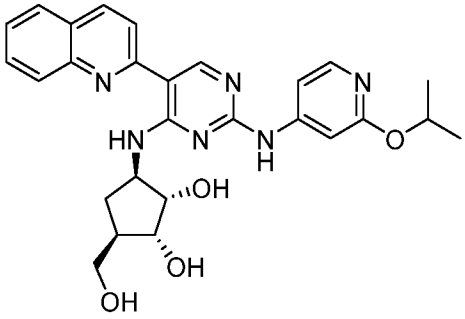
21



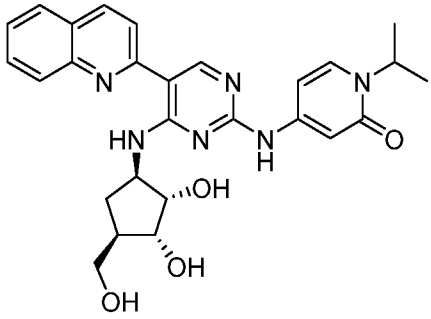
22



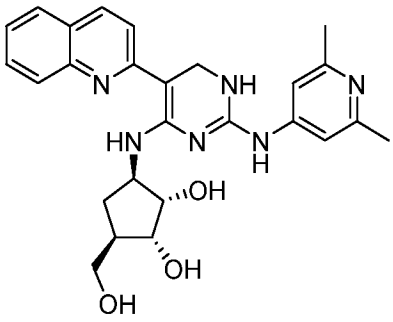
23



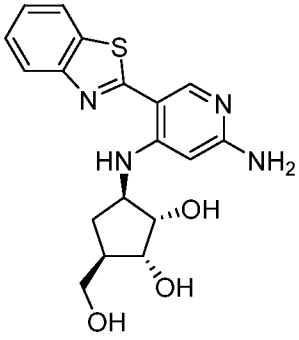
24



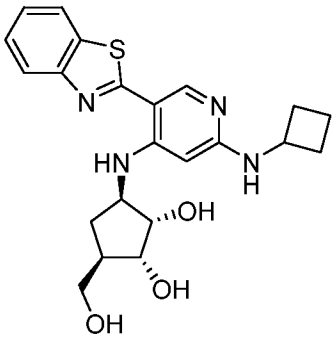
25



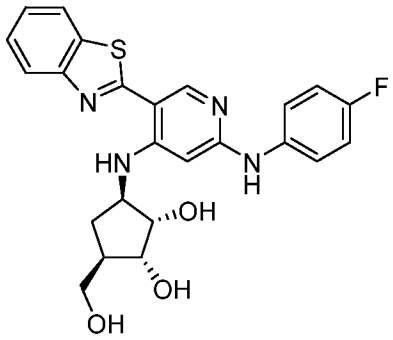
26



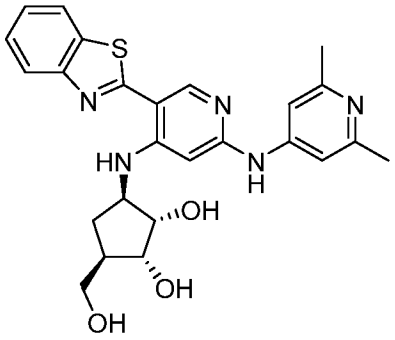
27



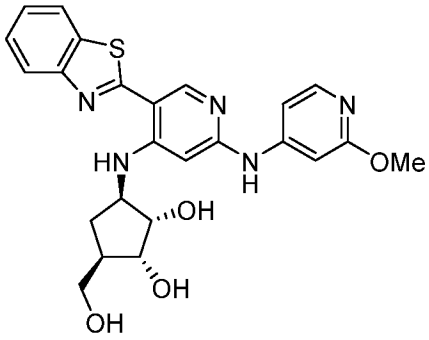
28



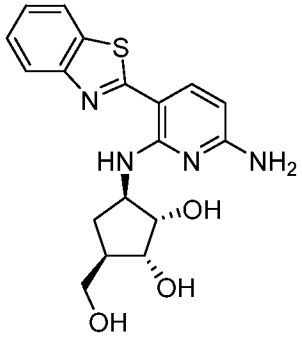
29



30

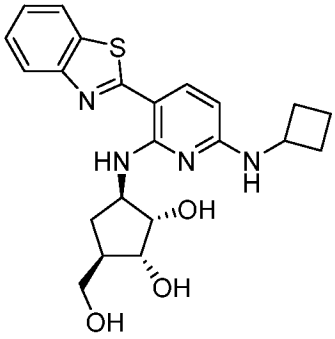


31



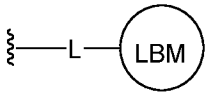
32

и



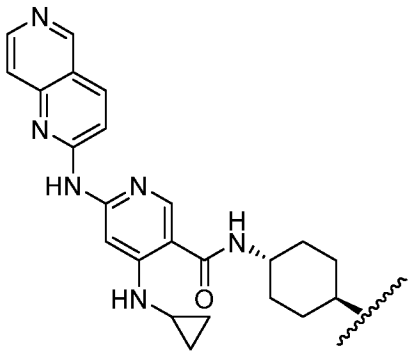
33

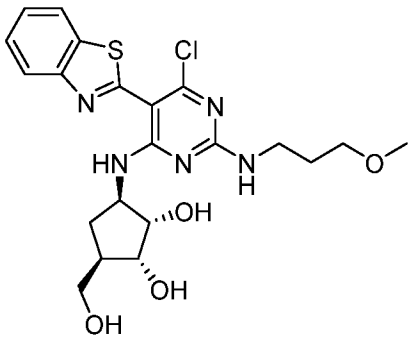
,



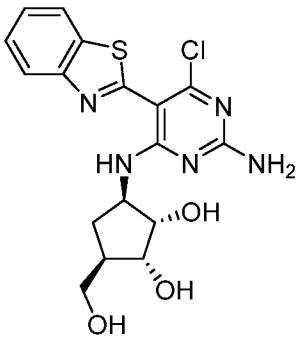
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00185] В некоторых вариантах реализации

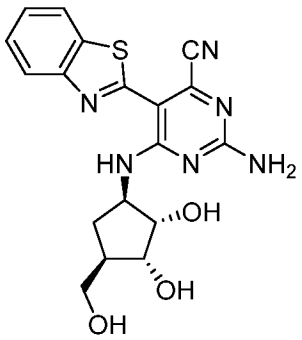
[00186] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации лиганд IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике McElroy, W.T., *et al.*, *Discovery and hit-to-lead optimization of 2,6-diaminopyrimidine Inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(9): 1836-41, такого как, например:



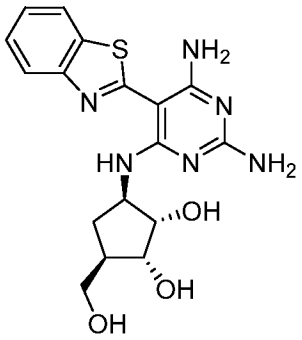
1



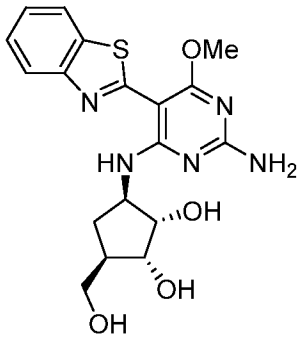
2



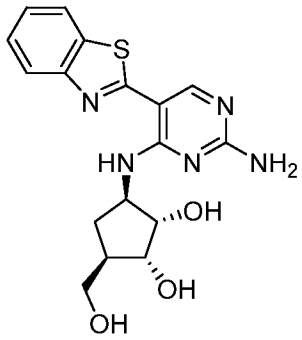
3



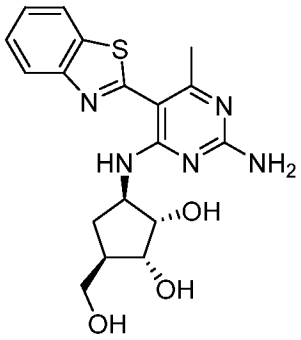
4



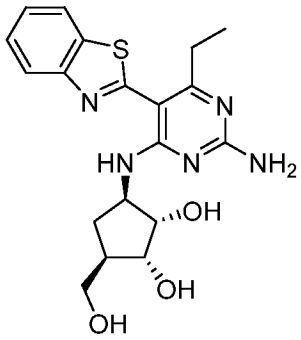
5



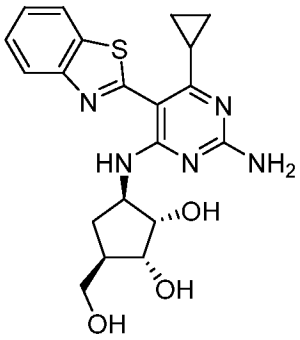
6



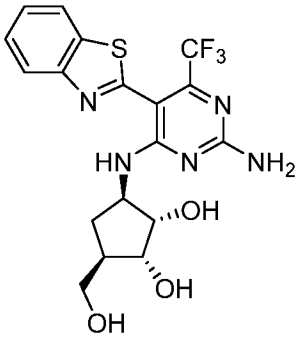
7



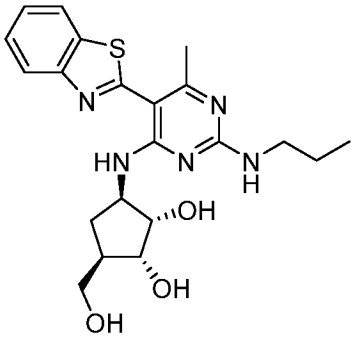
8



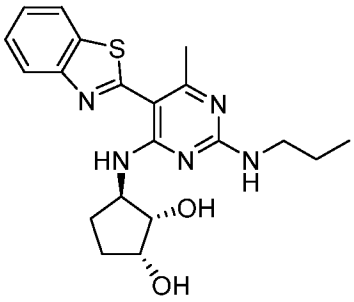
9



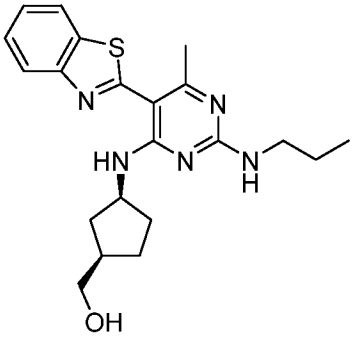
10



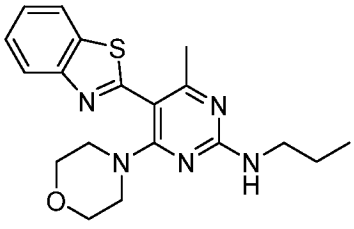
11



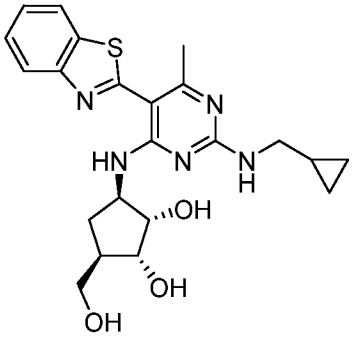
12



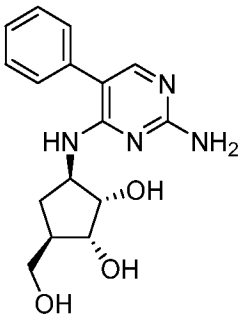
13



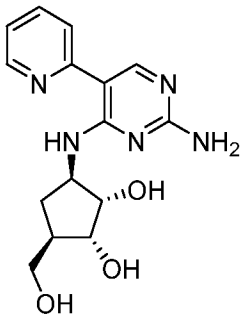
14



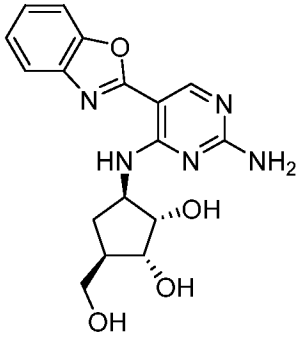
15



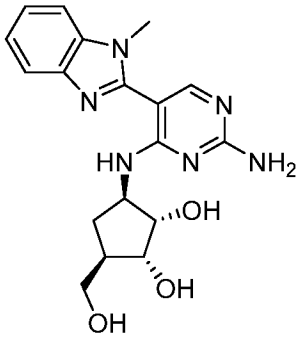
16



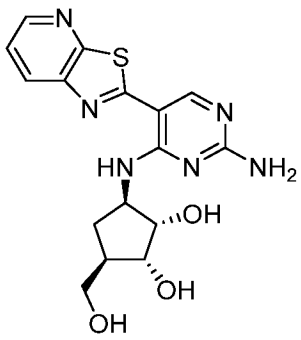
17



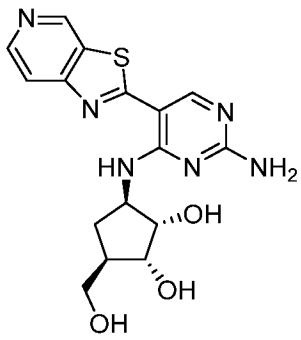
18



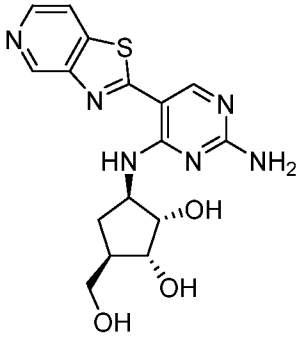
19



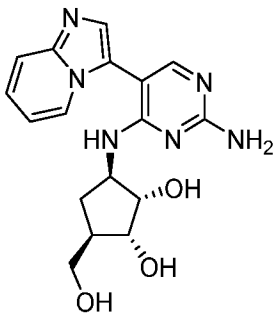
20



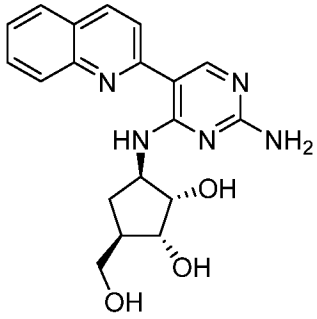
21



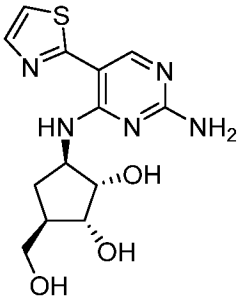
22



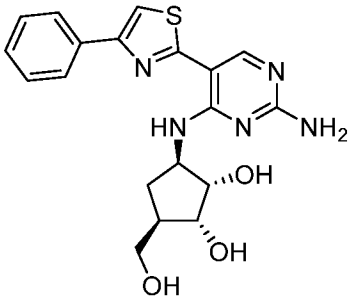
23



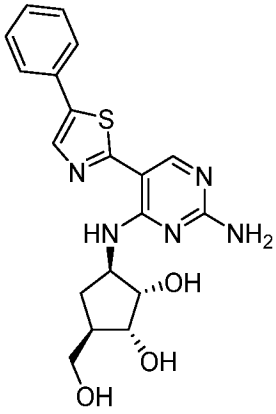
24



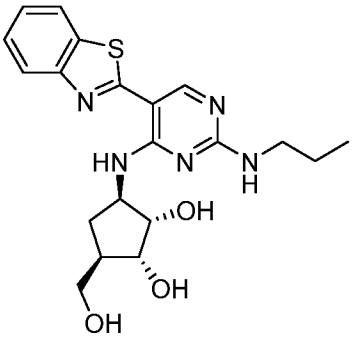
25



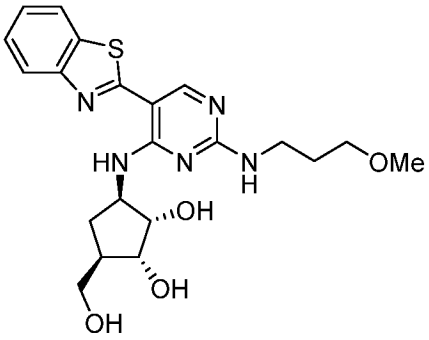
26



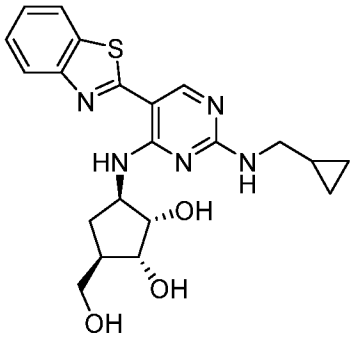
27



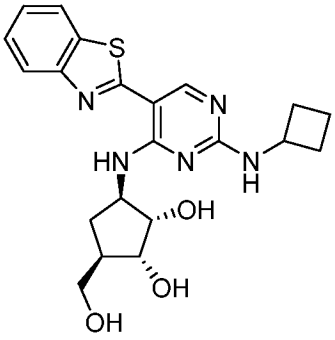
28



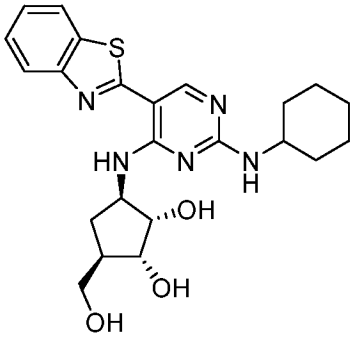
29



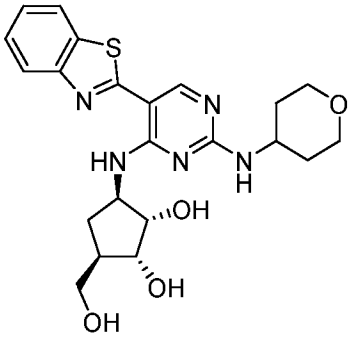
30



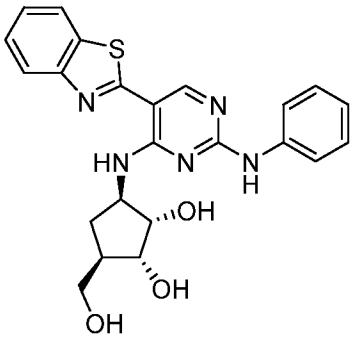
31



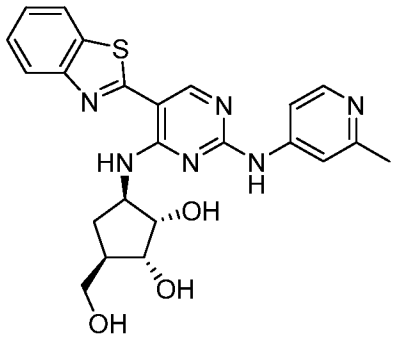
32



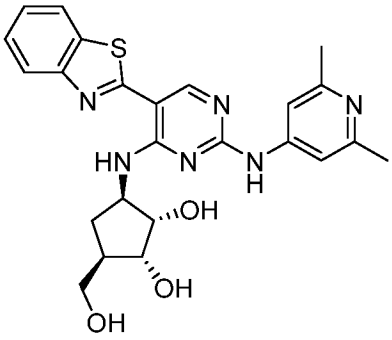
33



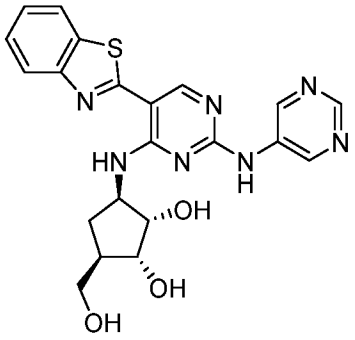
34



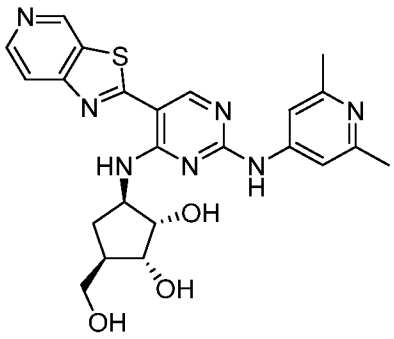
35



36

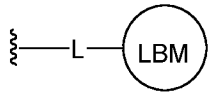


37



и ,

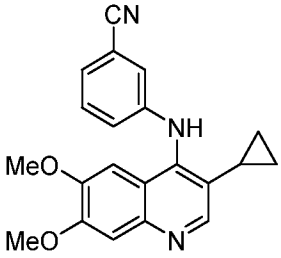
38



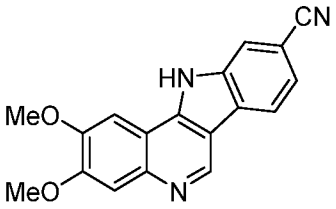
где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00187] В некоторых вариантах реализации лиганд IRAK выбран из фрагмента, указанного в источнике Tumey, L.N., *et al.*, *Identification and optimization of indolo[2,3-*

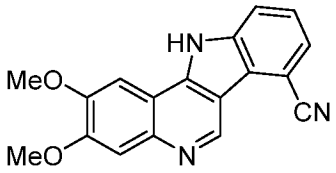
c]quinolone inhibitors of IRAK4, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24(9): 2066-72, такие как, например:



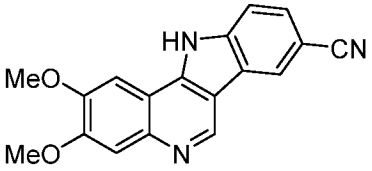
3



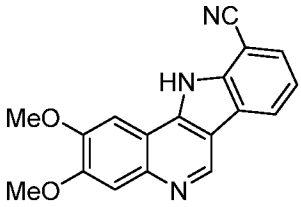
4



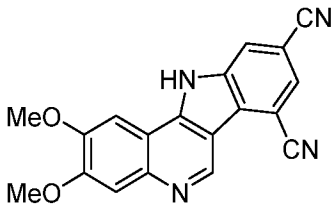
5



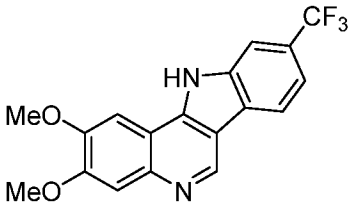
6



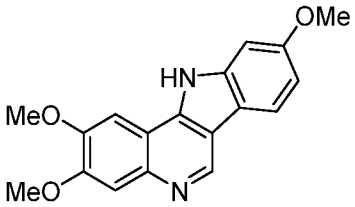
7



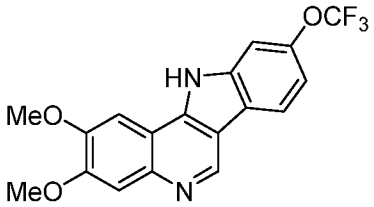
8



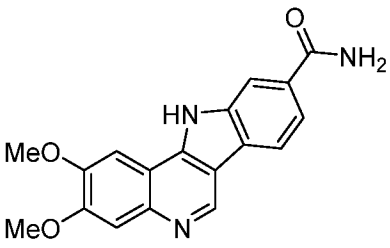
9



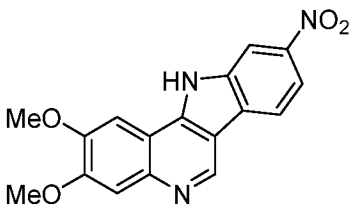
10



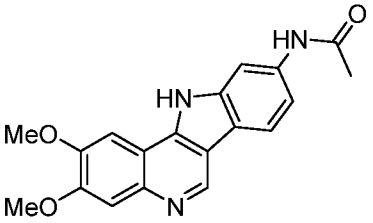
11



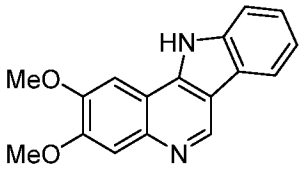
12



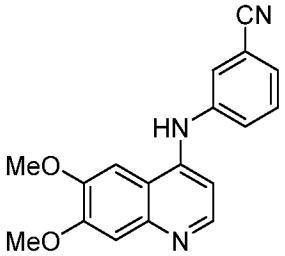
13



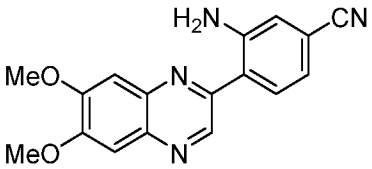
14



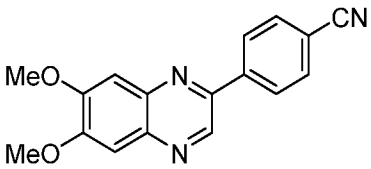
15



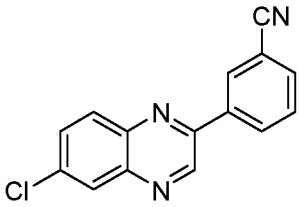
16



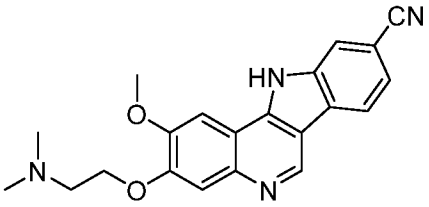
17



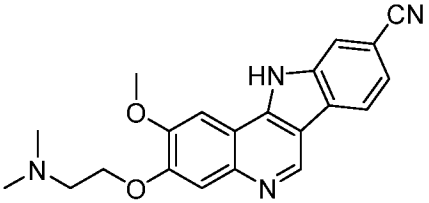
18



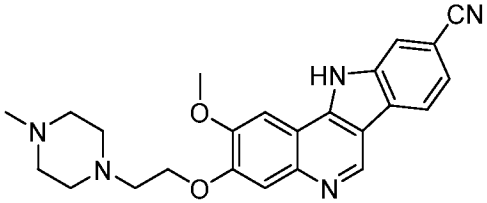
19



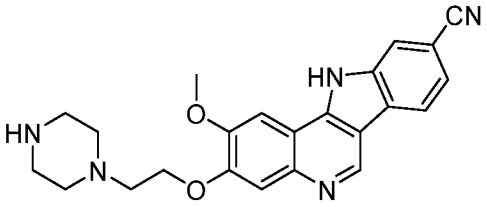
22



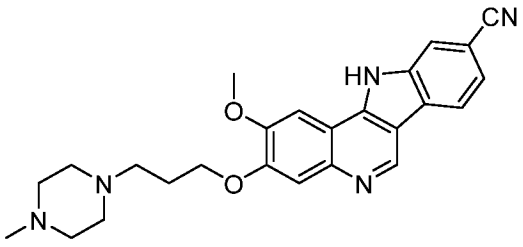
23



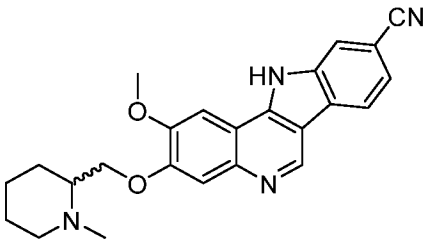
24



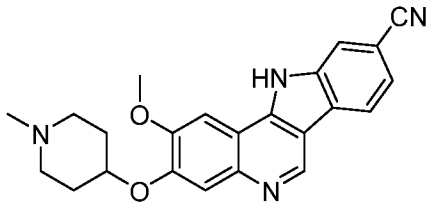
25



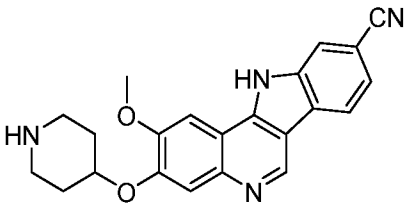
26



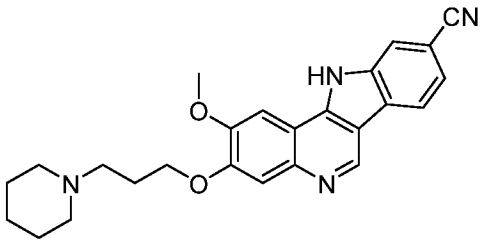
27



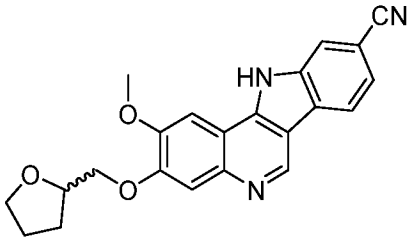
28



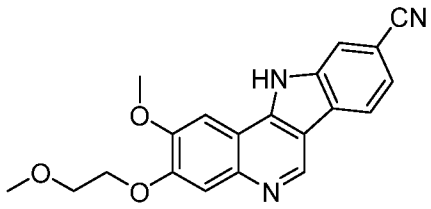
29



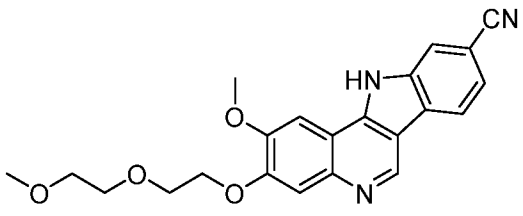
29 (sic)



30 (sic)

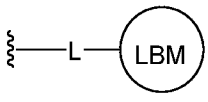


31 (sic)



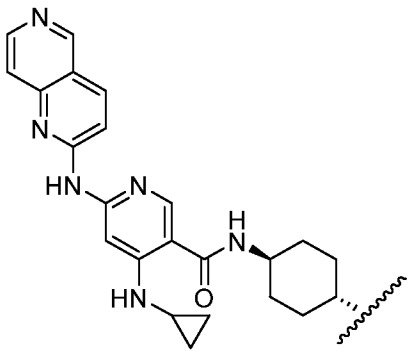
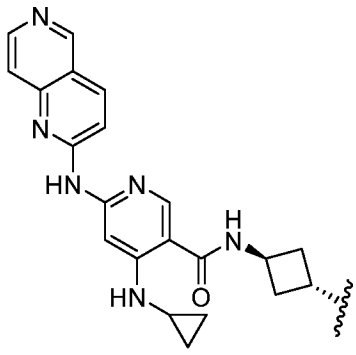
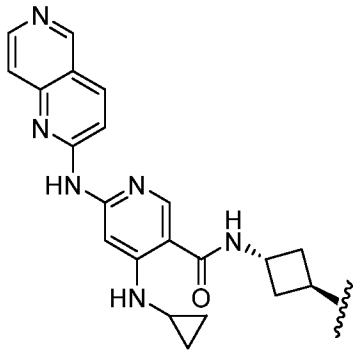
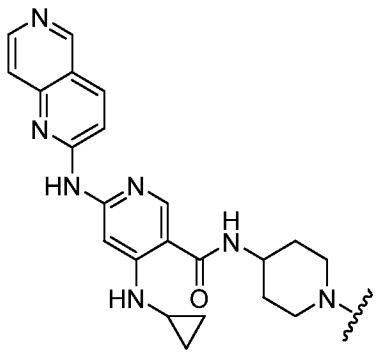
, и ,

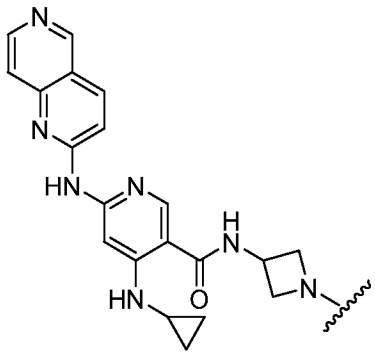
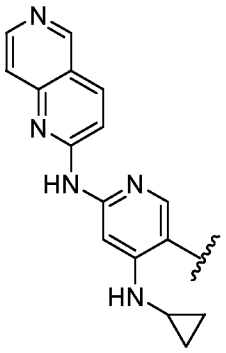
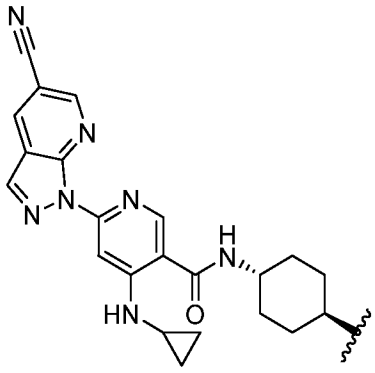
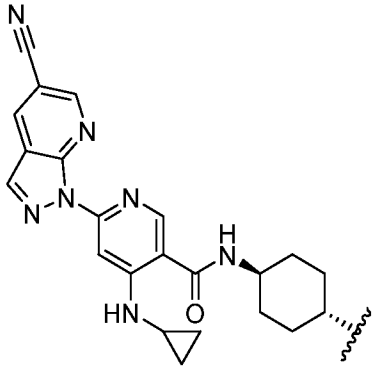
32 (sic)

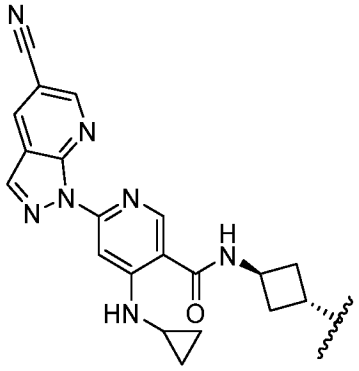


где присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

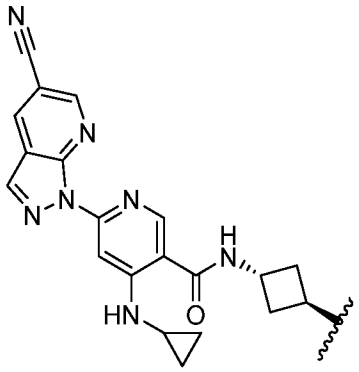
[00188] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой


. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет

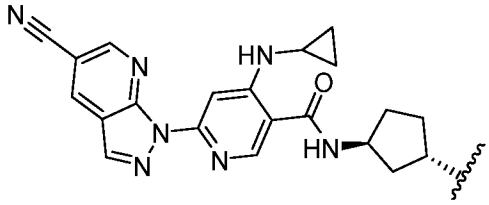
собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



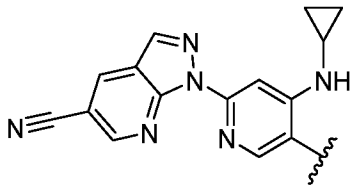
[00189] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



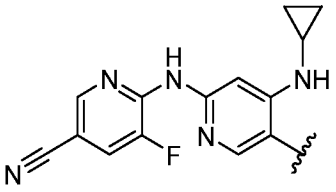
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



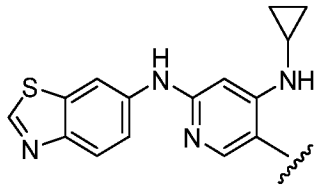
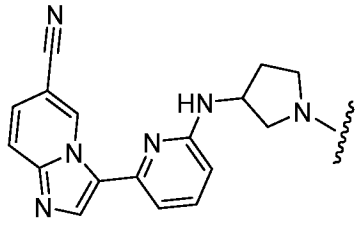
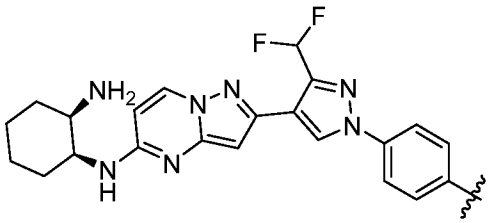
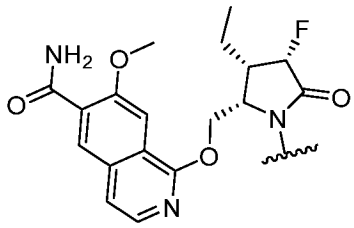
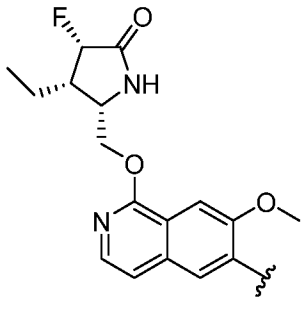
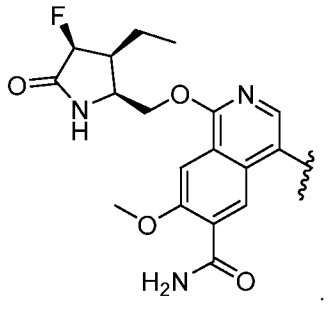
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



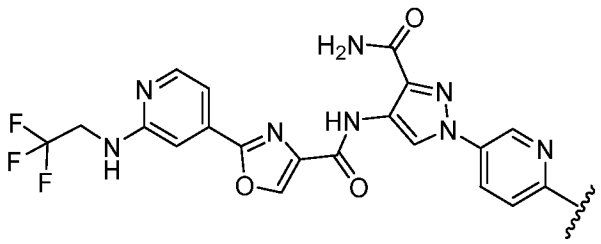
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



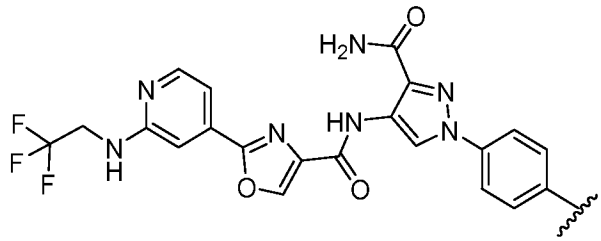
. В некоторых вариантах реализации IRAK

представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  .

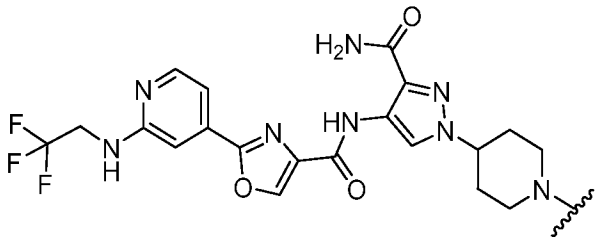
[00190] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



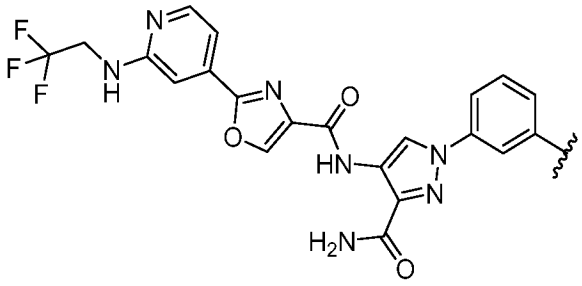
. В некоторых вариантах реализации IRAK



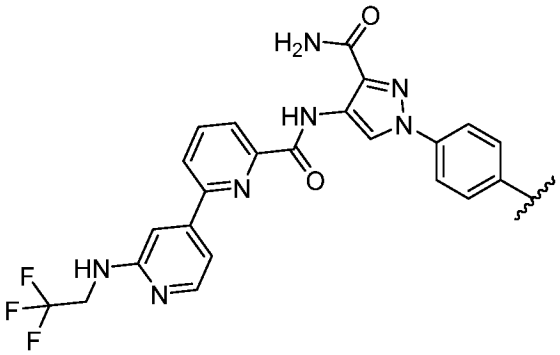
представляет собой . В некоторых вариантах



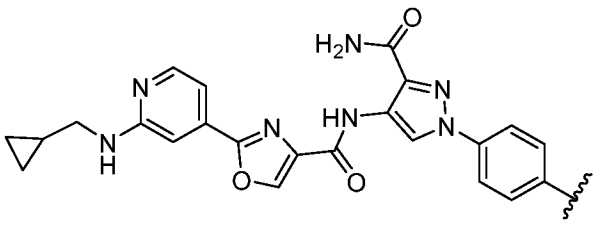
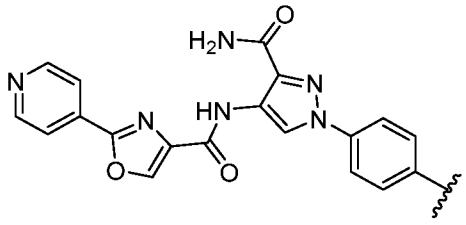
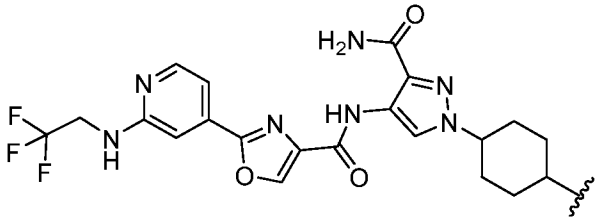
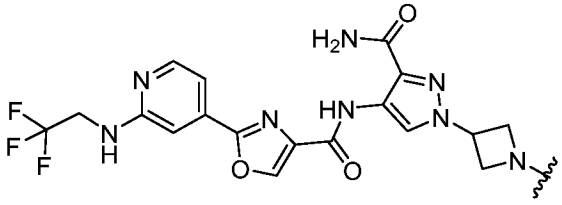
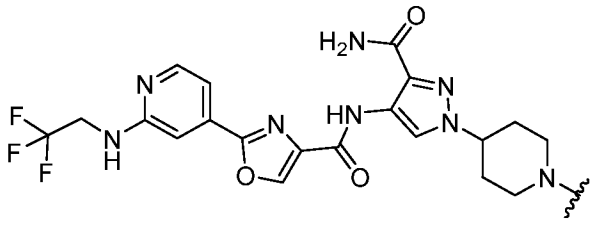
реализации IRAK представляет собой . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

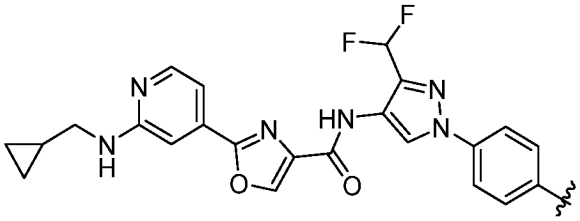


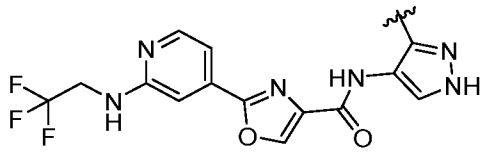
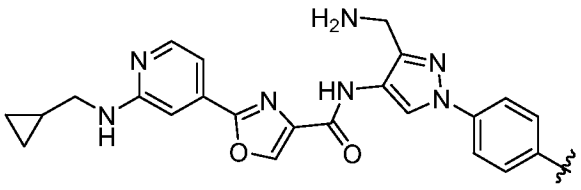
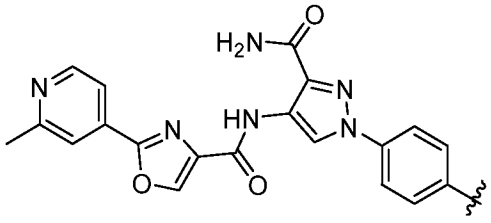
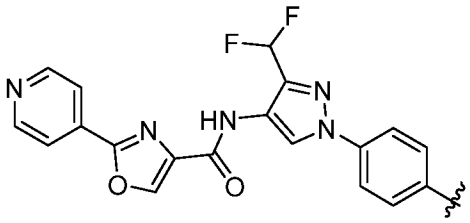
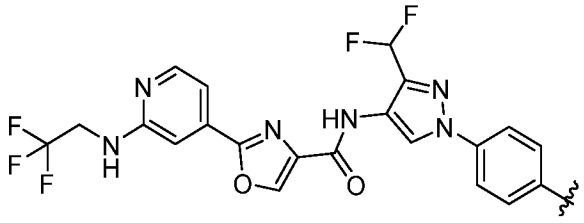
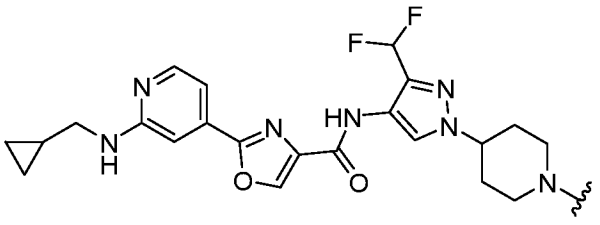
. В некоторых вариантах реализации IRAK



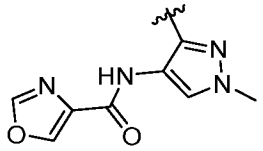
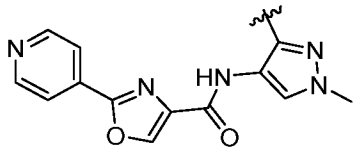
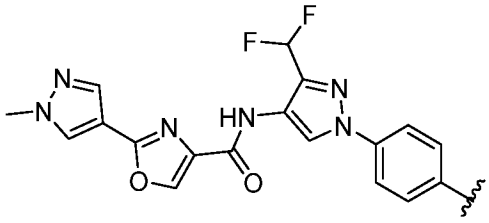
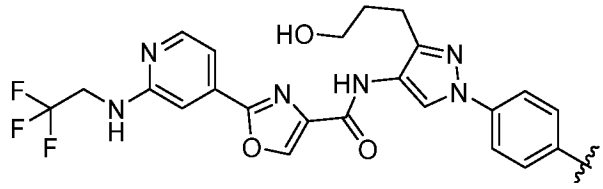
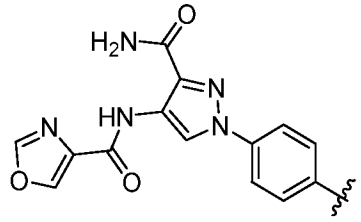
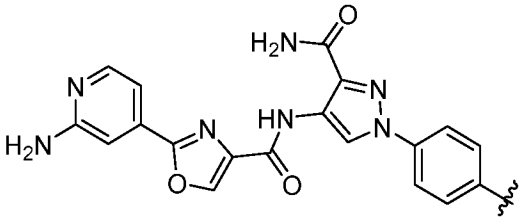
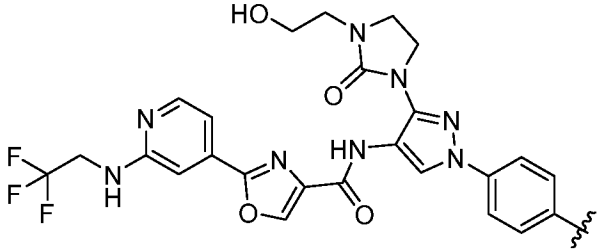
представляет собой . В некоторых вариантах

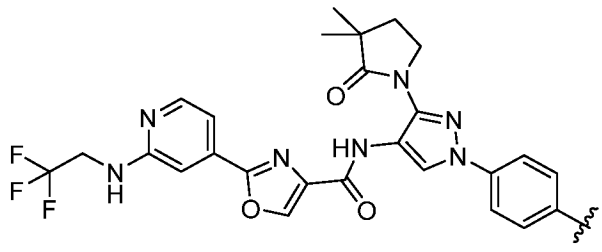
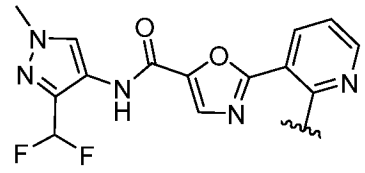
реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  .

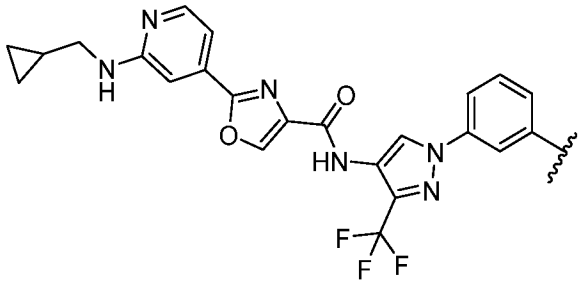
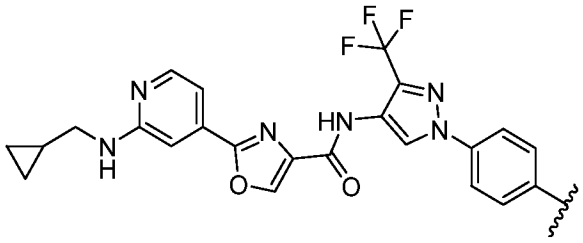
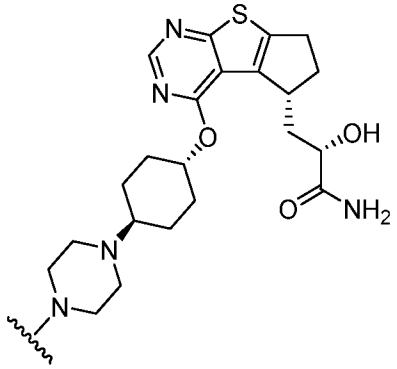
[00191] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK

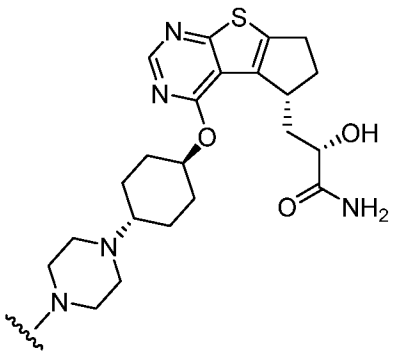
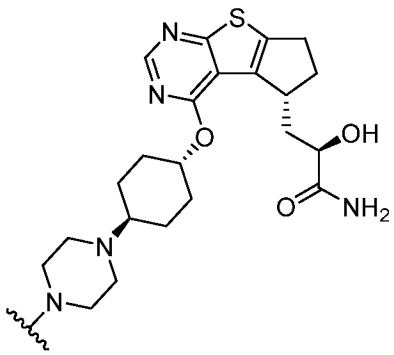
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  .

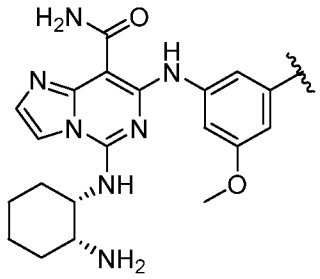
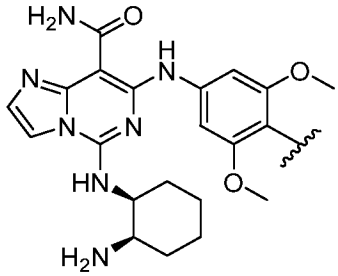
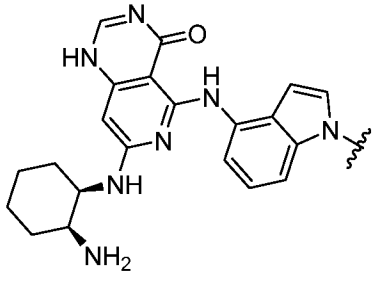
[00192] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

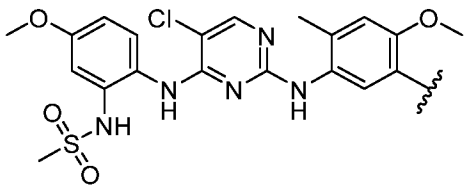
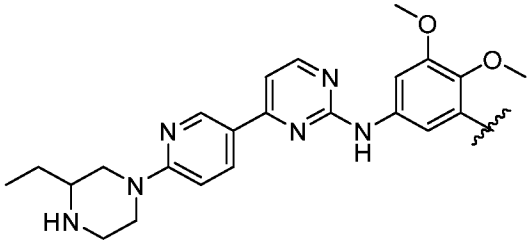
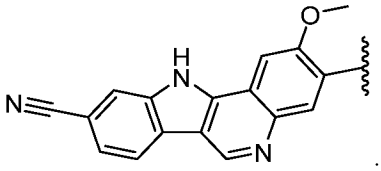

. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

. В некоторых вариантах реализации IRAK

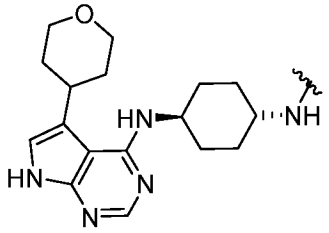
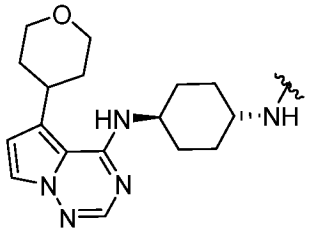
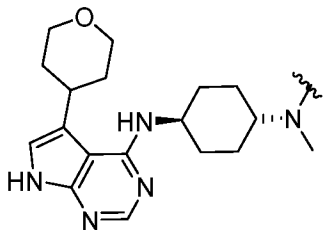
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  .

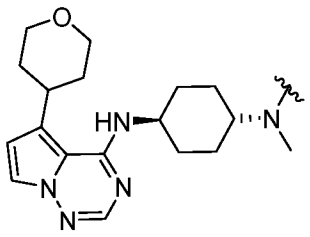
[00193] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых

вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  .

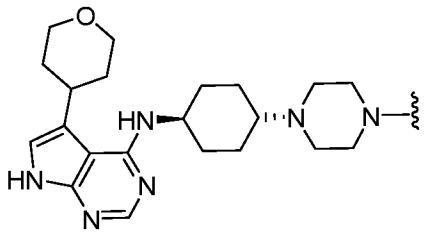
В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В

некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  .

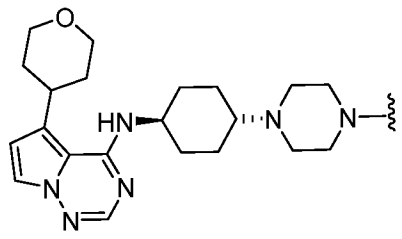
[00194] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



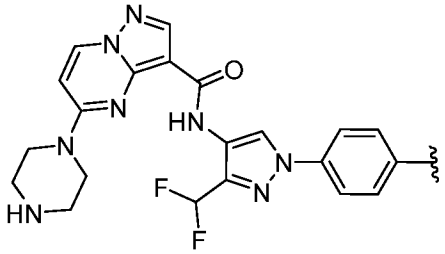
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



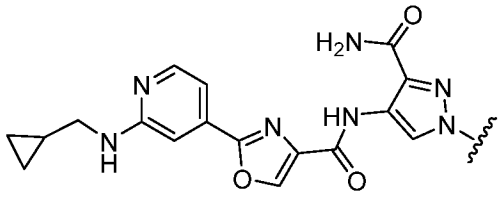
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



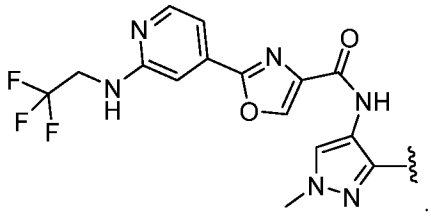
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



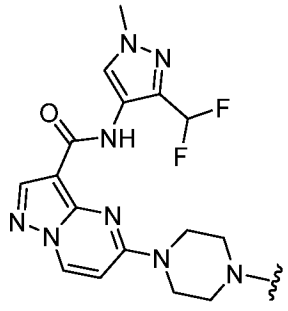
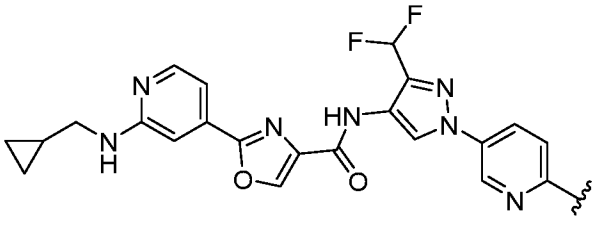
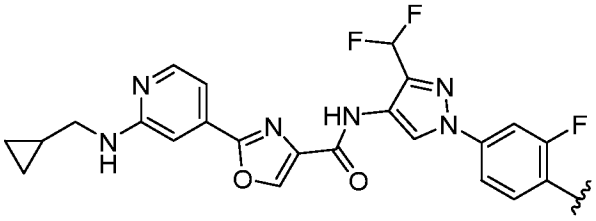
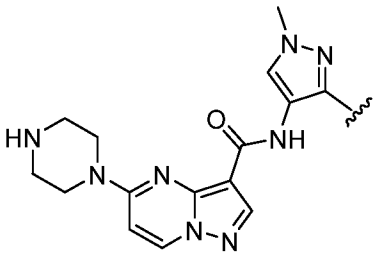
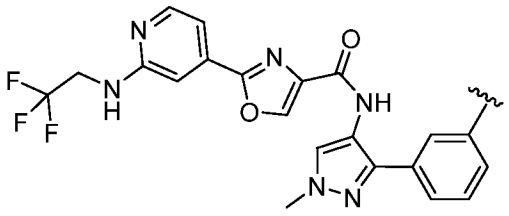
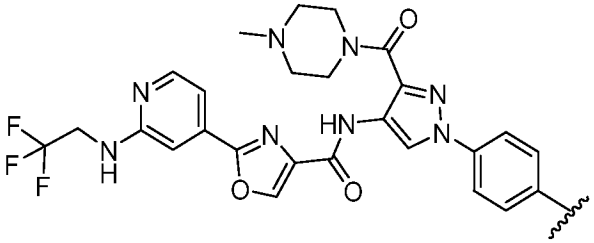
. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой

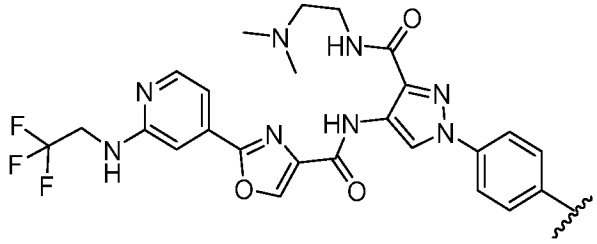
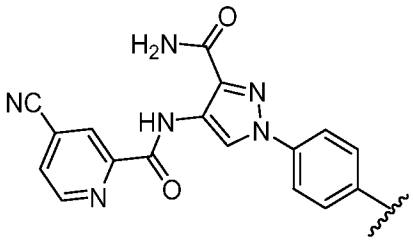
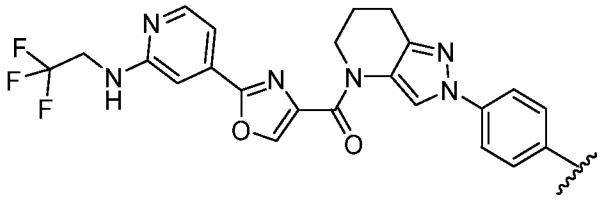
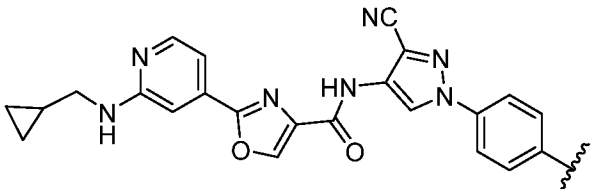
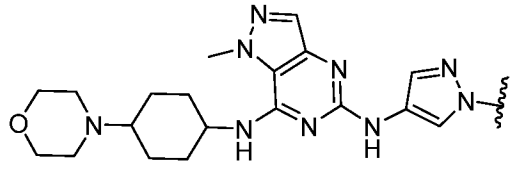
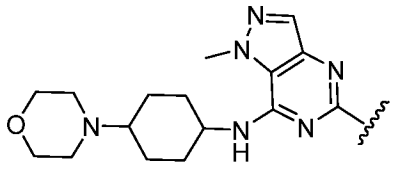
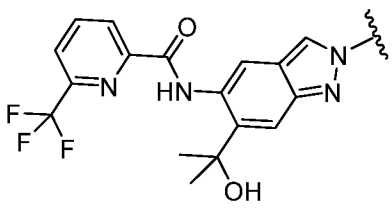


[00195] В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой



. В некоторых вариантах реализации IRAK представляет

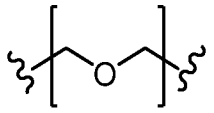
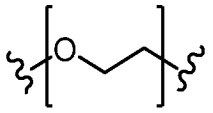
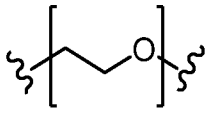
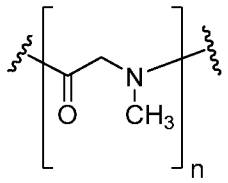
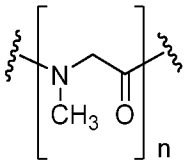
собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK

представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  . В некоторых вариантах реализации IRAK представляет собой  .

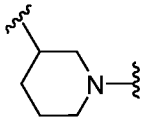
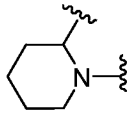
[00196] В некоторых вариантах реализации IRAK выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

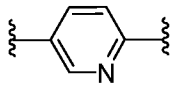
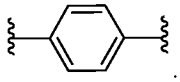
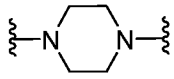
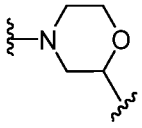
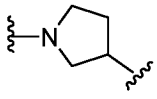
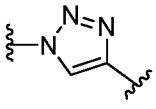
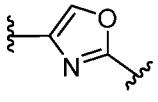
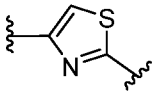
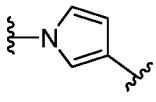
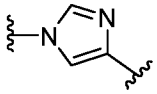
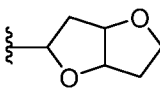
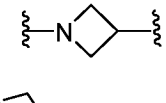
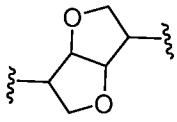
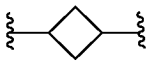
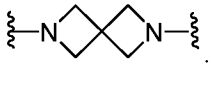
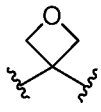
[00197] Как определено выше и описано в настоящем документе, L представляет собой бивалентный фрагмент, который соединяет IRAK с LBM.

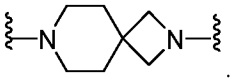
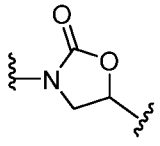
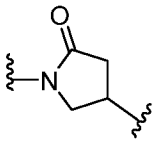
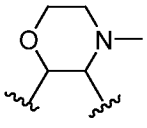
[00198] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентный фрагмент, который соединяет IRAK с LBM.

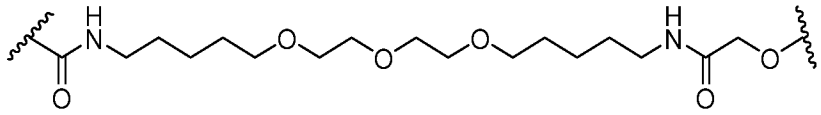
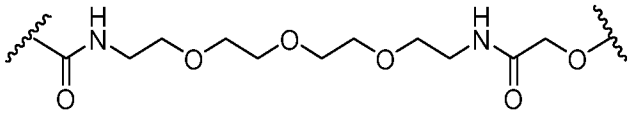
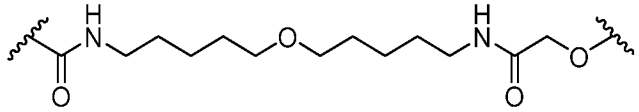
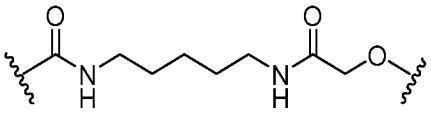
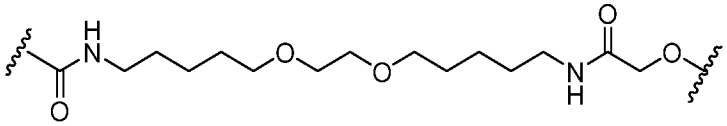
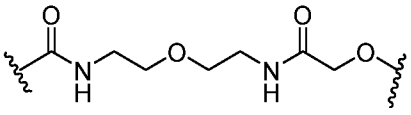
[00199] В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  или  , где каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

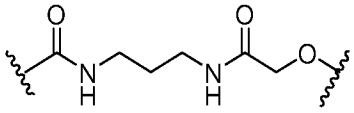
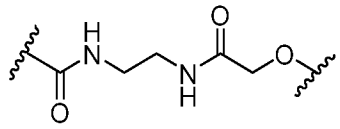
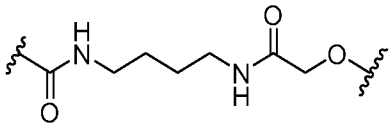
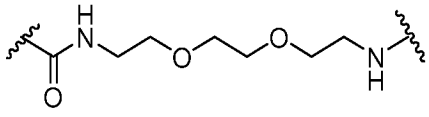
[00200] В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный бивалентный фениленил. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 8-10-членный бициклический ариленил. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный спирокарбоциклиленил. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный спирогетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенный 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

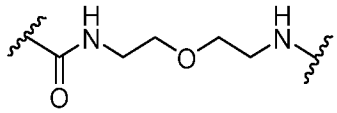
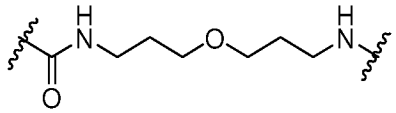
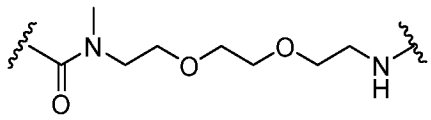
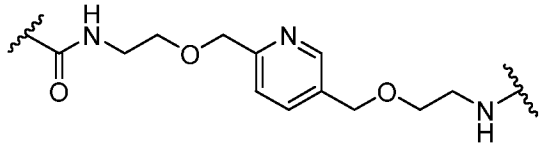
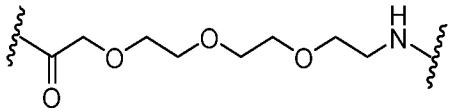
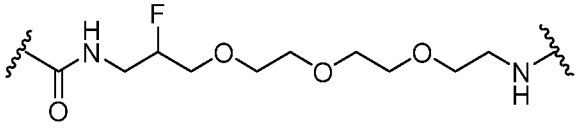
[00201] В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых

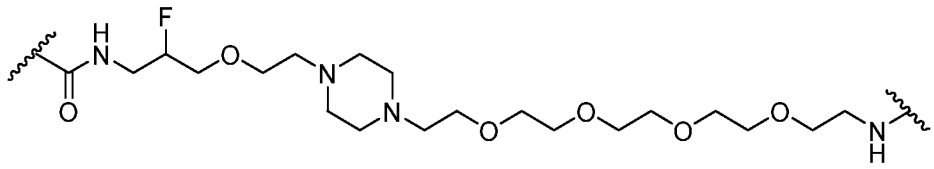
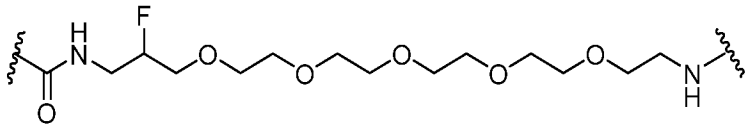
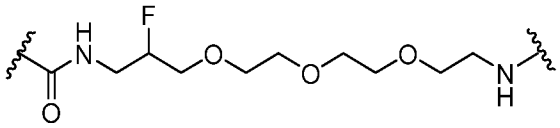
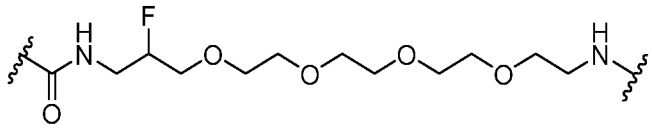
вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах

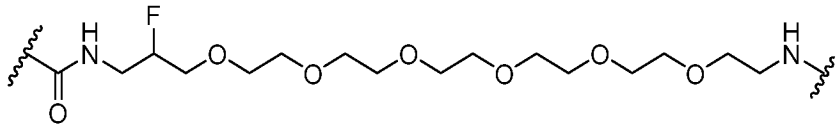
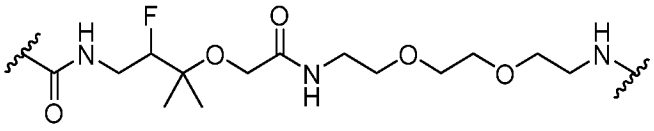
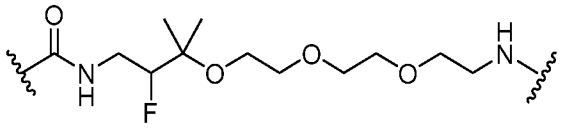
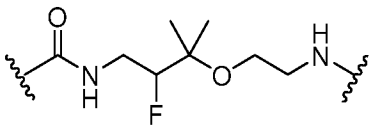
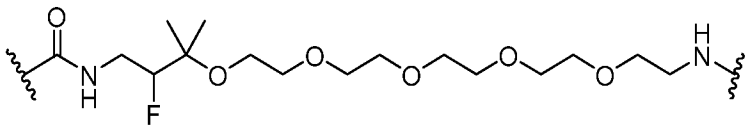
реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  . В некоторых вариантах реализации –Cy– представляет собой  .

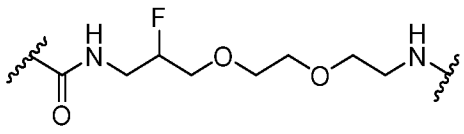
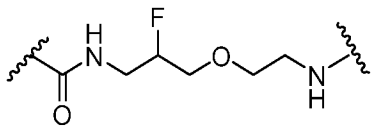
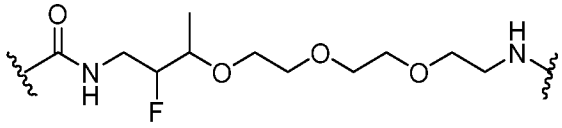
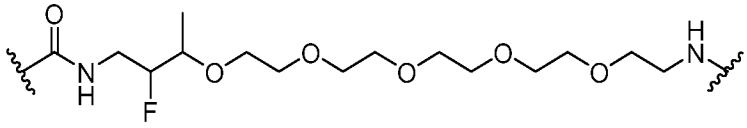
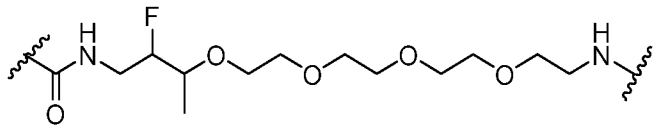
[00202] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализациин, L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых

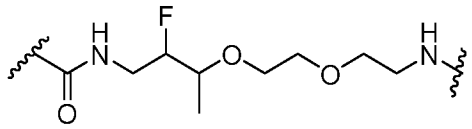
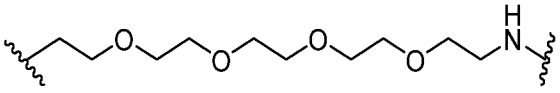
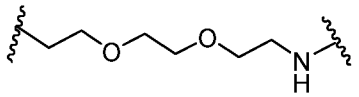
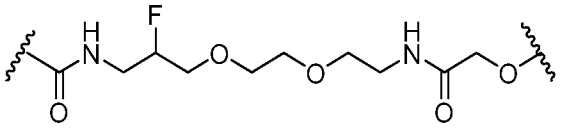
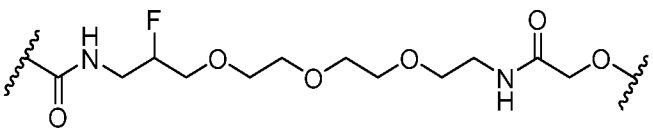
вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

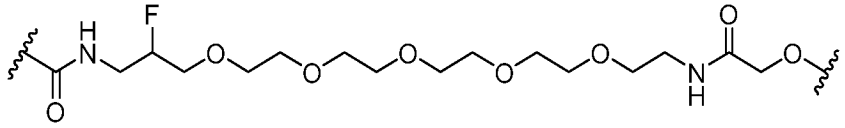
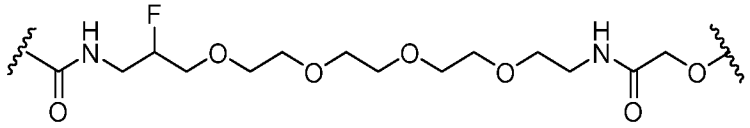
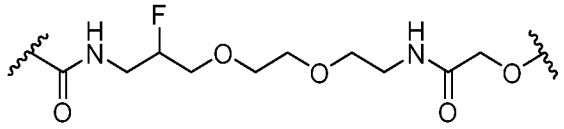
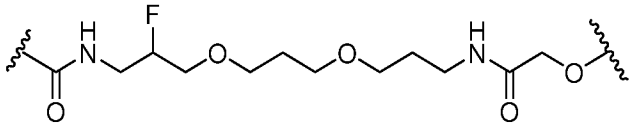
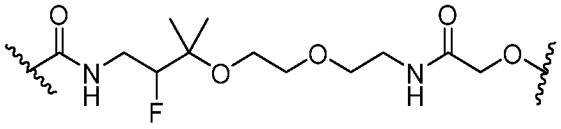
[00203] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

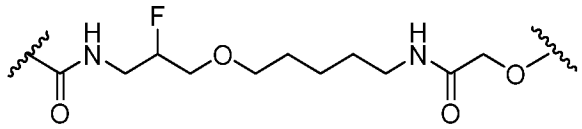
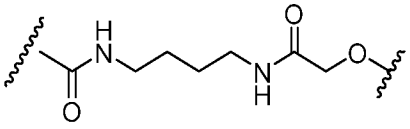
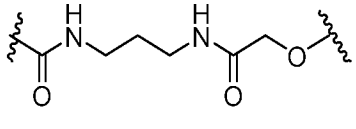
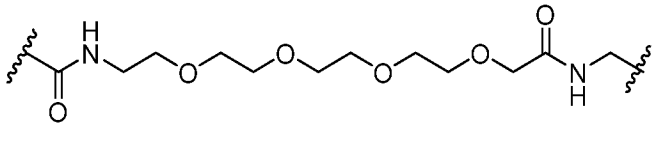

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

.

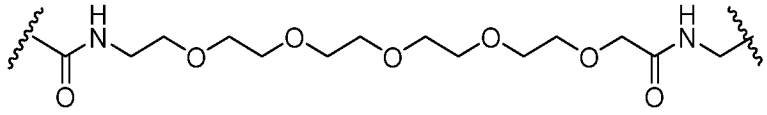
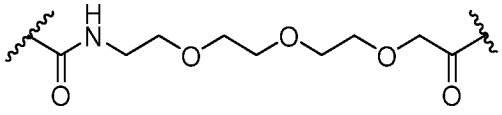
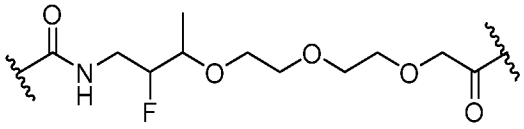
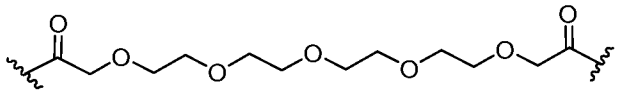
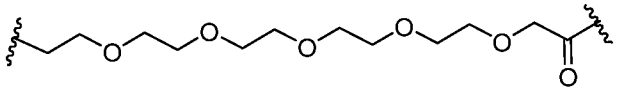
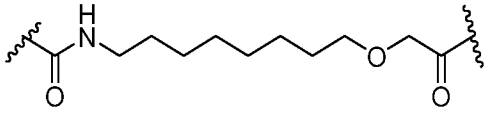
[00204] В некоторых вариантах реализации L представляет собой

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

. В некоторых

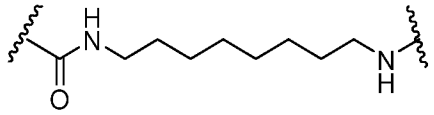
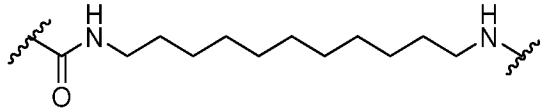
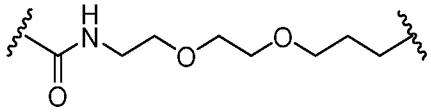
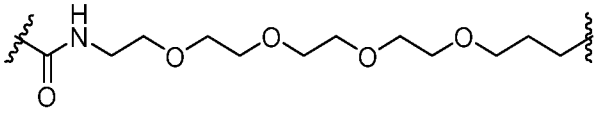
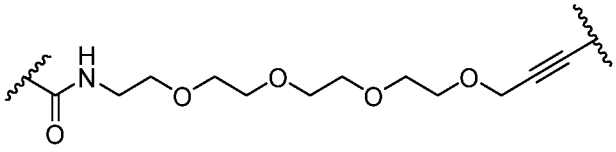
вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

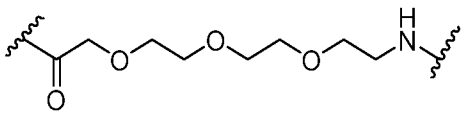
[00205] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В

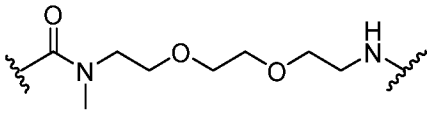
некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

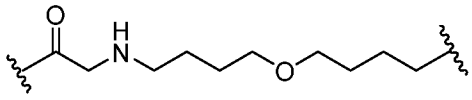
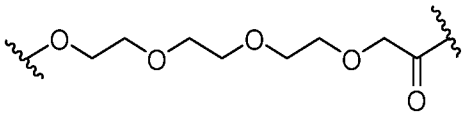
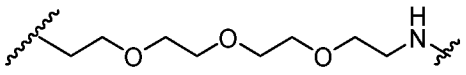
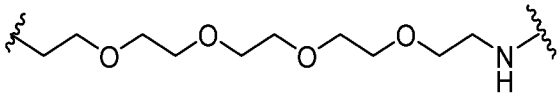
[00206] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

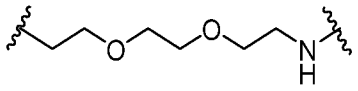
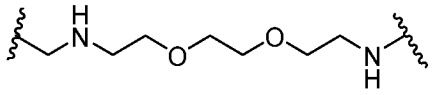
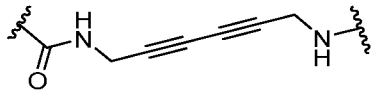
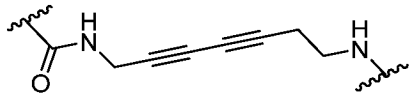
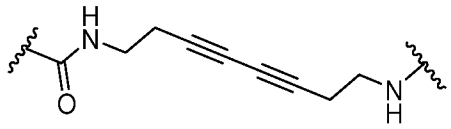
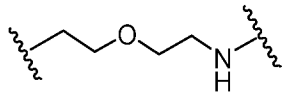

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
.

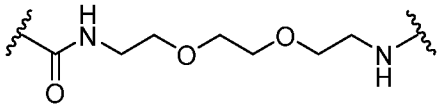
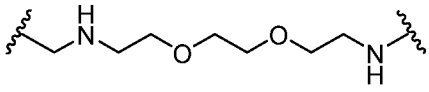
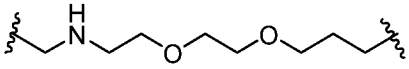
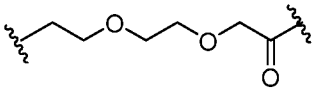
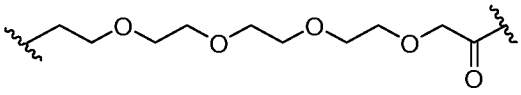
[00207] В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В

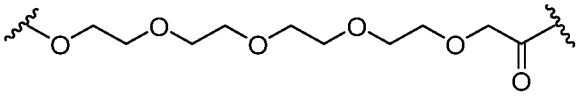
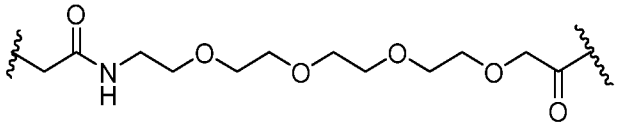
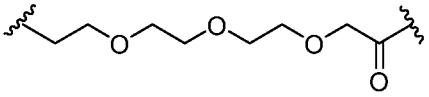
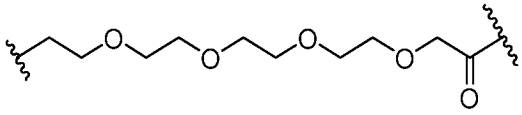
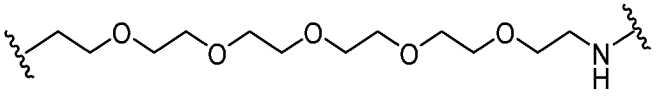
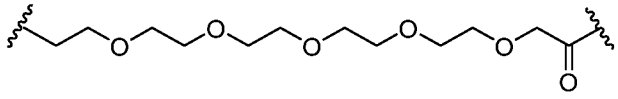
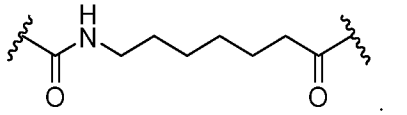
некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

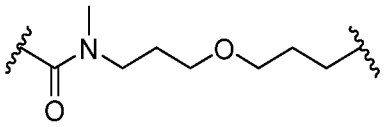
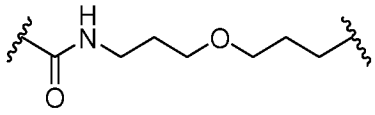
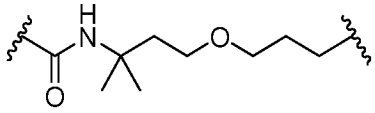
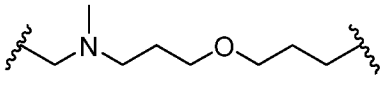
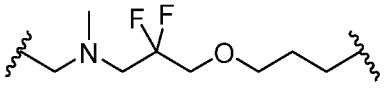
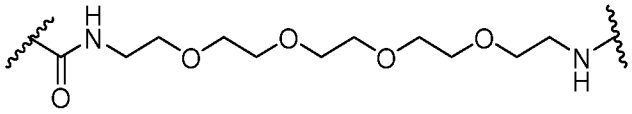
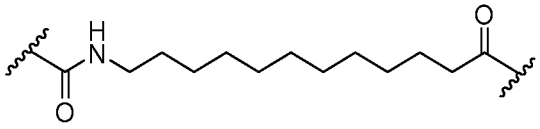
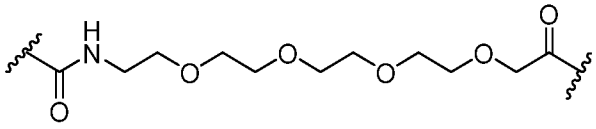
В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

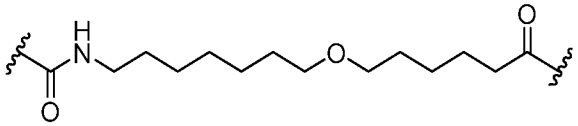
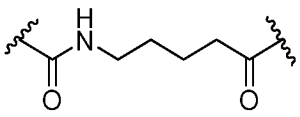
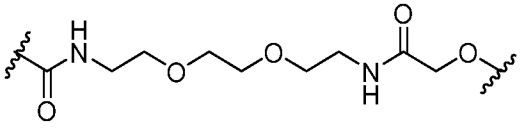
В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

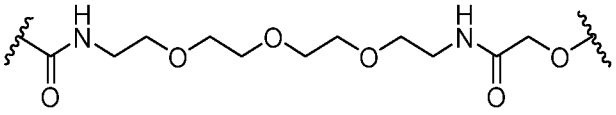
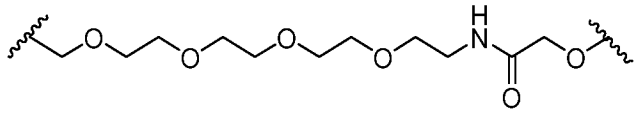
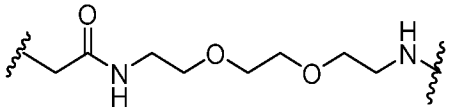
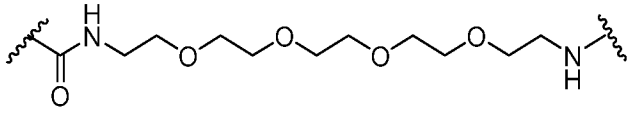
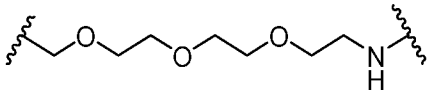
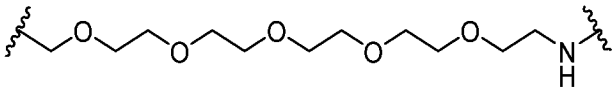
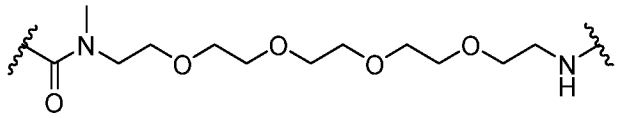
[00208] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

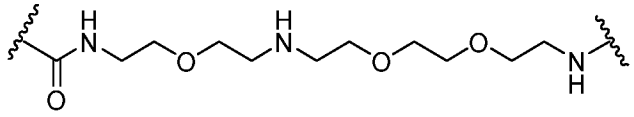
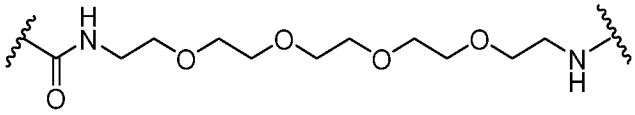
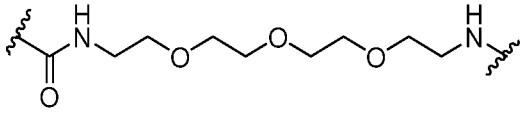
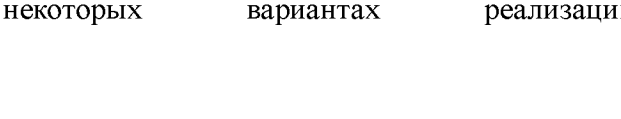
 . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

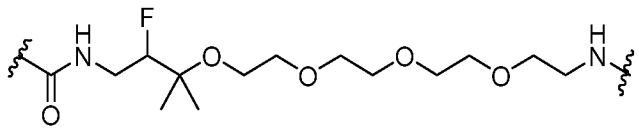
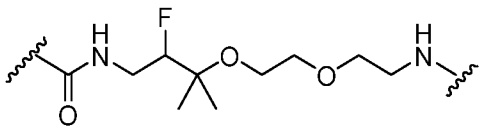
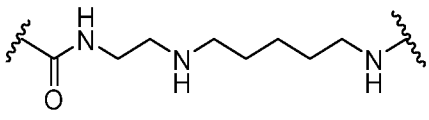
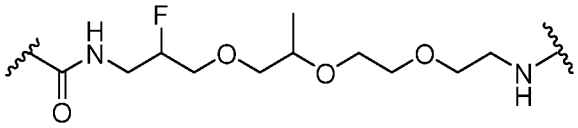
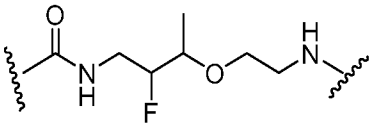
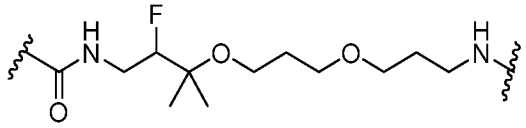
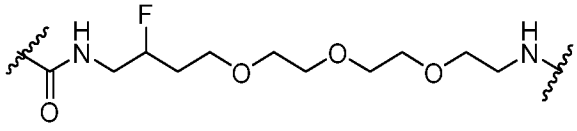
[00209] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

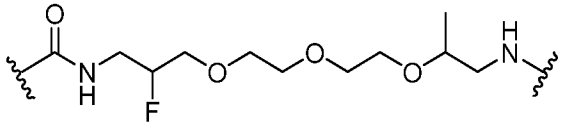
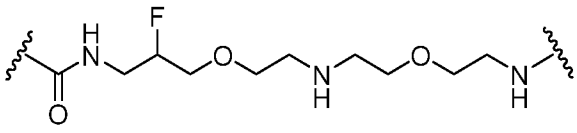
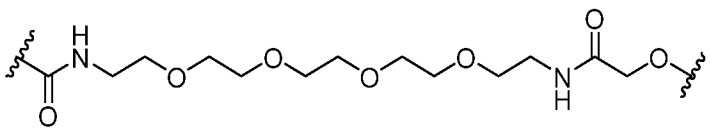
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

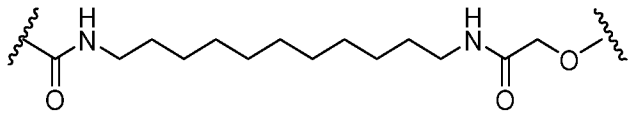
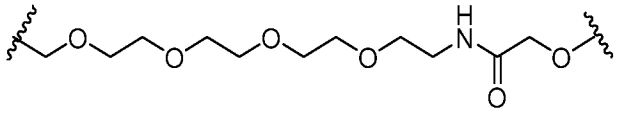
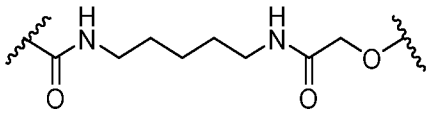
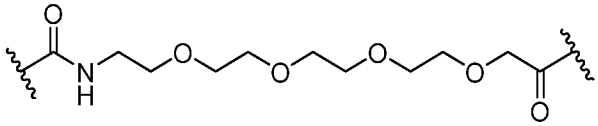
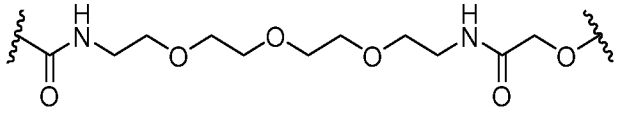
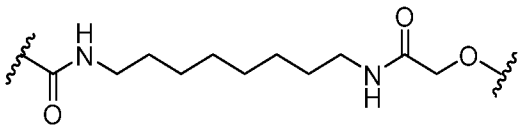
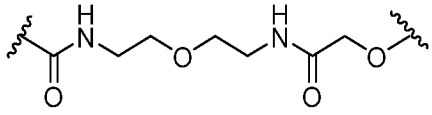
[00210] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

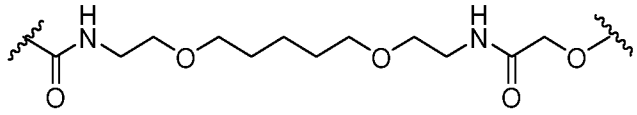
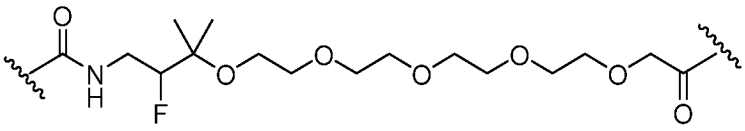
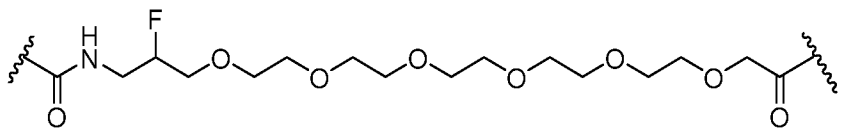
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

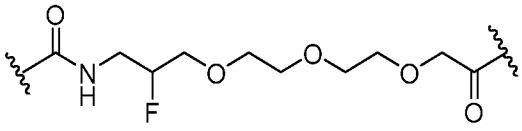
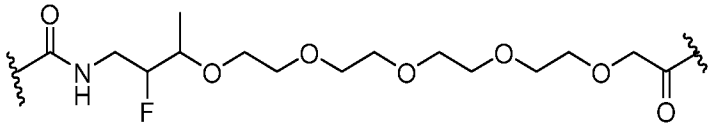
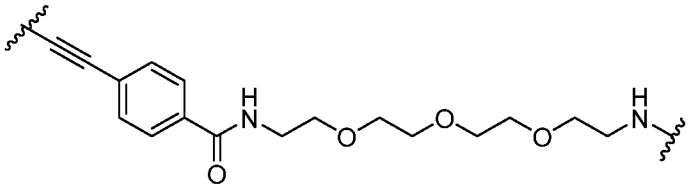
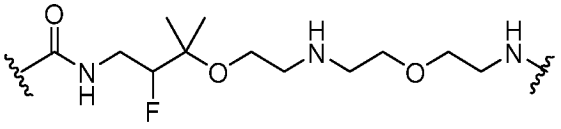
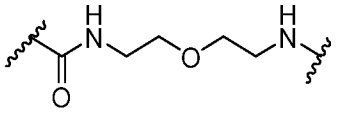
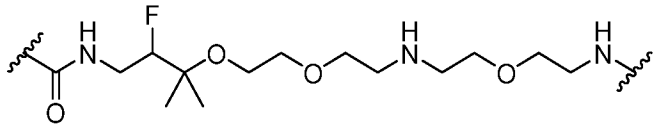
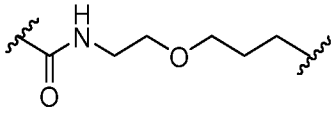
[00211] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

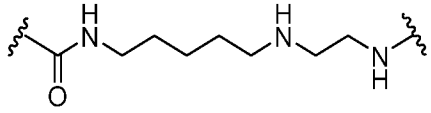
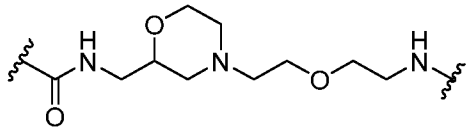

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
.

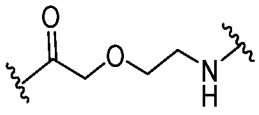
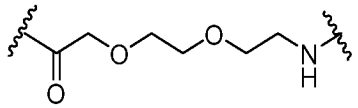
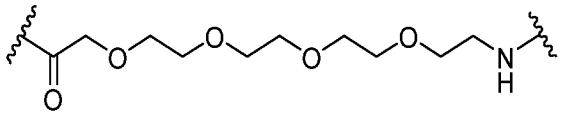
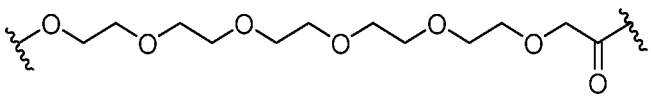
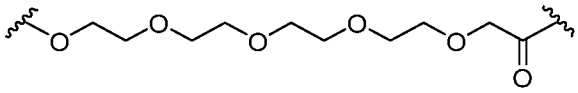
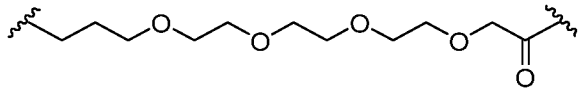
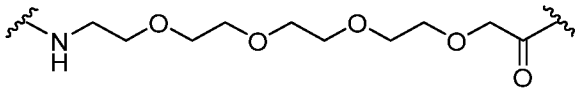
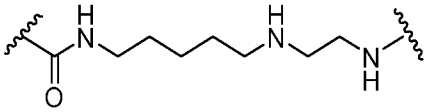
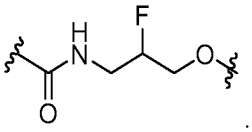
[00212] В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В

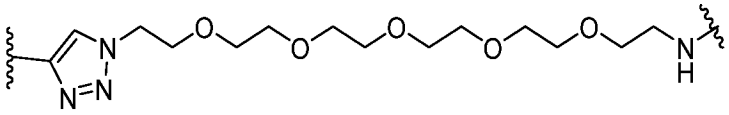
некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

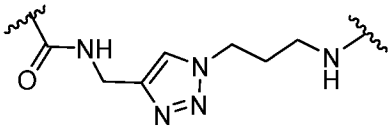
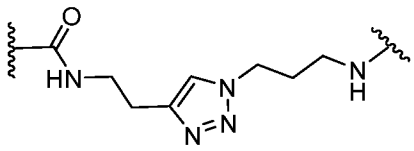
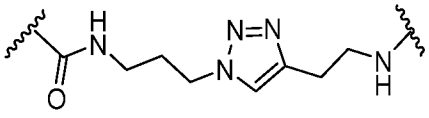
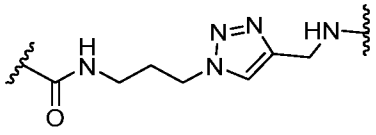
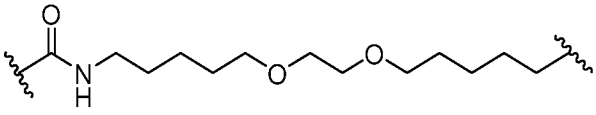
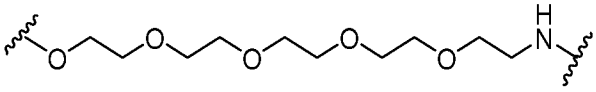
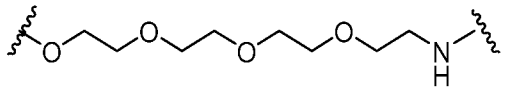
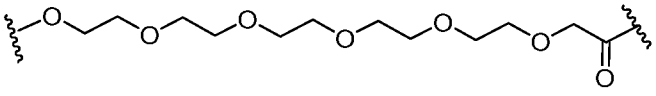
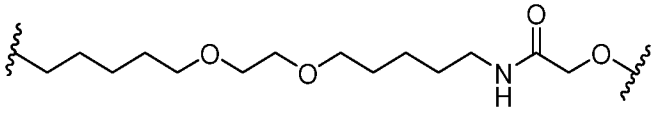
[00213] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

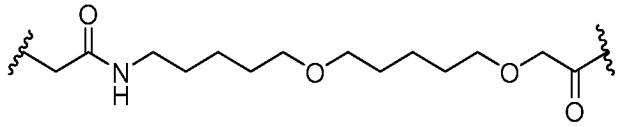
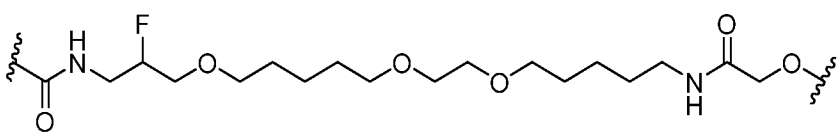
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

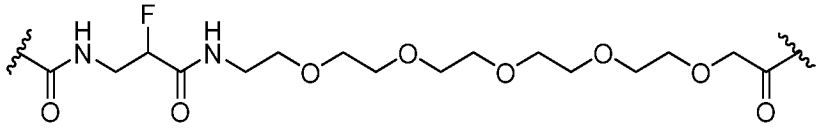
[00214] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет

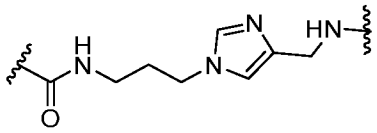
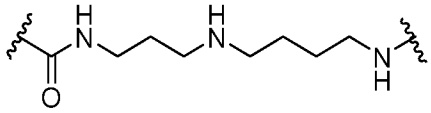
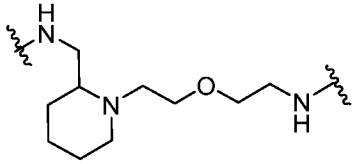
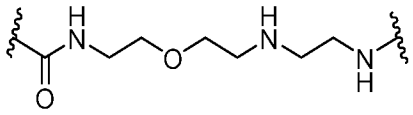
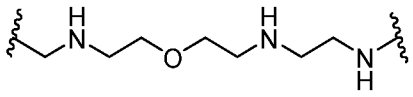
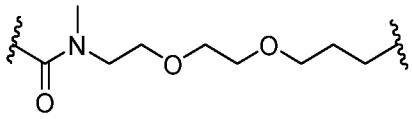
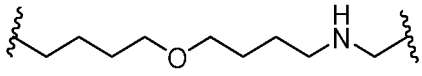
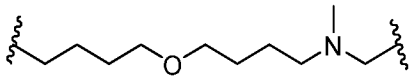
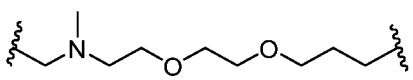
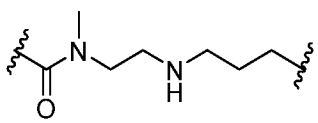
собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

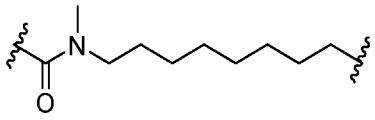
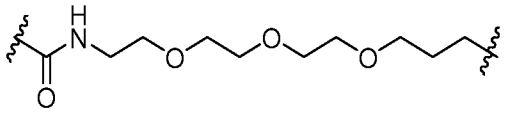
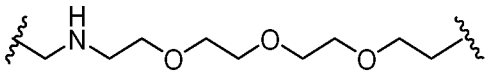
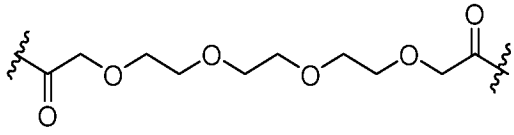
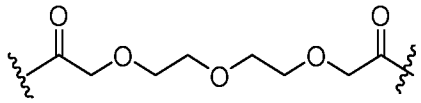
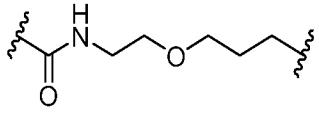
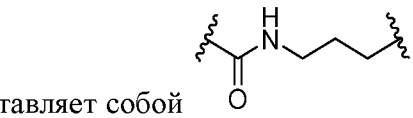
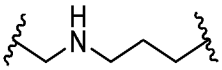
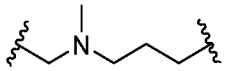
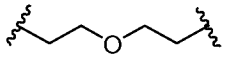
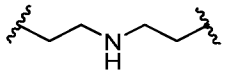
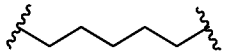
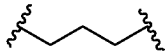
[00215] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации

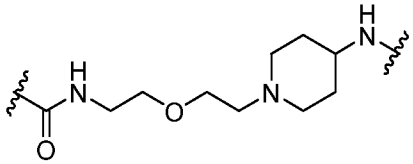
L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

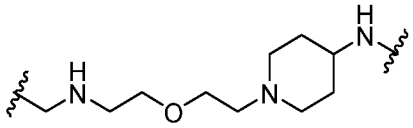
[00216] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В

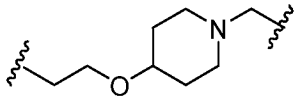
некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

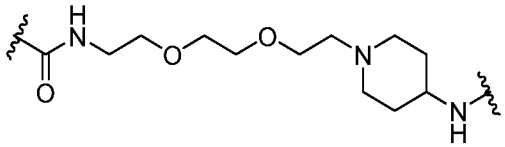
[00217] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

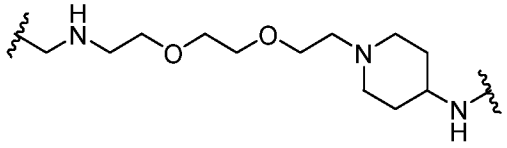

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

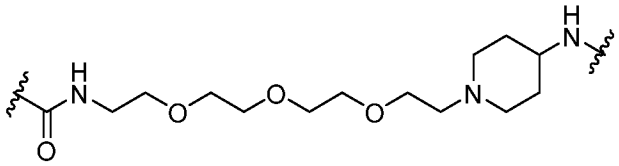
[00218] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

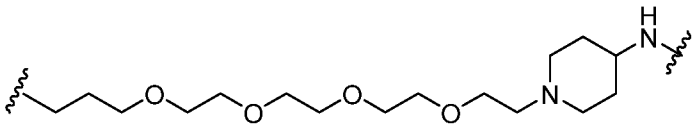

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

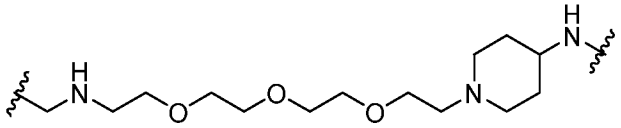

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой


. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

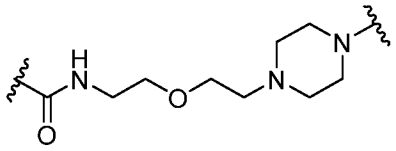

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

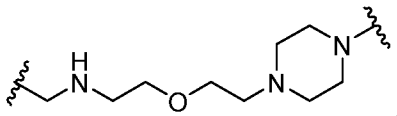

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

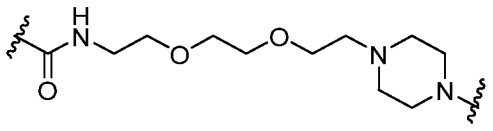
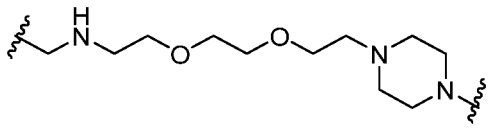
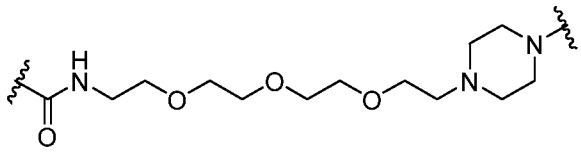
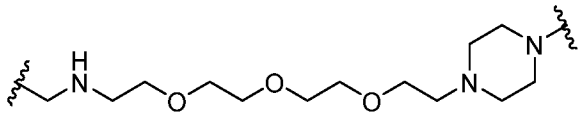

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

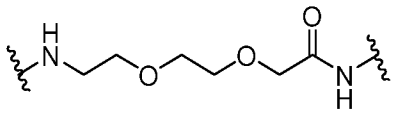
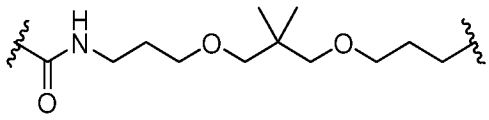
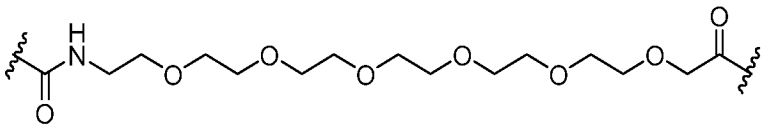
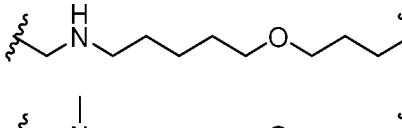
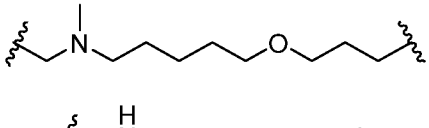
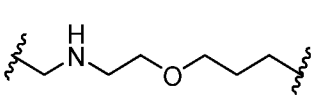
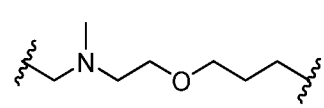
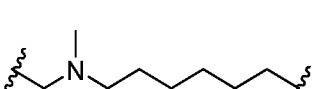

.

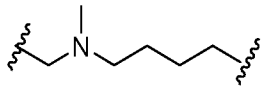
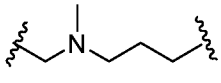
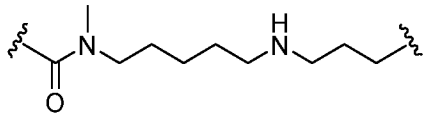
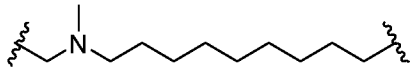
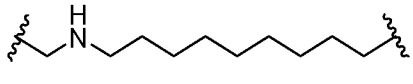
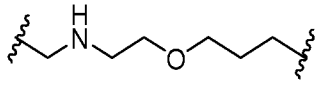
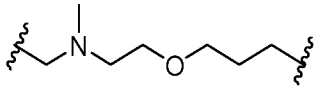
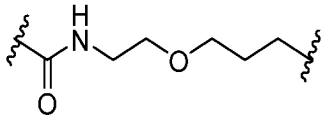
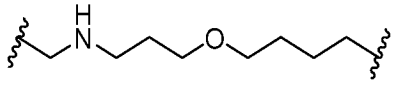
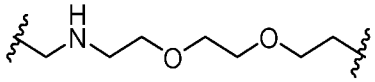
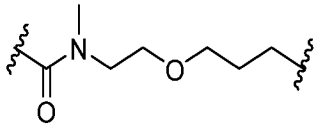
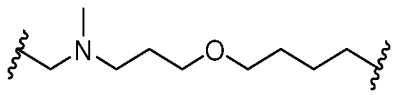
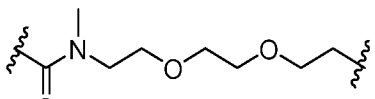
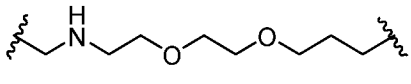
[00219] В некоторых вариантах реализации L представляет собой

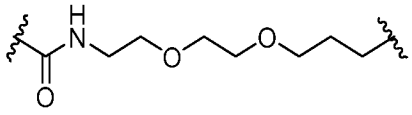
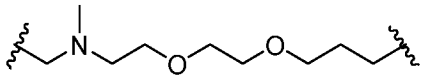
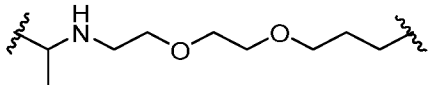
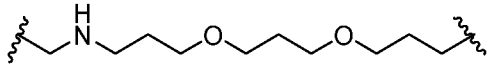
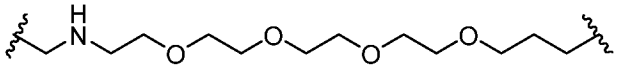
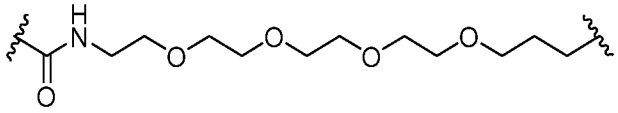
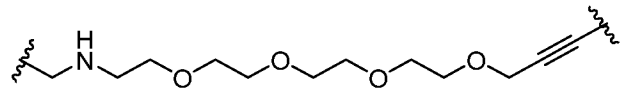
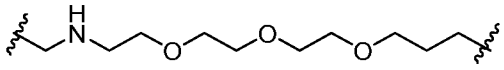
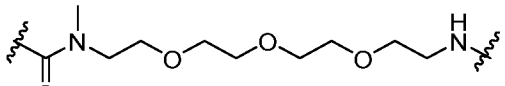
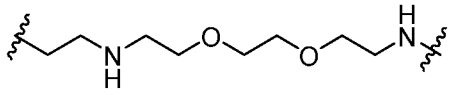

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

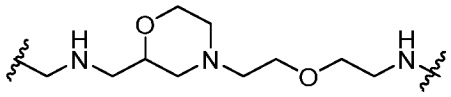
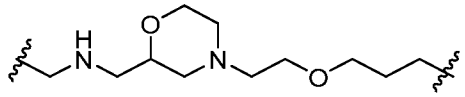
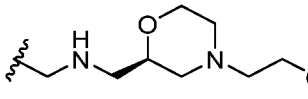

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

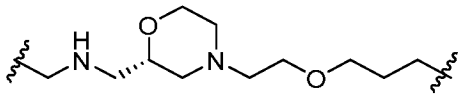
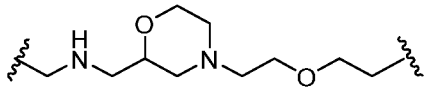
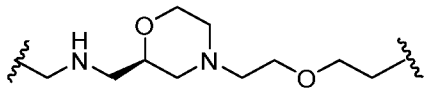
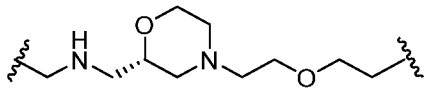
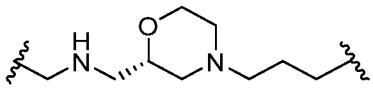
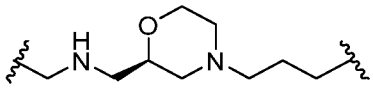
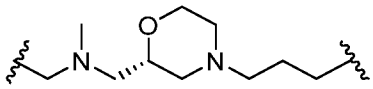
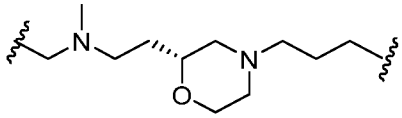
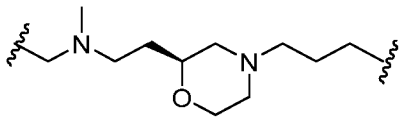
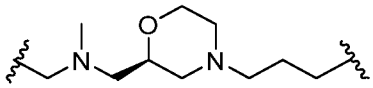
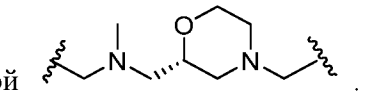
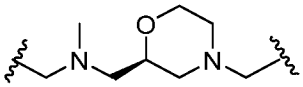
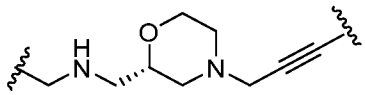
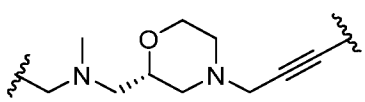
 . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

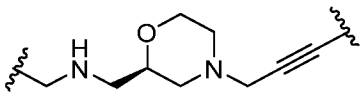
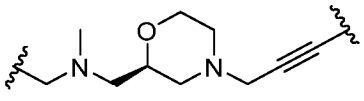
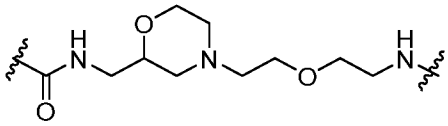
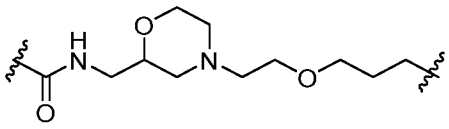
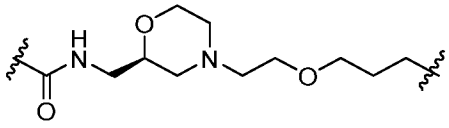
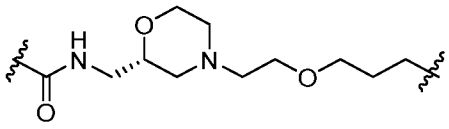
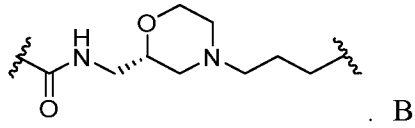
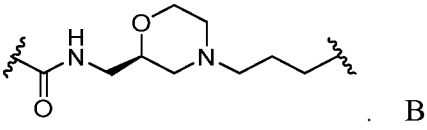
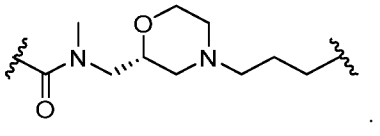
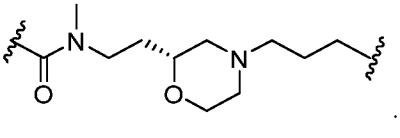
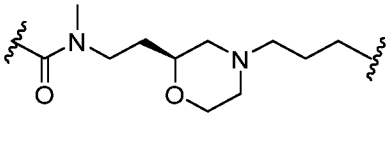
[00220] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

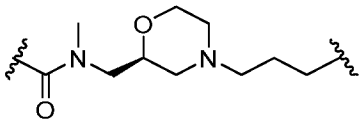
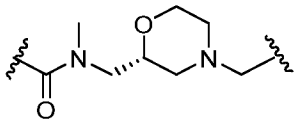
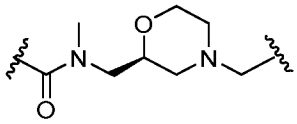
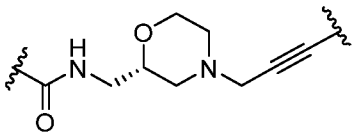
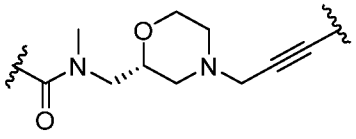
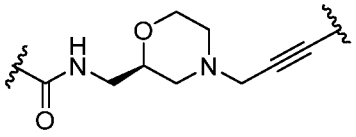
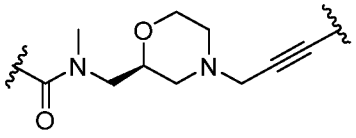
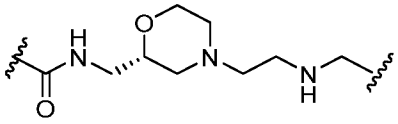
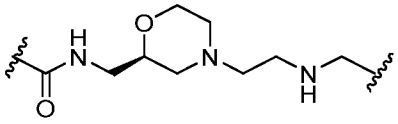
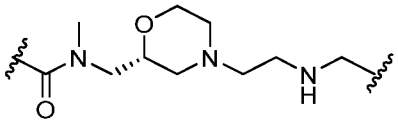
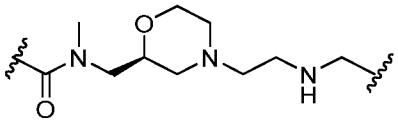
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

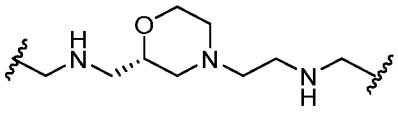
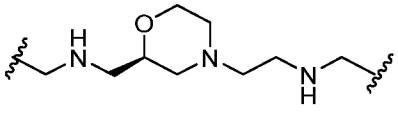
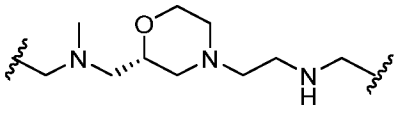
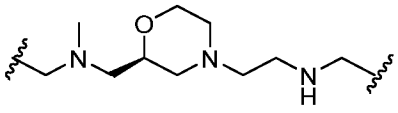
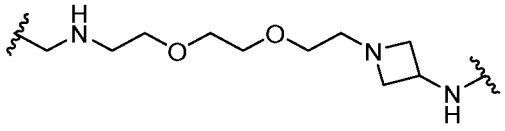
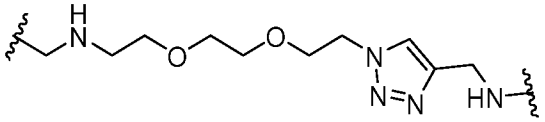
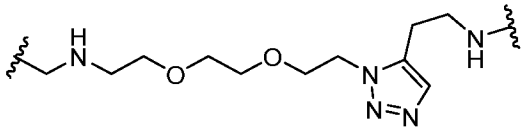
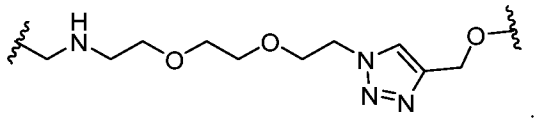
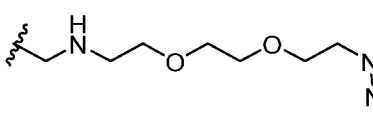
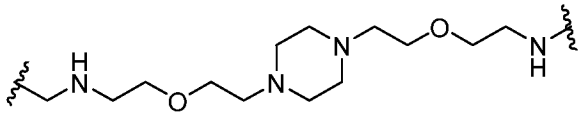
 . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

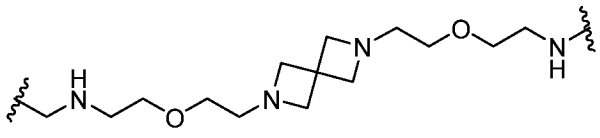
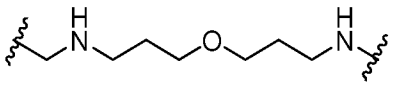
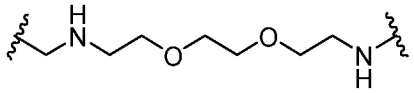
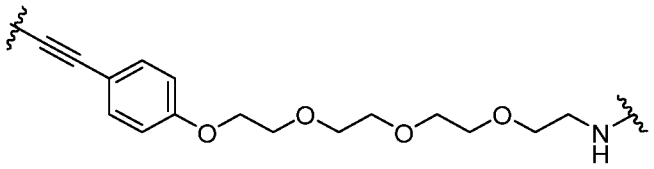
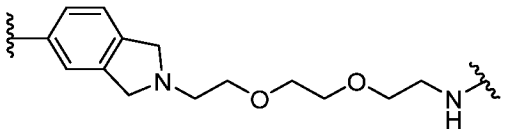
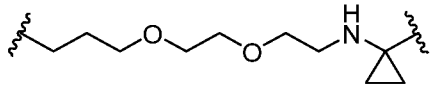
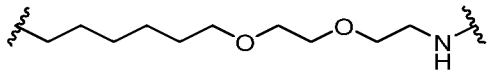
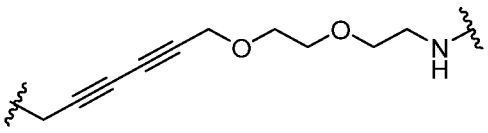
[00221] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации

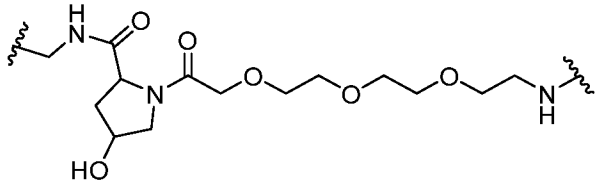
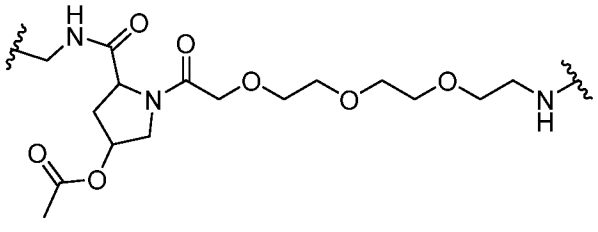
L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

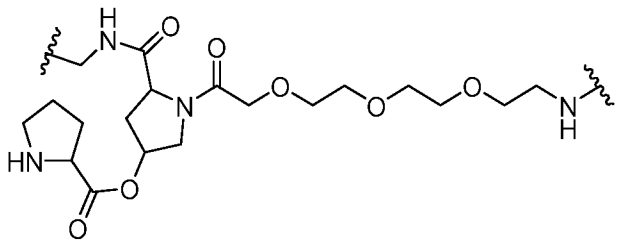
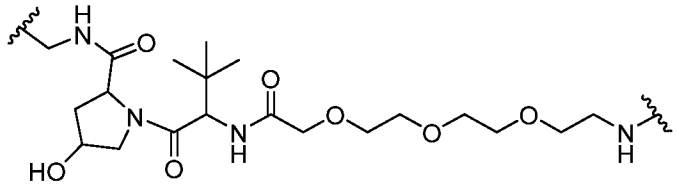
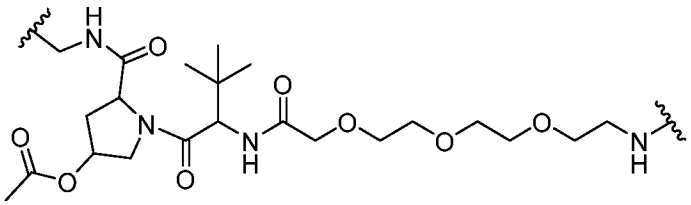
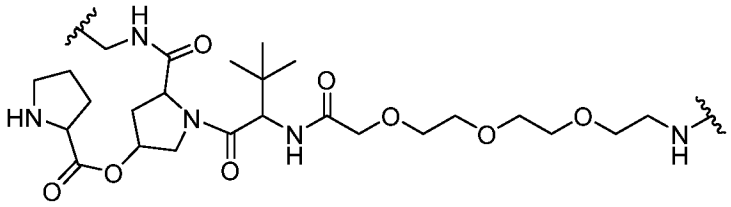
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой . В некоторых вариантах реализации L представляет собой . В

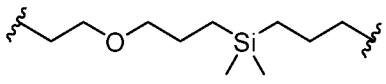
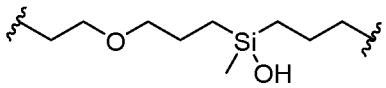
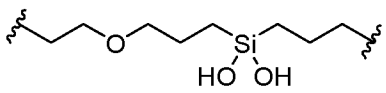
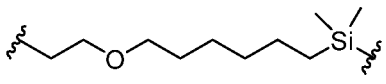
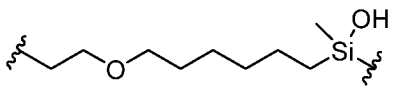
некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В

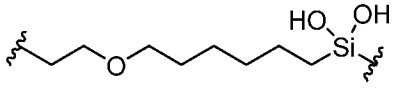
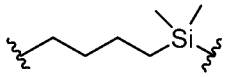
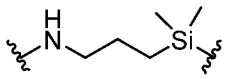
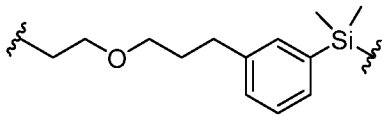
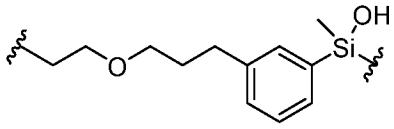
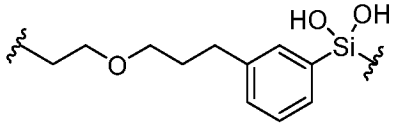
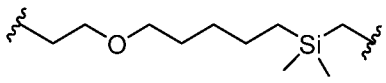
некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L

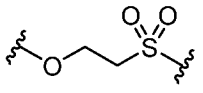
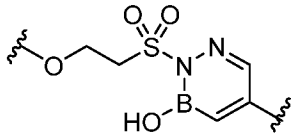
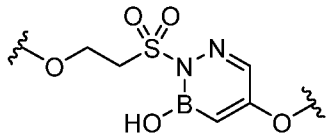
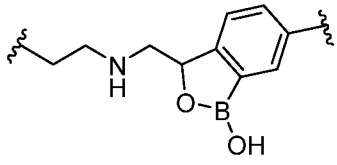
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

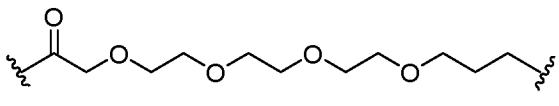
[00222] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

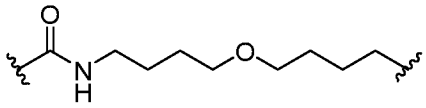
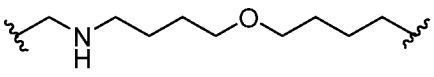
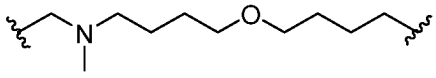
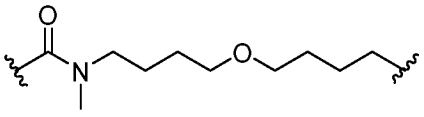
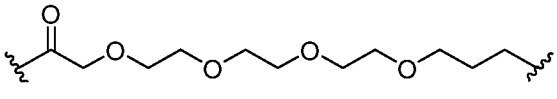
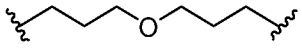
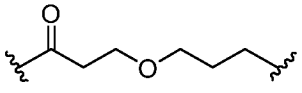
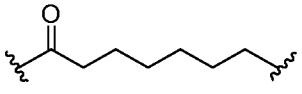
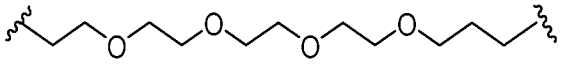
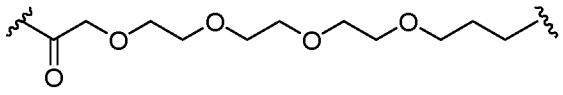
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

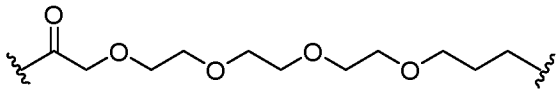
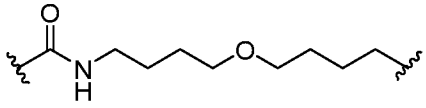
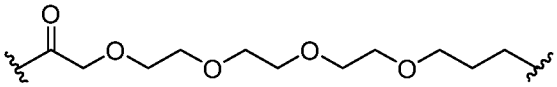
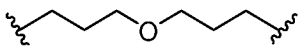
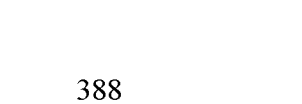
[00223] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

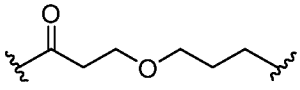
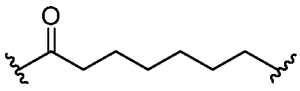
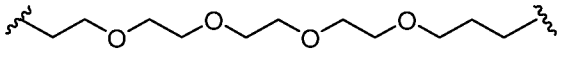
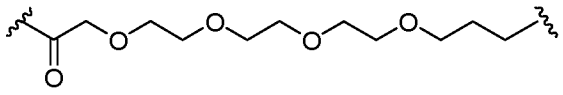

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
.

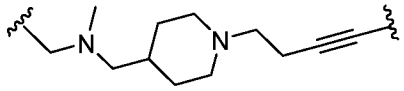
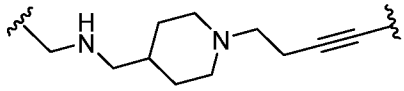
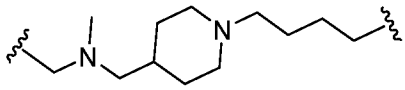
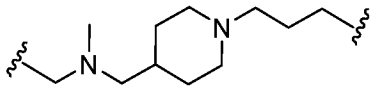
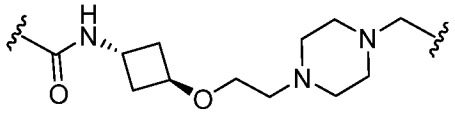
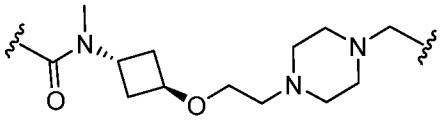
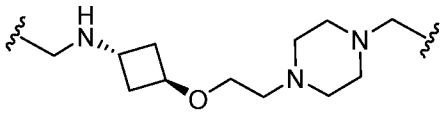
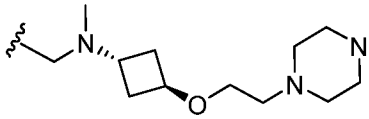
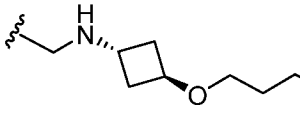
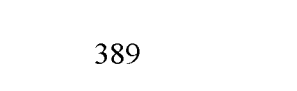
[00224] В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
.

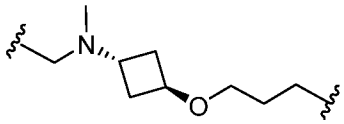
[00225] В некоторых вариантах реализации L представляет собой 
. В некоторых вариантах реализации L

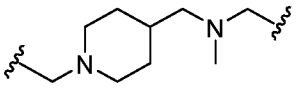
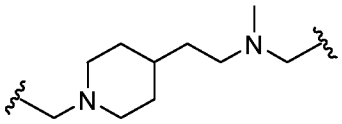
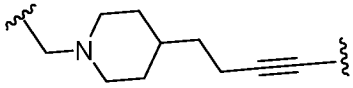
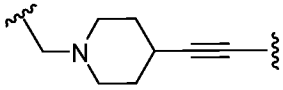
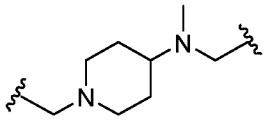
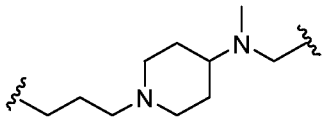
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

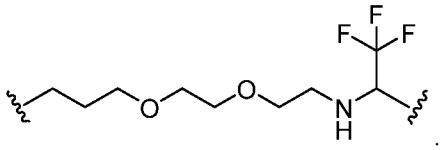
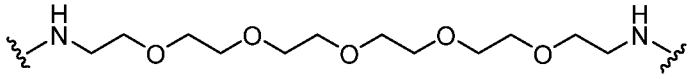
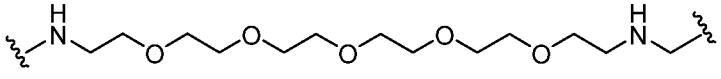
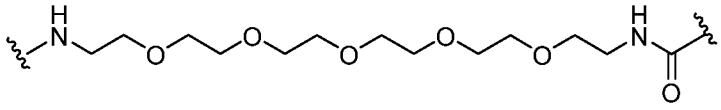
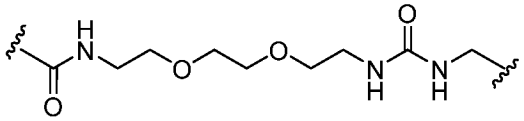
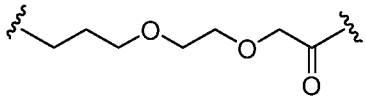
[00226] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

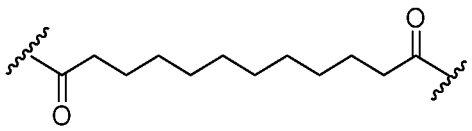
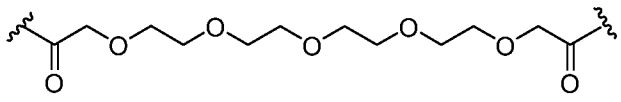
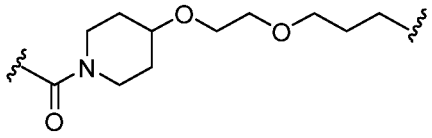
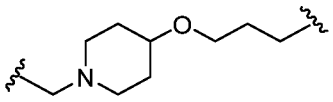
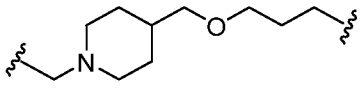
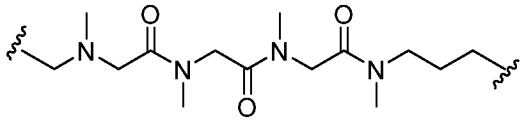
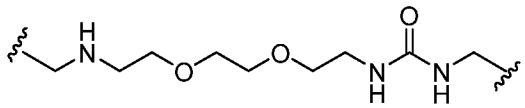
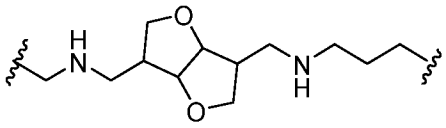
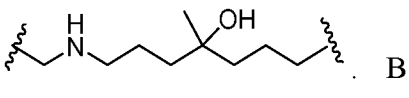
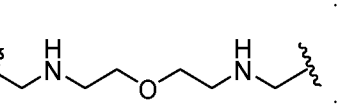
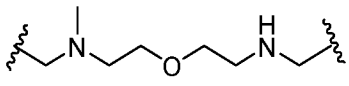
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

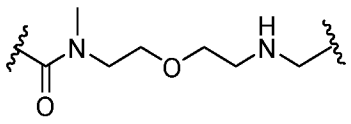
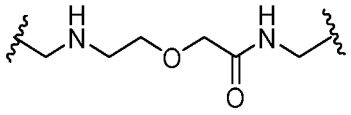
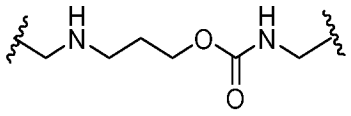
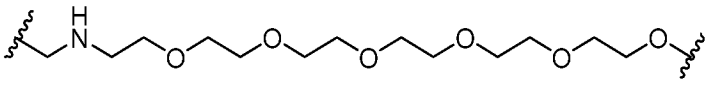
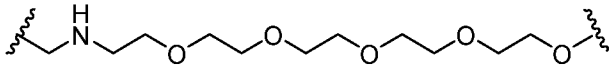
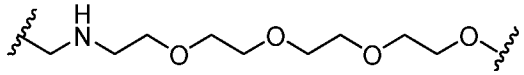
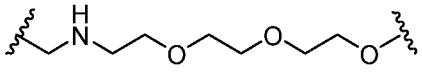
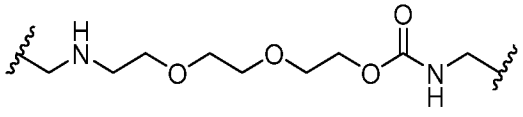
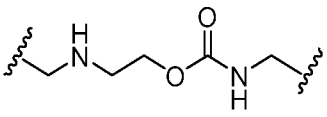
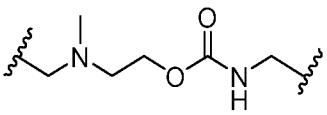
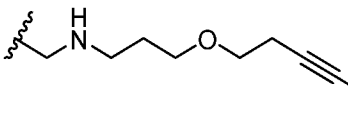
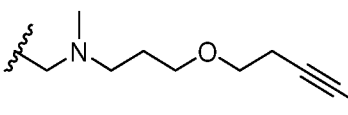
[00227] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

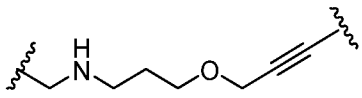
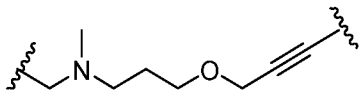
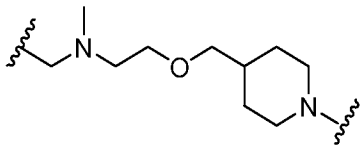
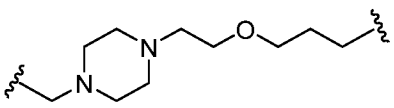
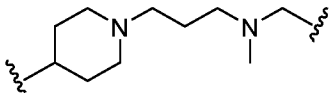
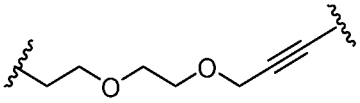
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах

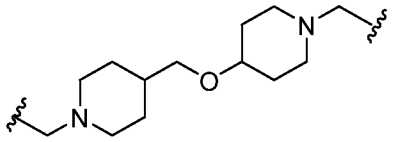
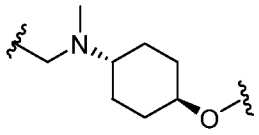
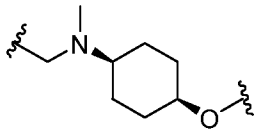
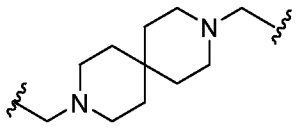
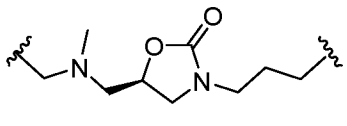
L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

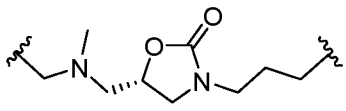
[00228] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

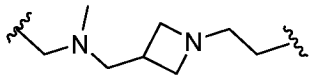
реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой . В некоторых вариантах реализации L

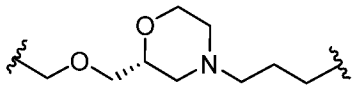
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой . В некоторых вариантах реализации L

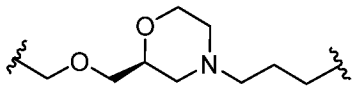
представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  .

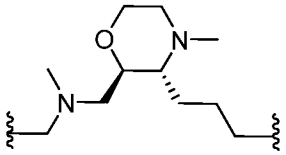
[00229] В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  . В некоторых вариантах реализации L представляет собой

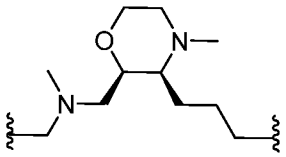

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

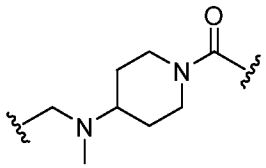

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

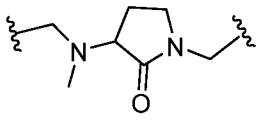

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

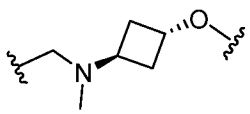

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

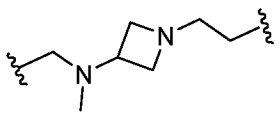

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

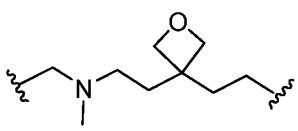

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

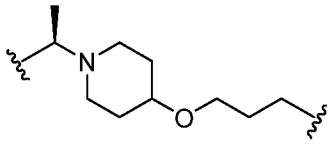

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой


. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

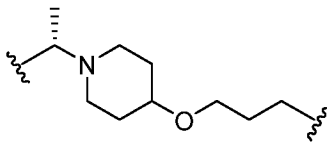

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой


. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

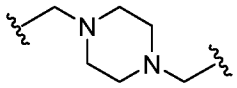

. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



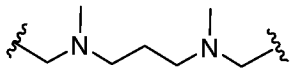
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



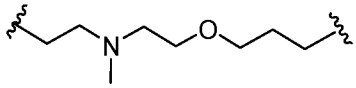
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



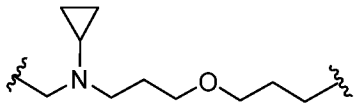
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



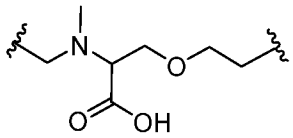
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



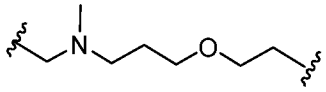
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



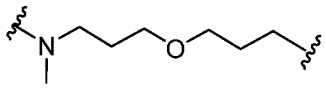
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



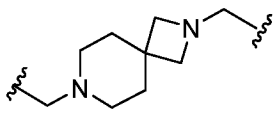
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



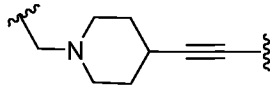
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



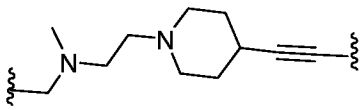
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



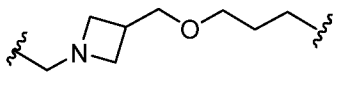
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



. В некоторых вариантах реализации L представляет собой



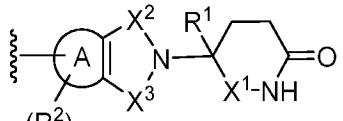
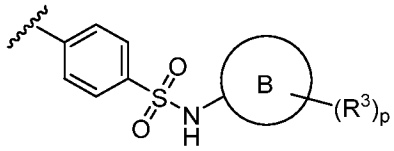
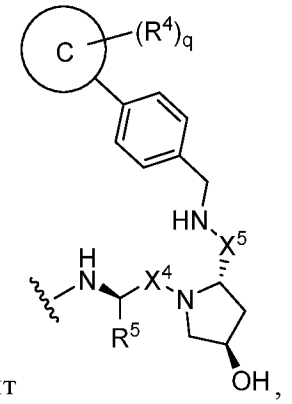
. В некоторых вариантах реализации L представляет собой

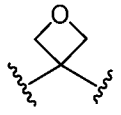


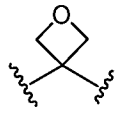
.

[00230] В некоторых вариантах реализации L выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00231] Как определено выше и описано в настоящем документе, LBM представляет собой связывающийся с лигазой фрагмент.

[00232] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент  , связывающийся с убиквитинлигазой E3 DCAF15 фрагмент  или связывающийся с убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент  ,

где каждый из X^1, X^2, и X^3 независимо представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

каждый из X^4 и X^5 независимо представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$,

-C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR_2 или –N(R)$S(O)_2$R;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо A представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

кольцо B выбран из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо C выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

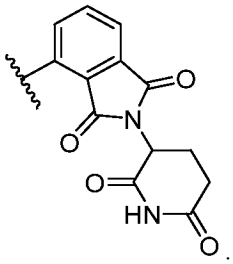
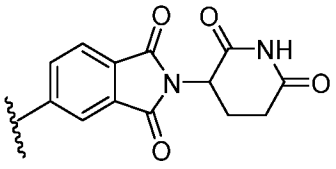
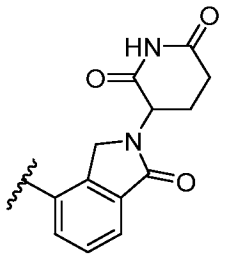
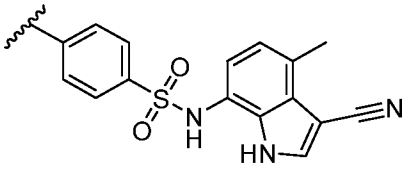
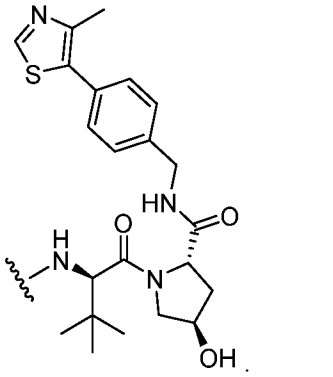
p равен 0, 1, 2, 3 или 4;

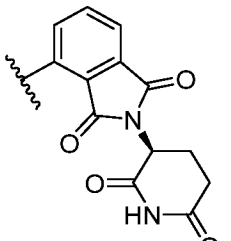
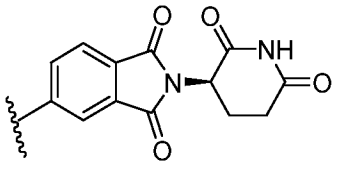
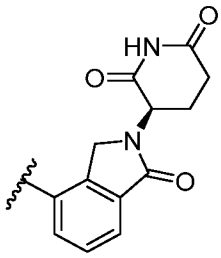
q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

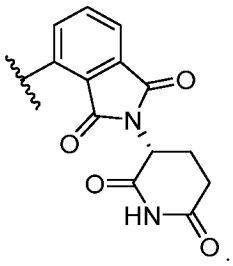
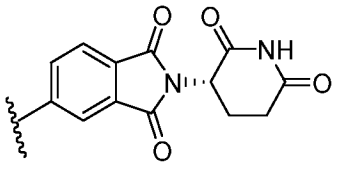
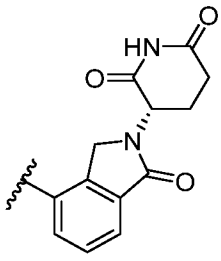
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного,

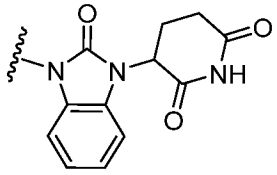
частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[00233] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  .

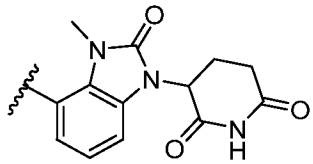
[00234] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  .

[00235] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  .

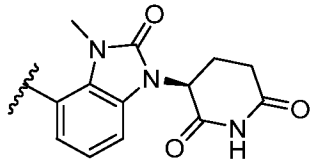
[00236] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой



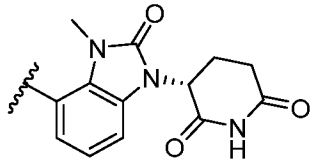
. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой



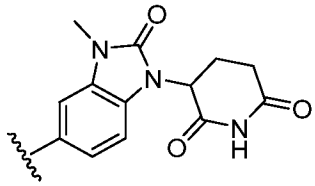
. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой



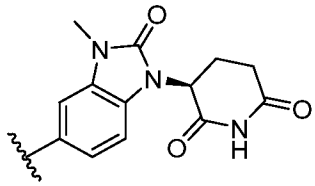
. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой



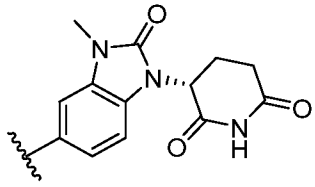
. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой



. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

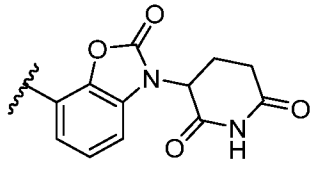


. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

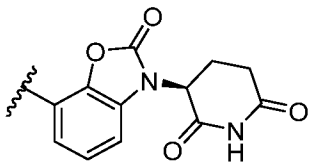


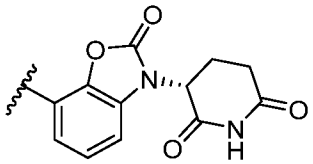
.

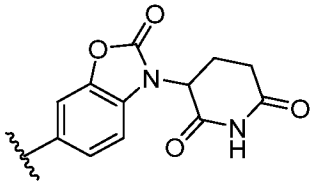
[00237] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

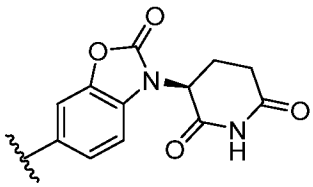


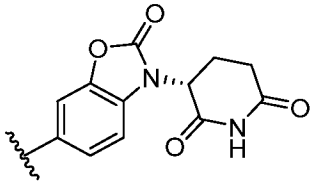
. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой


. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

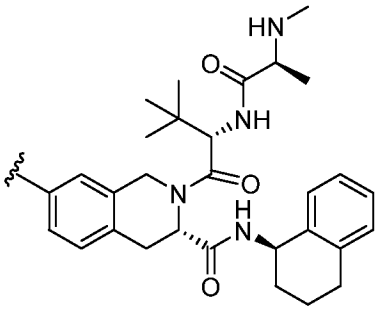

. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

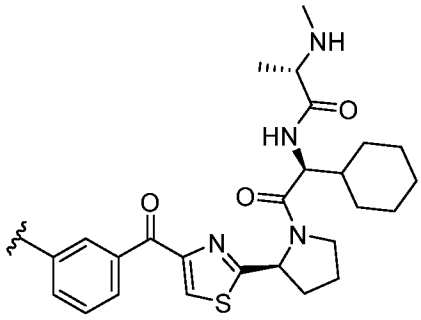

. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

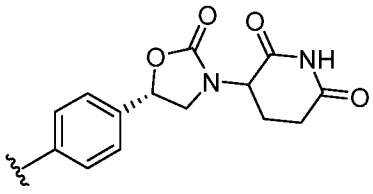

. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

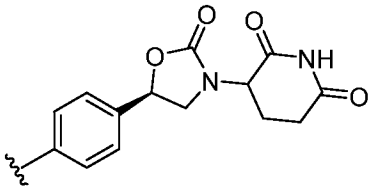

.

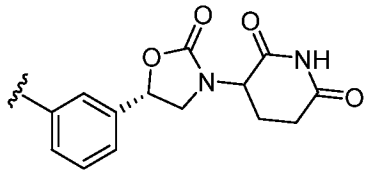
[00238] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой

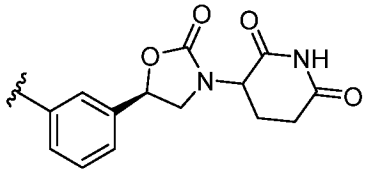

. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой



. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой 

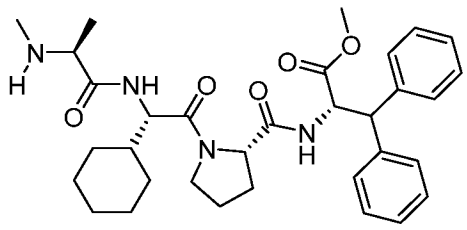
. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой 

, 

. В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой 

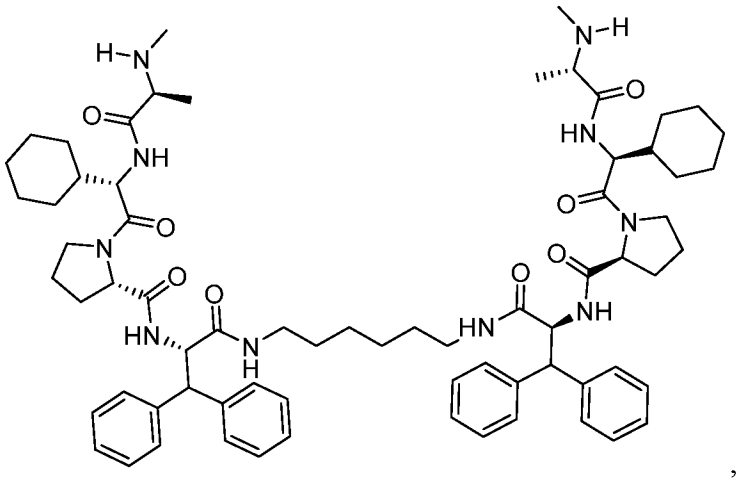
.

[00239] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 (цереблоном) фрагмент, указанный в источнике Varfolomeev, E. *et al., IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Apoptosis*, Cell, 2007, 131(4): 669-81, такой как, например:

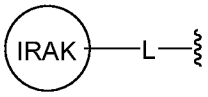


и

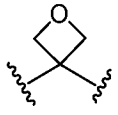
MV1

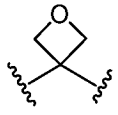


BV6

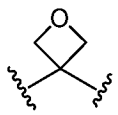
где  присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

[00240] В некоторых вариантах реализации LBM выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[00241] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  .

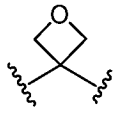
[00242] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  .

[00243] В некоторых вариантах реализации X^1 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

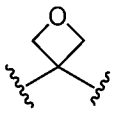
[00244] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  .

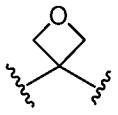
[00245] В некоторых вариантах реализации X^2 выбран из вариантов, изображенных в

таблице **1** ниже.

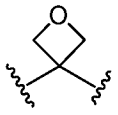
[00246] В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой ковалентную связь, –CH_2–, –C(O)–, –C(S)– или  .

[00247] В некоторых вариантах реализации X^3 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00248] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый из X^4 и X^5 независимо представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из –CH_2–, –C(O)–, –C(S)– или  .

[00249] В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой –CH_2–, –C(O)–, –C(S)– или  .

[00250] В некоторых вариантах реализации X^4 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00251] В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой –CH_2–, –C(O)–, –C(S)– или  .

[00252] В некоторых вариантах реализации X^5 выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[00253] Как определено выше и описано в настоящем документе, R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, –$S(O)_2$R, –NR_2 или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[00254] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, –$S(O)_2$R, –NR_2 или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[00255] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00256] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый из R^2, R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$.

[00257] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$.

[00258] В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00259] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$.

[00260] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил.

[00261] В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00262] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$.

[00263] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой метил.

[00264] В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00265] Как определено выше и описано в настоящем документе, R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу.

[00266] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой т-бутил.

[00267] В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00268] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый R^6 независимо

представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00269] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00270] В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00271] Как определено выше и описано в настоящем документе, кольцо А представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

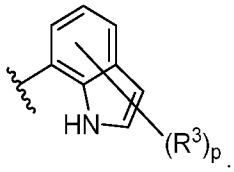
[00272] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой конденсированный 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой конденсированный 5-7-членный частично насыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой конденсированный 5-7-членный частично насыщенный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой конденсированный 5-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

[00273] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой конденсированный фенил.

[00274] В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00275] Как определено выше и описано в настоящем документе, кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

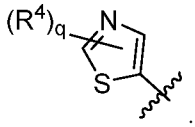
[00276] В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00277] В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой  .

[00278] В некоторых вариантах реализации кольцо B выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00279] Как определено выше и описано в настоящем документе, кольцо C выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

[00280] В некоторых вариантах реализации кольцо C представляет собой 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации кольцо C представляет собой 5-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

[00281] В некоторых вариантах реализации кольцо C представляет собой  .

[00282] В некоторых вариантах реализации кольцо C выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00283] Как определено выше и описано в настоящем документе, m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

[00284] В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах

реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4.

[00285] В некоторых вариантах реализации m выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00286] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый из n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[00287] В некоторых вариантах реализации n равен 0. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации n равен 4. В некоторых вариантах реализации n равен 5. В некоторых вариантах реализации n равен 6. В некоторых вариантах реализации n равен 7. В некоторых вариантах реализации n равен 8. В некоторых вариантах реализации n равен 9. В некоторых вариантах реализации n равен 10.

[00288] В некоторых вариантах реализации n выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00289] Как определено выше и описано в настоящем документе, p равен 0, 1, 2, 3 или 4.

[00290] В некоторых вариантах реализации p равен 0. В некоторых вариантах реализации p равен 1. В некоторых вариантах реализации p равен 2. В некоторых вариантах реализации p равен 3. В некоторых вариантах реализации p равен 4.

[00291] В некоторых вариантах реализации p выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[00292] Как определено выше и описано в настоящем документе, q равен 0, 1, 2, 3 или 4.

[00293] В некоторых вариантах реализации q равен 0. В некоторых вариантах реализации q равен 1. В некоторых вариантах реализации q равен 2. В некоторых вариантах реализации q равен 3. В некоторых вариантах реализации q равен 4.

[00294] В некоторых вариантах реализации q выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

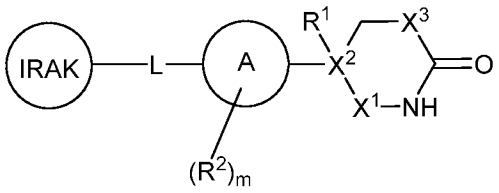
[00295] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[00296] В некоторых вариантах реализации R представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 4-7-членную насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

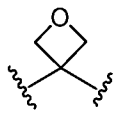
[00297] В некоторых вариантах реализации R выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00298] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I-zzz**:



I-zzz

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

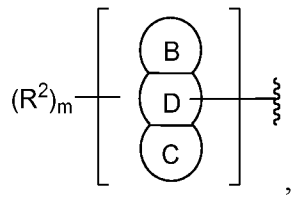
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^3$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо A представляет собой трициклическое кольцо, выбранное из 

, где

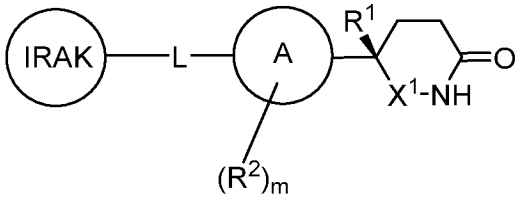
каждый из кольца B, кольца C и кольца D независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-3 атома азота, 5-7-членного

насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы; и

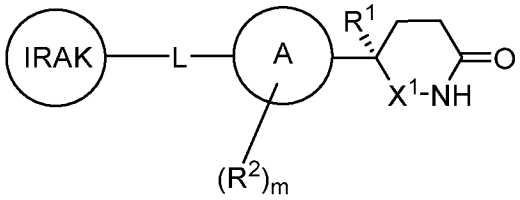
m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16;

где L и IRAK являются такими, как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[00299] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-zzz** представлено в виде соединения формулы **I-zzz′** или формулы **I-zzz″**:



I-zzz′

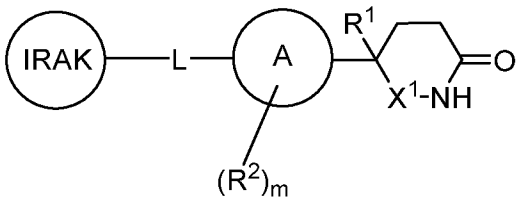


I- zzz″

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

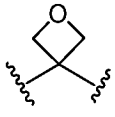
каждый из IRAK, кольца A, L, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

[00300] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I-aaaa**:



I-aaaa

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

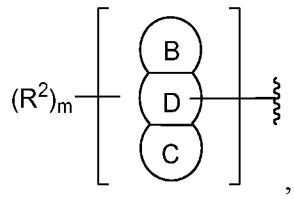
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, $–S(O)R$, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^3$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо A представляет собой трициклическое кольцо, выбранное из 

,

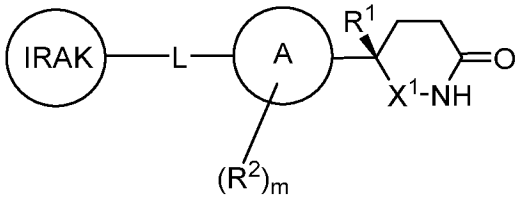
где

каждый из кольцо B, кольцо C и кольцо D независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-3 атома азота, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы; и

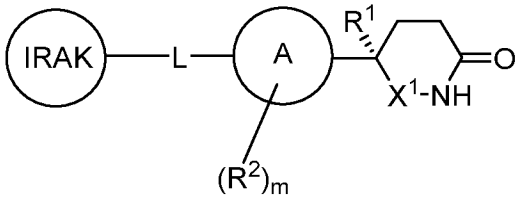
m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16;

где L и IRAK являются такими, как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[00301] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-aaaa** представлено в виде соединения формулы **I-aaaa′** или формулы **I-aaaa′′**:



I-aaaa′

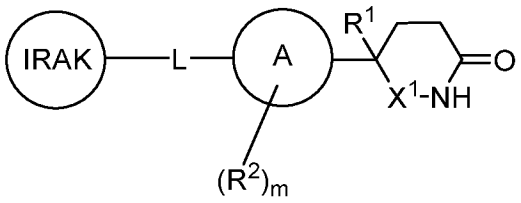


I- aaaa′′

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

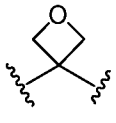
каждый из IRAK, кольца A, L, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

[00302] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I-bbbb**:



I-bbbb

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

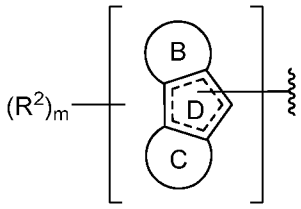
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

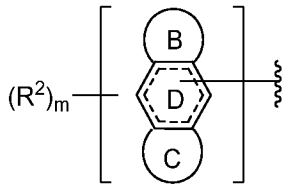
две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

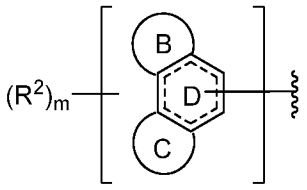
каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^3$, галоген, $–CN$, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

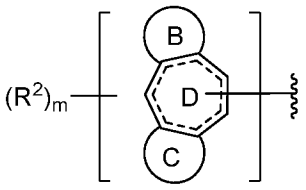
каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного

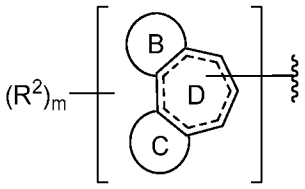
кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо A представляет собой трициклическое кольцо, выбранное из 

, 

, 

, 

или 

, где

каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-3 атома азота, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

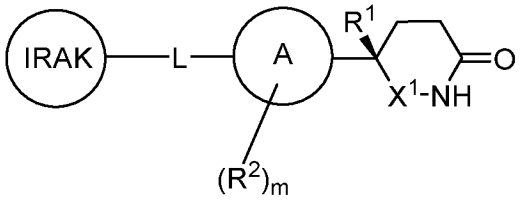
кольцо D представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из арила, содержащего 0-3 атома азота, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода, кремния или серы, или гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

=== представляет собой одинарную или двойную связь;

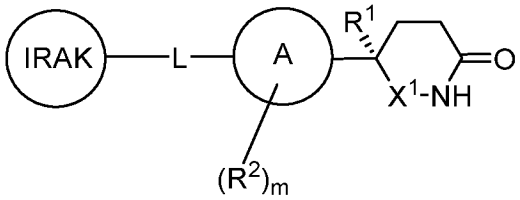
m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16;

где L и IRAK являются такими, как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[00303] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-bbbb** представлено в виде соединения формулы **I-bbbb′** или формулы **I-bbbb′′**:



I-bbbb′

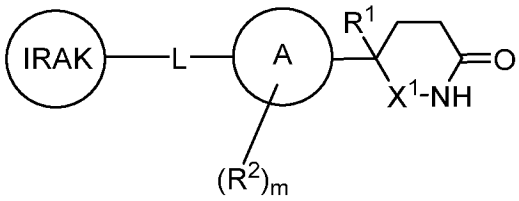


I- bbbb′′

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

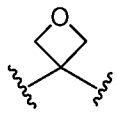
каждый из IRAK, кольца A, L, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

[00304] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I-cccc**:



I-cccc

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

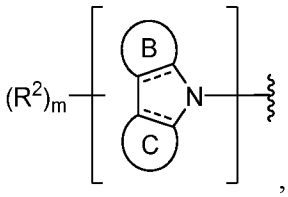
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или

частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

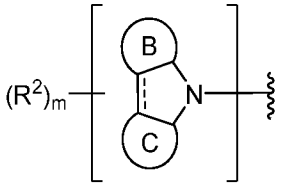
две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

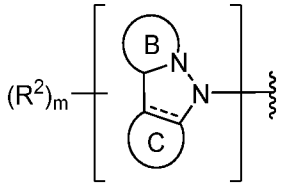
каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^3$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, или $–N(R)S(O)_2R$;

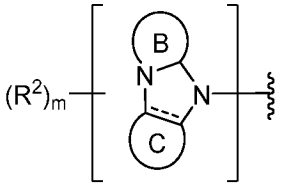
каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо A представляет собой трициклическое кольцо, выбранное из 

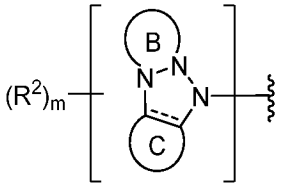
,

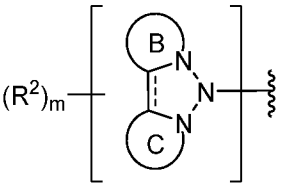


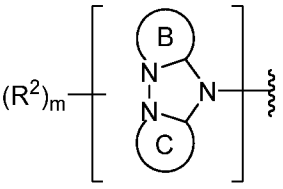
,


,


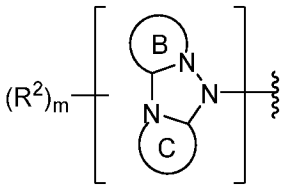
,

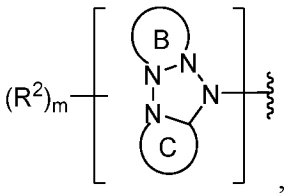


,


,


,



или


, где

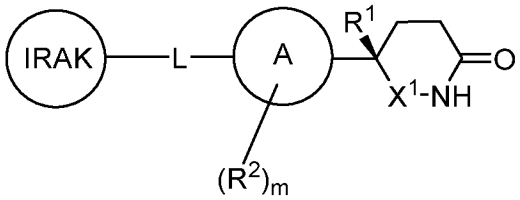
каждый из кольца B и кольца C независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

--- представляет собой одинарную или двойную связь;

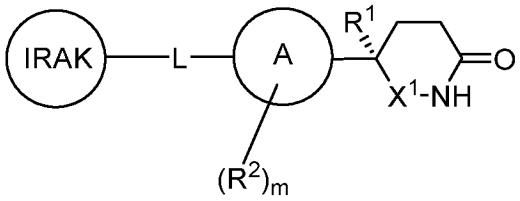
m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

где L и IRAK являются такими, как описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[00305] В некоторых вариантах реализации указанное выше соединение формулы **I-cccc** представлено в виде соединения формулы **I-cccc′** или формулы **I-cccc″**:



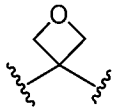
I-cccc′



I- cccc″

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый из IRAK, кольца A, L, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

[00306] Как определено выше и описано в настоящем документе, X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  .

[00307] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $–CH_2–$. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой –C(O)–. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой –C(S)–. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой  .

[00308] В некоторых вариантах реализации X^1 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00309] Как определено выше и описано в настоящем документе, X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния.

[00310] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой атом углерода. В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой атом кремния.

[00311] В некоторых вариантах реализации X^2 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00312] Как определено выше и описано в настоящем документе, X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$.

[00313] В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой $–CH_2–$. В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой $–Si(R_2)–$.

[00314] В некоторых вариантах реализации X^3 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00315]

[00316] Как определено выше и описано в настоящем документе, R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, $–S(O)R$, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–Si(R_3)$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[00317] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации

R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой –CN. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой –OR. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой –SR. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой –S(O)R. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой –$S(O)_2R$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой –NR_2. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой –$Si(R_3)$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[00318] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00319] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[00320] В некоторых вариантах реализации R представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную 4-7-членную насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного

кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

[00321] В некоторых вариантах реализации R выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00322] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый R^2 независимо представляет собой водород, $-R^3$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R_3)$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

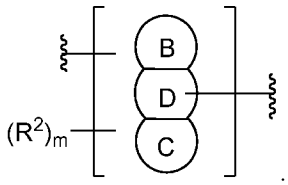
[00323] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-R^3$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой –CN. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой –OR. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -SR. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-NR_2$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-Si(R_3)$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -S(O)R. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -C(O)R. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -C(O)OR. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-C(R)_2N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -OC(O)R. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-N(R)S(O)_2R$.

[00324] В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

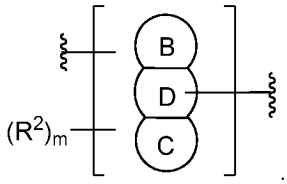
[00325] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00326] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00327] В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00328] Как определено выше и описано в настоящем документе, кольцо A представляет собой трициклическое кольцо, выбранное из 

.

[00329] В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой 

.

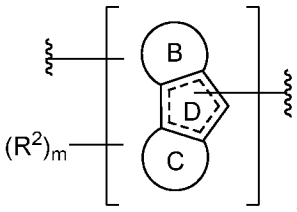
[00330] В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

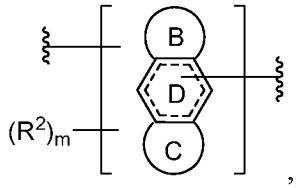
[00331] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждое из кольца B, кольца C и кольца D независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-3 атома азота, 5-7-членного насыщенного или частично

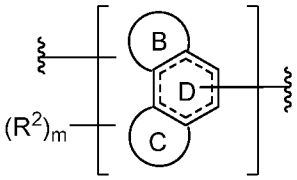
ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

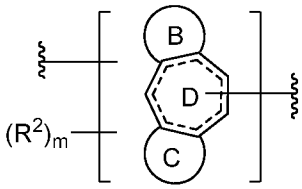
[00332] В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B, кольцо C и кольцо D независимо представляет собой 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B, кольцо C и кольцо D независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B, кольцо C и кольцо D независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B, кольцо C и кольцо D независимо представляет собой 5-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

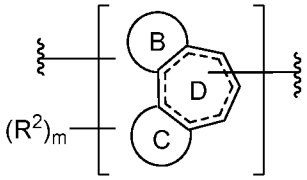
[00333] В некоторых вариантах реализации кольцо B, кольцо C и кольцо D выбраны из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00334] Как определено выше и описано в настоящем документе, кольцо A представляет собой трициклическое кольцо, выбранное из 

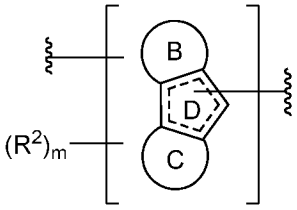
, 

, 

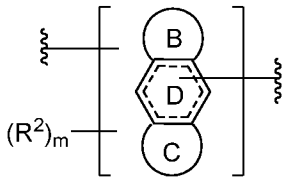
, 

или 

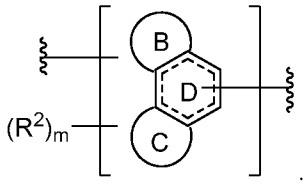
.

[00335] В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой 

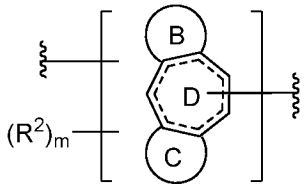
. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой



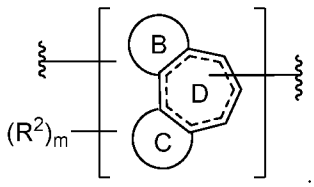
. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой



. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой



. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой

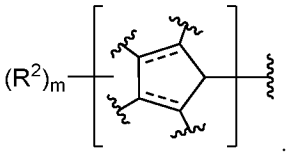
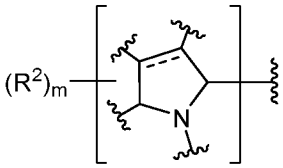
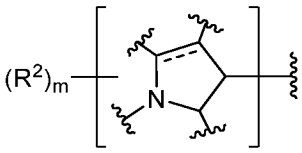
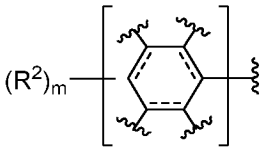
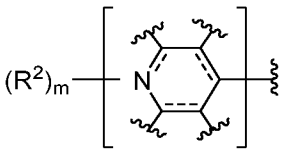
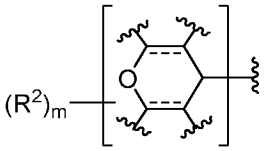
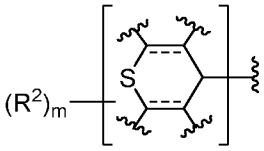
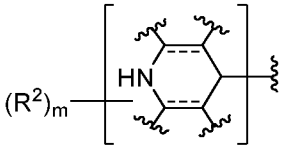
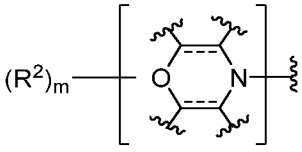


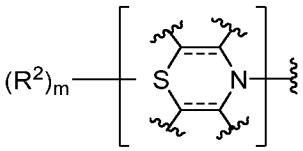
.

[00336] В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из вариантов, изобрженных в таблице **1** ниже.

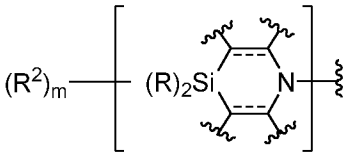
[00337] Как определено выше и описано в настоящем документе, кольцо D представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из арила, содержащего 0-3 атома азота, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного, насыщенное или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода, кремния или серы, или гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

[00338] В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо D представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

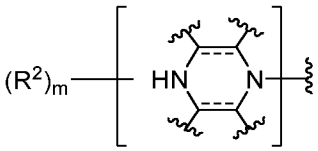
[00339] В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



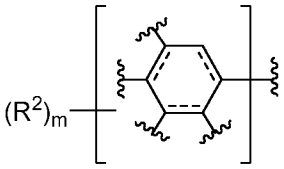
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



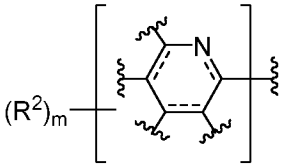
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



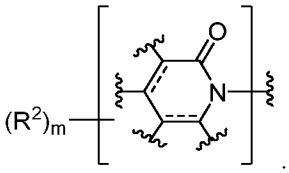
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



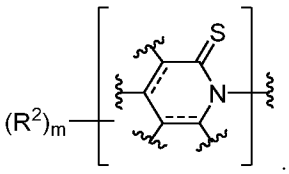
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



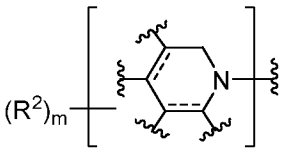
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



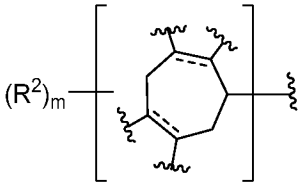
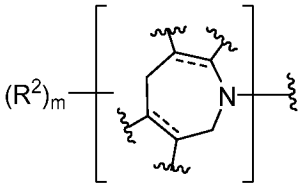
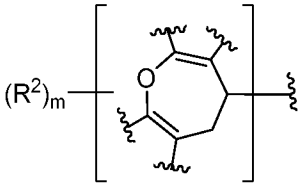
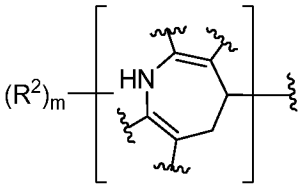
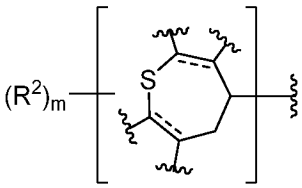
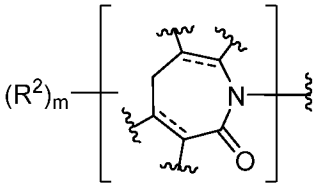
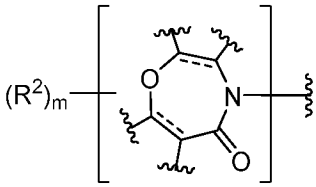
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой

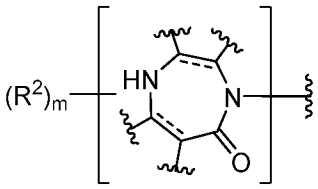


. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой

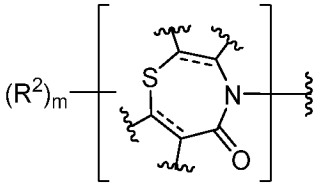


.

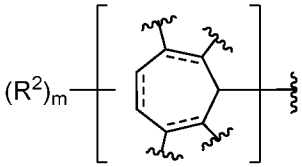
[00340] В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



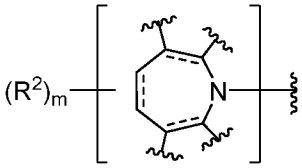
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



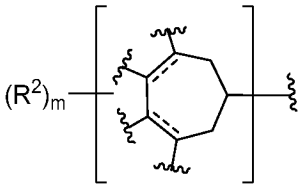
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



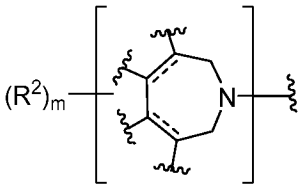
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



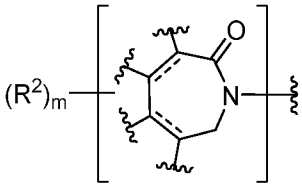
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



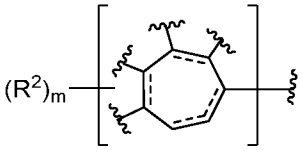
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



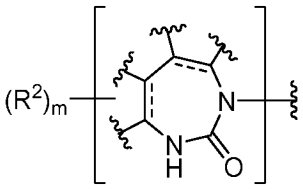
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



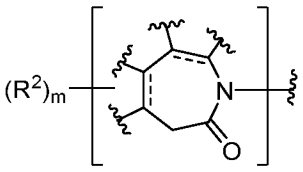
. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



. В некоторых вариантах реализации кольцо D представляет собой



.

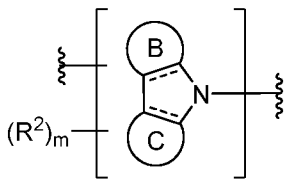
[00341] В некоторых вариантах реализации кольцо D выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00342] Как определено выше и описано в настоящем документе, m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

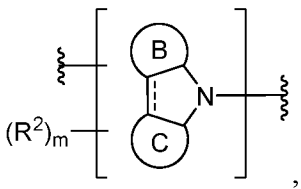
[00343] В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах реализации m равен 5. В некоторых вариантах реализации m равен 6. В некоторых вариантах реализации m равен 7. В некоторых вариантах реализации m равен 8. В некоторых вариантах реализации m равен 9. В некоторых вариантах реализации m равен 10. В некоторых вариантах реализации m равен 11. В некоторых вариантах реализации m равен 12. В некоторых вариантах реализации m равен 13. В некоторых вариантах реализации m равен 14. В некоторых вариантах реализации m равен 15. В некоторых вариантах реализации m равен 16.

[00344] В некоторых вариантах реализации m выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

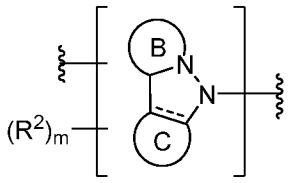
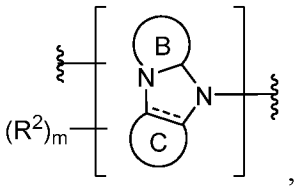
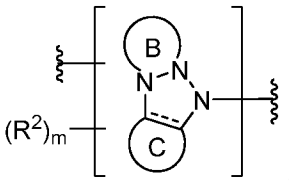
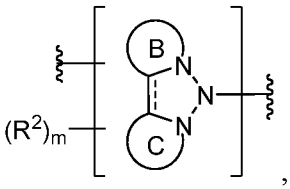
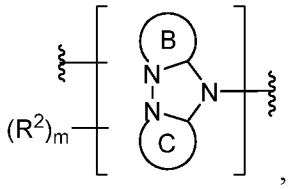
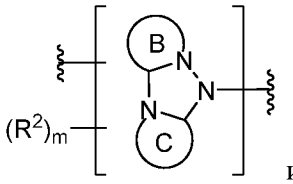
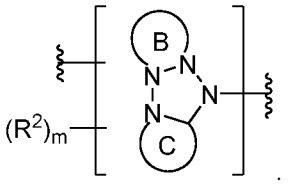
[00345] Как определено выше и описано в настоящем документе, кольцо A представляет собой трициклическое кольцо, выбранное из

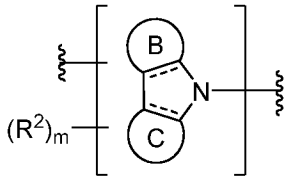
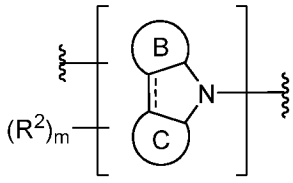
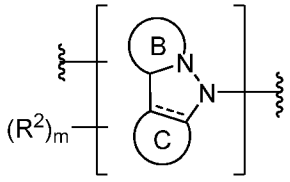
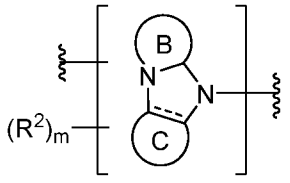
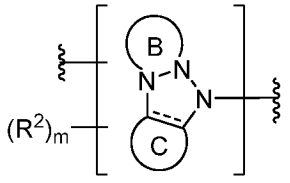
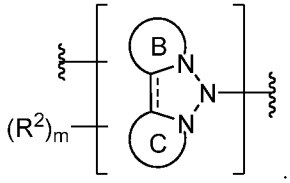


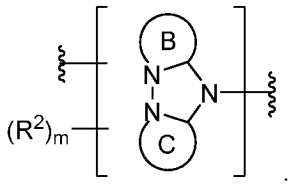
,



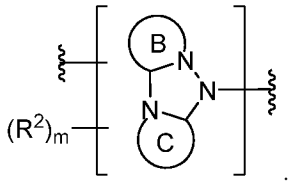
,

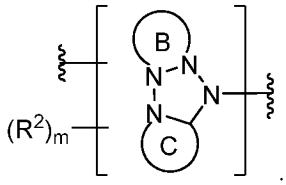
[00346] В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой



. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой



. В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой

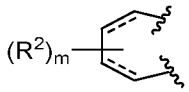
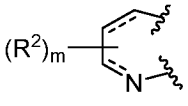
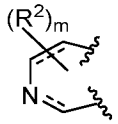
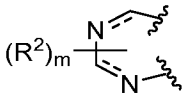
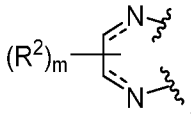


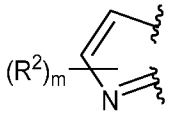
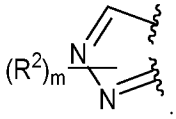
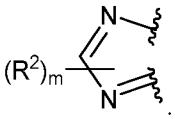
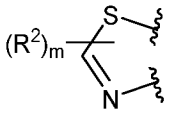
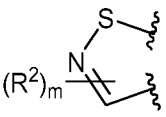
.

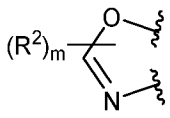
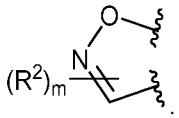
[00347] В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

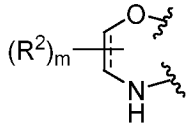
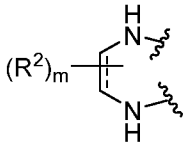
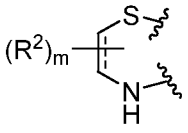
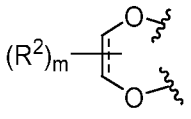
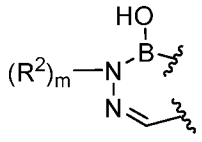
[00348] Как определено выше и описано в настоящем документе, каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

[00349] В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой 5-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

[00350] В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации каждое кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  .

[00351] В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой

 . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  .

[00352] В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  . В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо представляет собой  .

[00353] В некоторых вариантах реализации кольцо B и кольцо C независимо выбрано из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

[00354] Как определено выше и описано в настоящем документе, ≡ представляет собой одинарную или двойную связь.

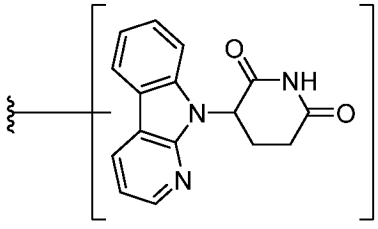
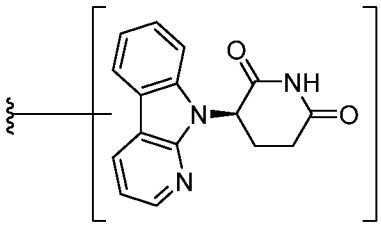
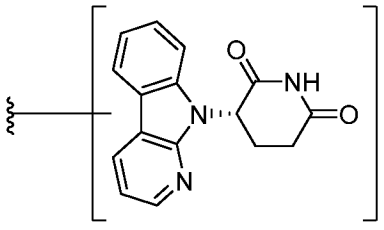
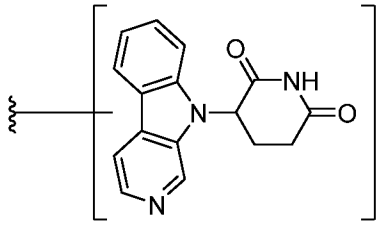
[00355] В некоторых вариантах реализации ≡ представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах реализации ≡ представляет собой двойную связь.

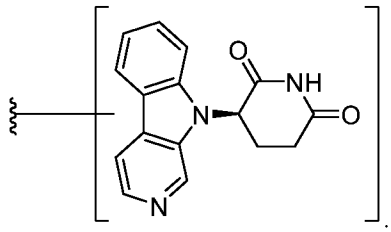
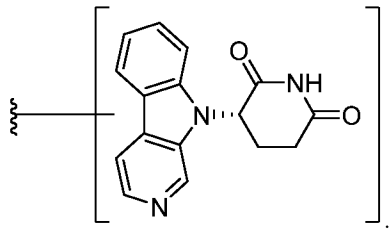
[00356] Как определено выше и описано в настоящем документе, m равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

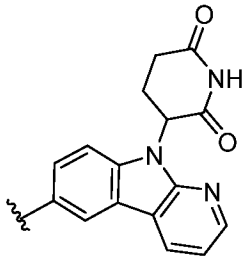
[00357] В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых

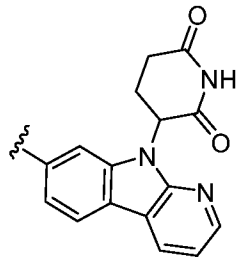
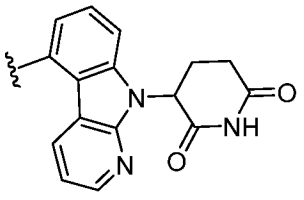
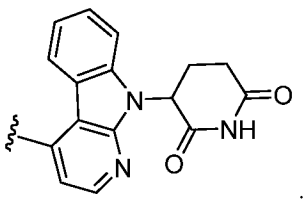
вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах реализации m равен 5. В некоторых вариантах реализации m равен 6. В некоторых вариантах реализации m равен 7. В некоторых вариантах реализации m равен 8.

[00358] В некоторых вариантах реализации m выбран из вариантов, изображенных в таблице **1** ниже.

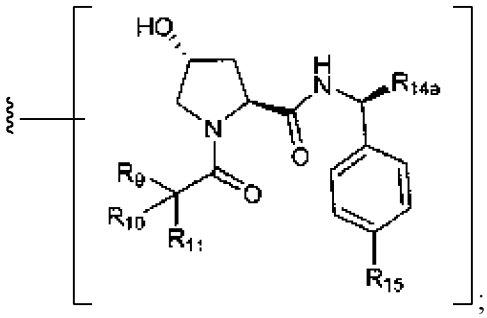
[00359] В некоторых вариантах реализации В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В

некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  .

[00360] В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  .

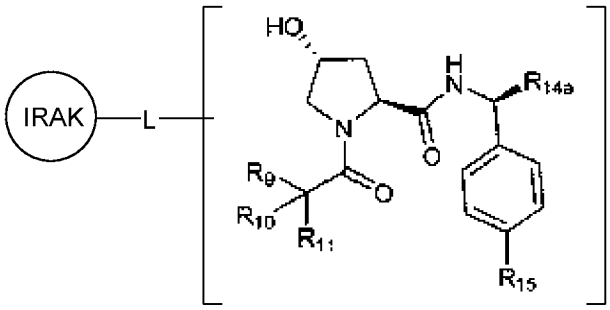
В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  . В некоторых вариантах реализации LBM представляет собой  .

[00361] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с VHL фрагмент



;

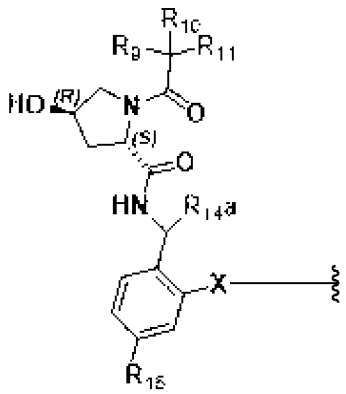
в результате получается соединение формулы **I-dddd**:



I-dddd

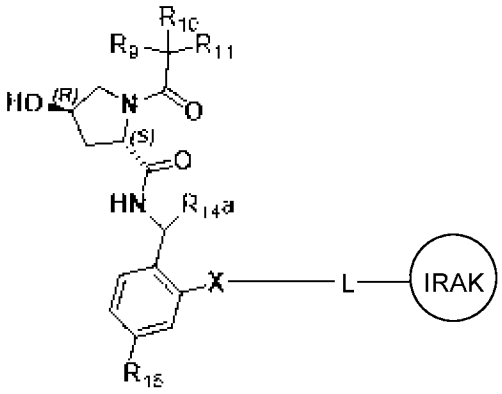
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных R^9, R^{10}, R^{11}, R^{14a} и R^{15} является такой, как описано и определено в WO 2017/030814, WO 2016/118666 и US 2017/0327469, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00362] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с VHL фрагмент



;

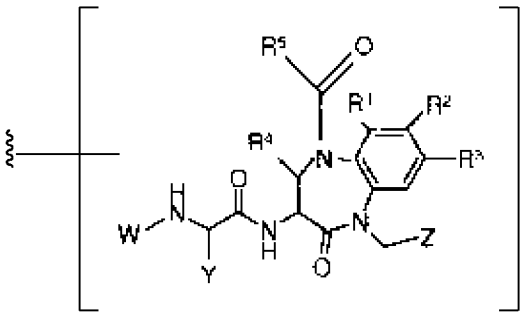
в результате получается соединение формулы **I-eeee**:



I-eeee

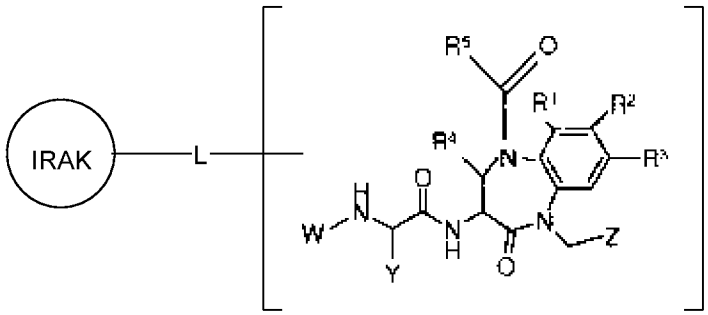
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных X, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{14a} и R^{15} является такой, как описано и определено в WO 2017/030814, WO 2016/118666 и US 2017/0327469, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00363] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с IAP фрагмент



или его производное;

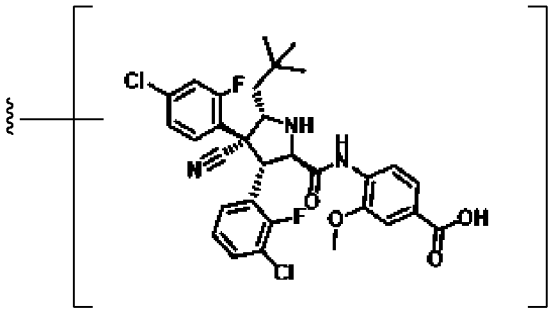
в результате получается соединение формулы **I-ffff**:



I-ffff

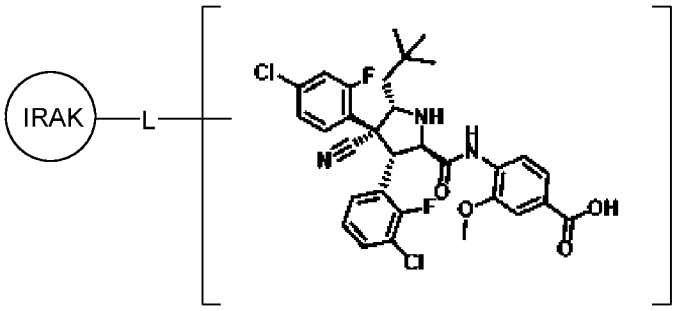
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где каждая из переменных W, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 является такой, как описано и определено в WO 2014/044622, US 2015/0225449, WO 2015/071393 и US 2016/0272596, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00364] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с MDM2 фрагмент



или его производные;

в результате получается соединение формулы **I-gggg**:

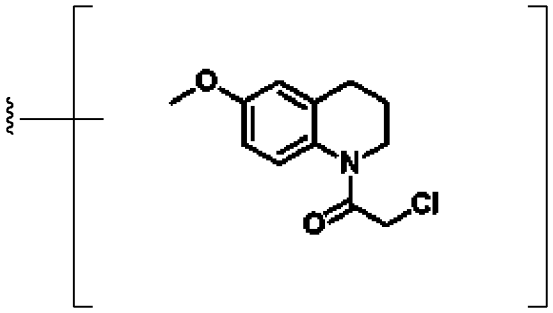


I-gggg

или его производное, или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в источнике Hines, J. et al., *Cancer Res.* (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2918), полное

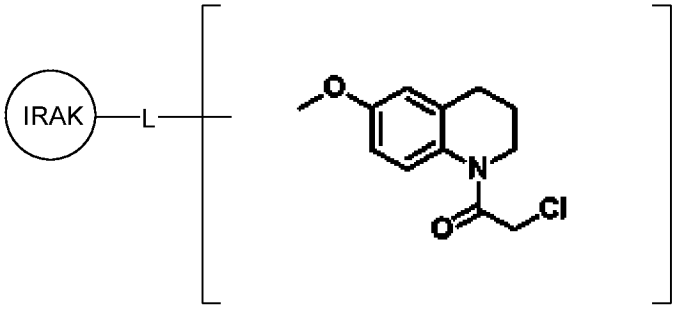
содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00365] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с DCAF16 фрагмент



или его производные;

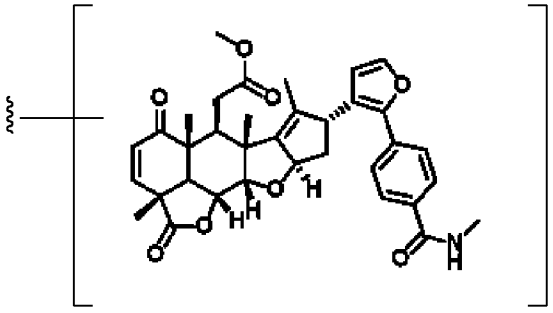
в результате получается соединение формулы **I-hhhh**:



I-hhhh

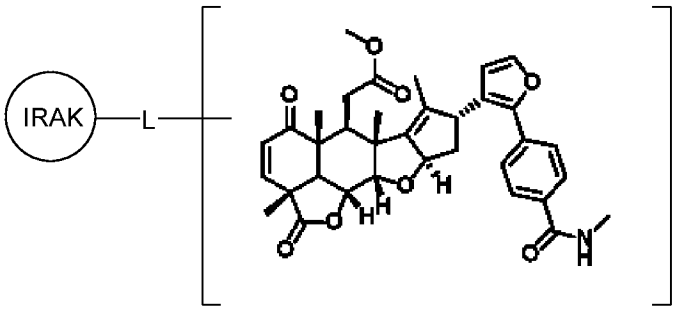
или его производное, или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в источнике Zhang, X. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/443804), полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00366] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с RNF114 фрагмент



или его производные;

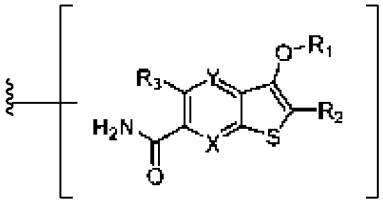
в результате получается соединение формулы **I-iiii**:



I-iiii

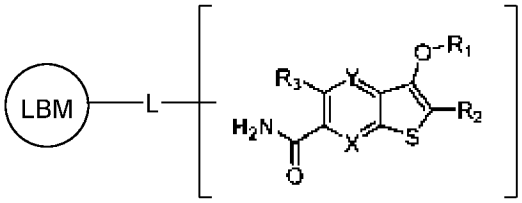
[00367] или его производное, или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в источнике Spradin, J.N. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/436998), полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00368] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент



или его производное;

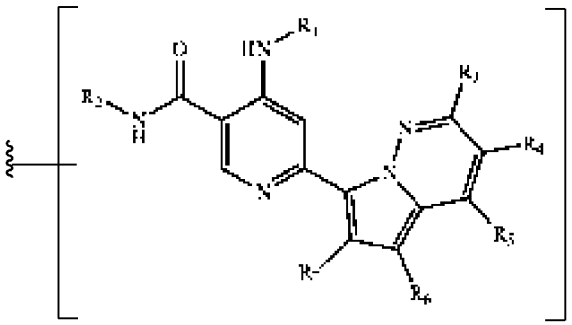
в результате получается соединение формулы **I-jjjj**:



I-jjjj

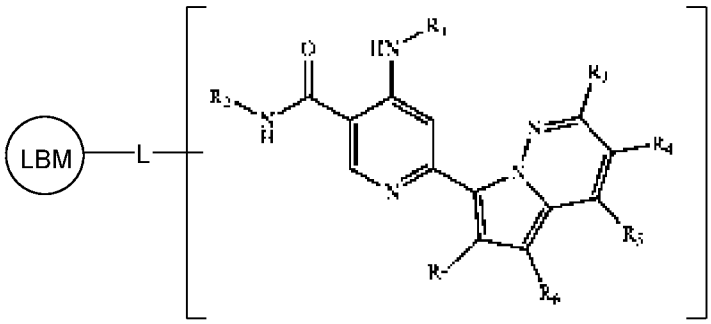
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где X, Y, R_1, R_2, и R_3 являются такими, как определено и описано в WO 2018/209012, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00369] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент



или его производное;

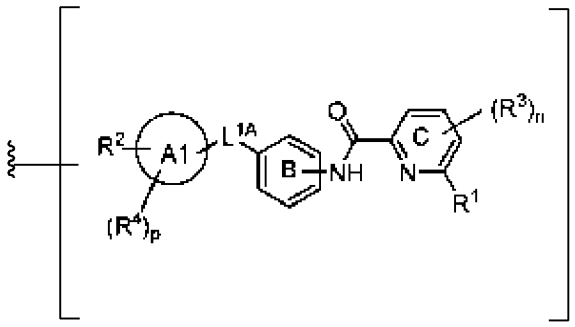
в результате получается соединение формулы **I-kkkk**:



I-kkkk

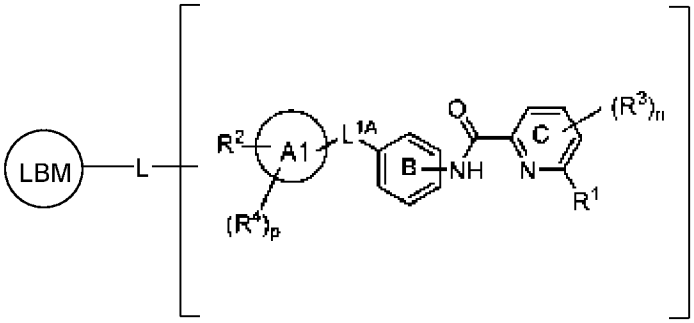
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 и R_7 являются такими, как определено и описано в US 2018/0230157, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00370] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой IRAK1 и/или связывающийся с IRAK4 фрагмент



или его производное;

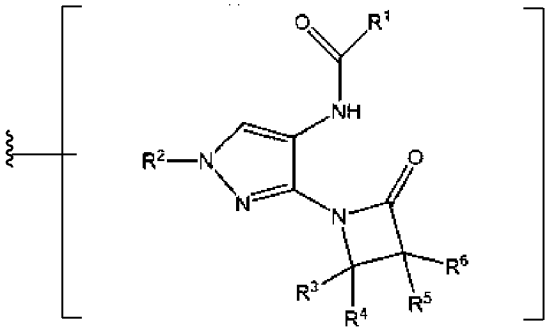
в результате получается соединение формулы **I-llll**:



I-llll

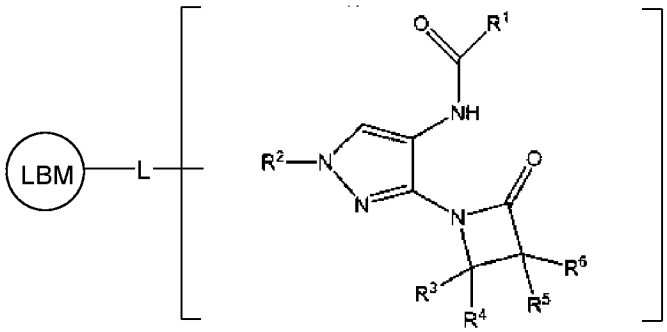
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A1, кольцо B, кольцо C, L^{1A}, R^1, R^2, R^3, R^4, n и p являются такими, как определено и описано в WO 2018/098367, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00371] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент



или его производное;

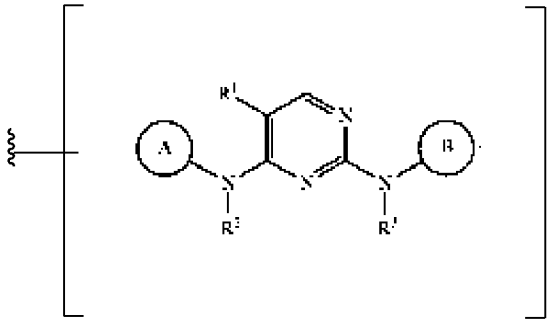
в результате получается соединение формулы **I-mmmm**:



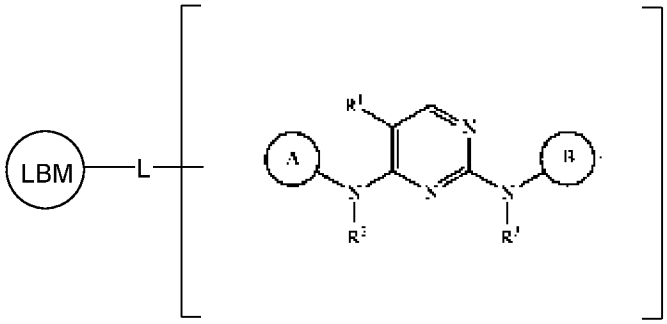
I-mmmm

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено

выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 являются такими, как определено и описано в WO 2018/052058, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00372] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой IRAK1 и/или связывающийся с IRAK4 фрагмент  или его производное;

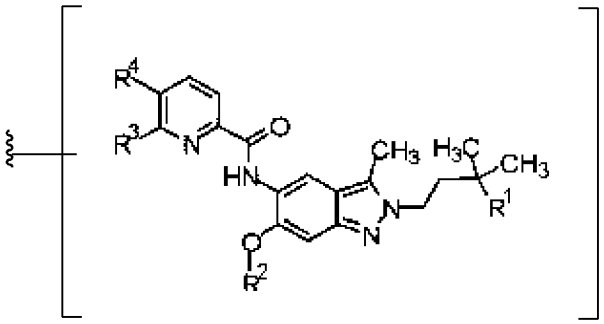
в результате получается соединение формулы **I-nnnn**:



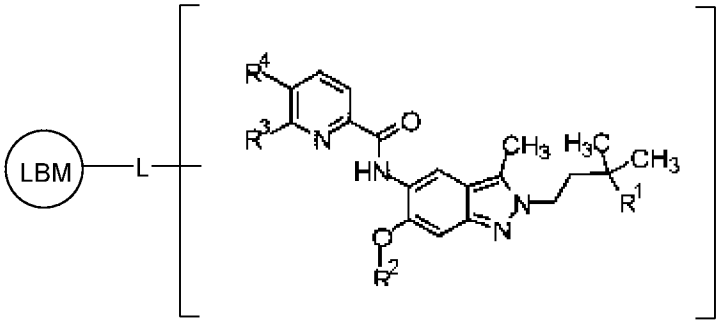
I-nnnn

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A, кольцо B, R^1, R^2 и R^3 являются такими, как определено и описано в US 2017/0369476, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00373] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент


или его производное;

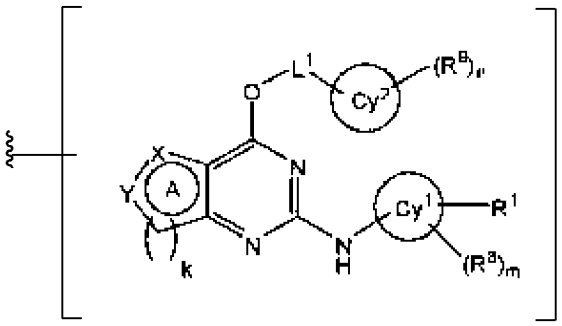
в результате получается соединение формулы **I-oooo**:



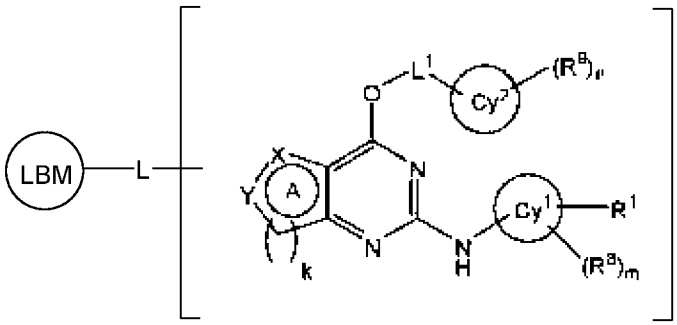
I-oooo

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено и описано в WO 2017/207385, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00374] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент


или его производное;

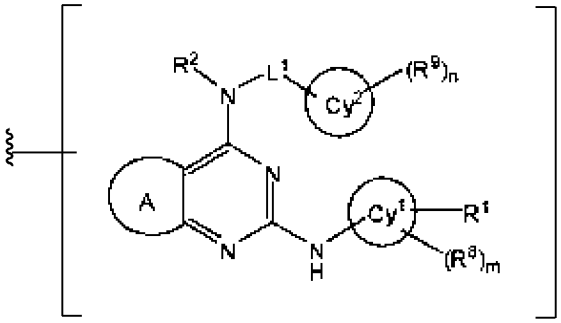
в результате получается соединение формулы **I-pppp**:



I-pppp

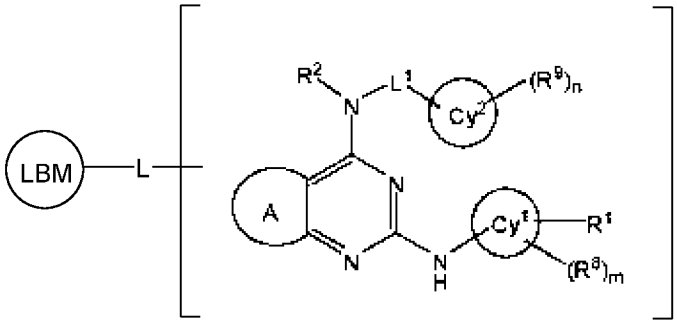
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A, X, Y, L^1, Cy^1, Cy^2, R^1 R^8, R^9, k, m и n являются такими, как определено и описано в WO 2017/205766, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00375] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент



или его производное;

в результате получается соединение формулы **I-qqqq**:

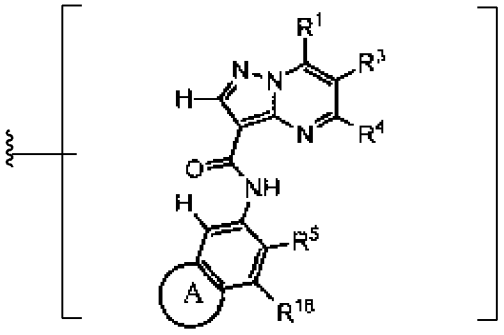


I-qqqq

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A, L^1, Cy^1,

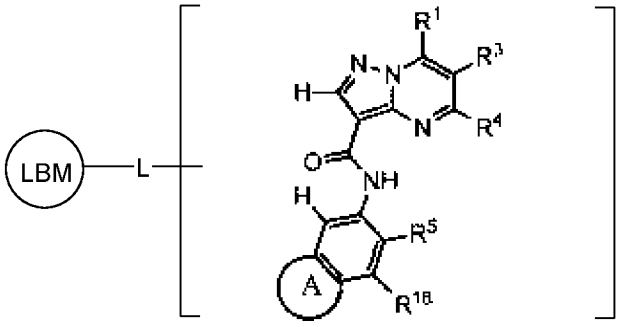
Cy^2, R^1 R^8, R^9, m и n являются такими, как определено и описано в WO 2017/205762, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00376] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент



или его производное;

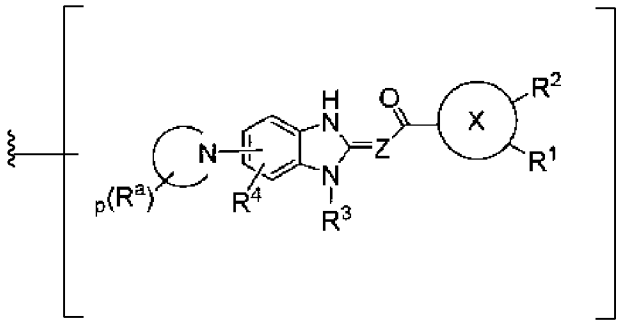
в результате получается соединение формулы **I-rrrr**:



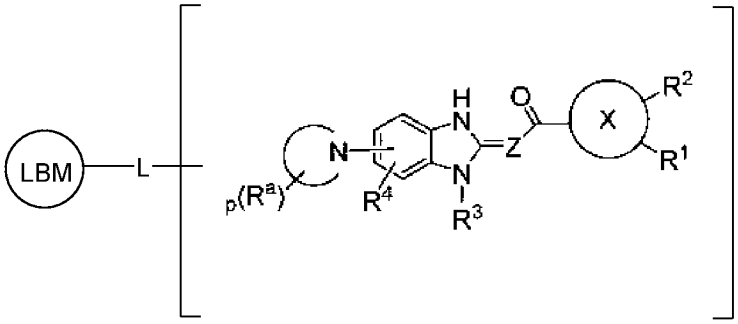
I-rrrr

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо A, R^1, R^3, R^4, R^5 и R^{16} являются такими, как определено и описано в WO 2017/108723, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00377] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой IRAK1 и/или связывающийся с IRAK4

фрагмент  или его производное;

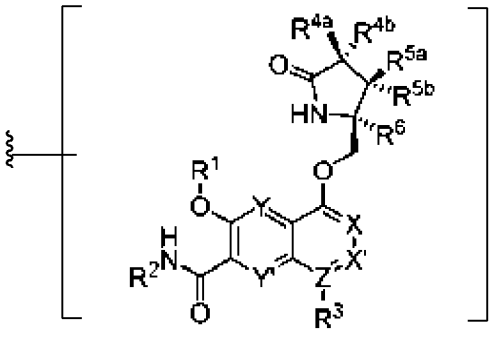
в результате получается соединение формулы **I-ssss**:



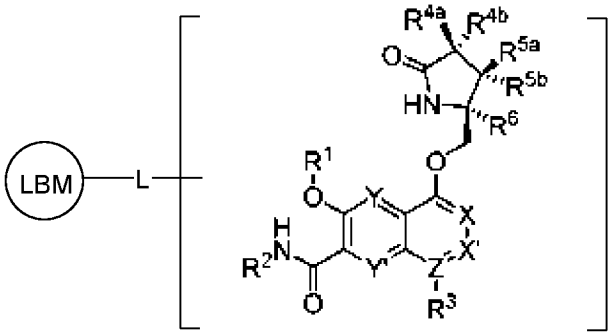
I-sss

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где кольцо X, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^a и p являются такими, как определено и описано в WO 2017/049068, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00378] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент

 или его производное;

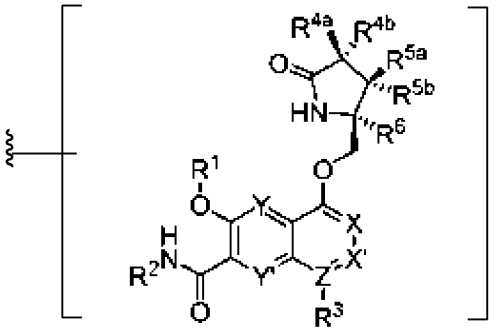
в результате получается соединение формулы **I-ssss**:



I-ssss

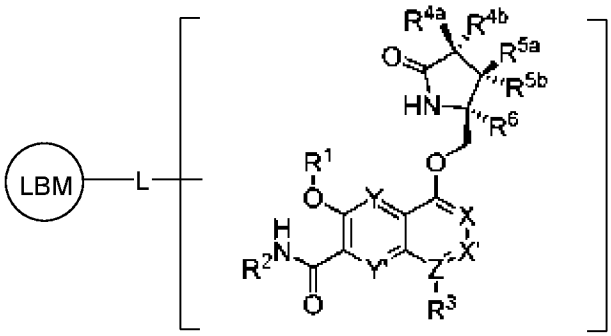
или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где X, X', Y, Y', Z, R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} и R^6 являются такими, как определено и описано в WO 2017/033093, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00379] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK4 фрагмент



или его производное;

в результате получается соединение формулы **I-ssss**:

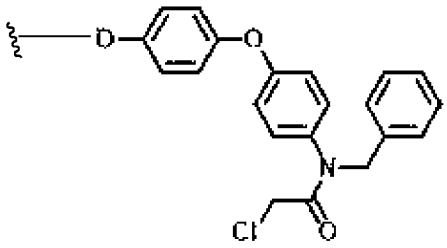


I-ssss

или его фармацевтически приемлемая соль, где L и IRAK являются такими, как определено

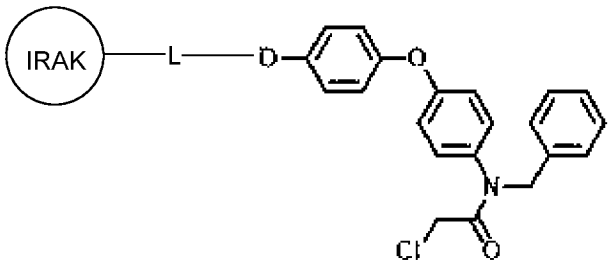
выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, и где X, X', Y, Y', Z, R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} и R^6 являются такими, как определено и описано в WO 2017/033093, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00380] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, где LBM представляет собой связывающийся с RNF114 фрагмент



или его производные;

в результате получается соединение формулы **I-iiii**:



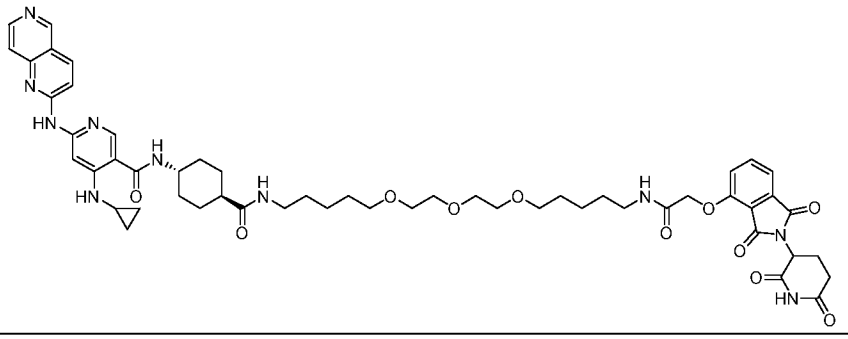
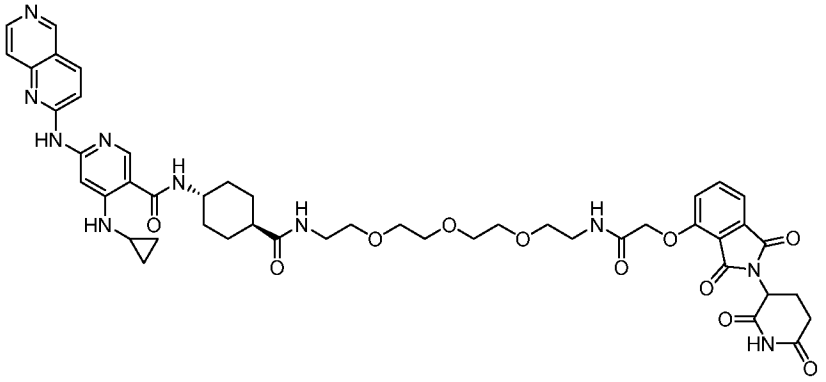
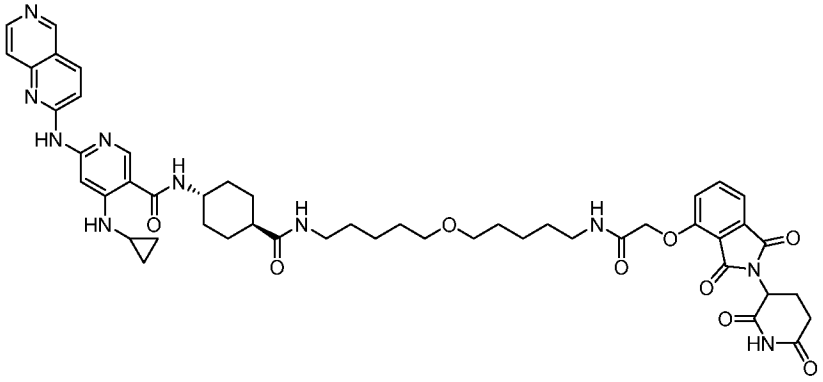
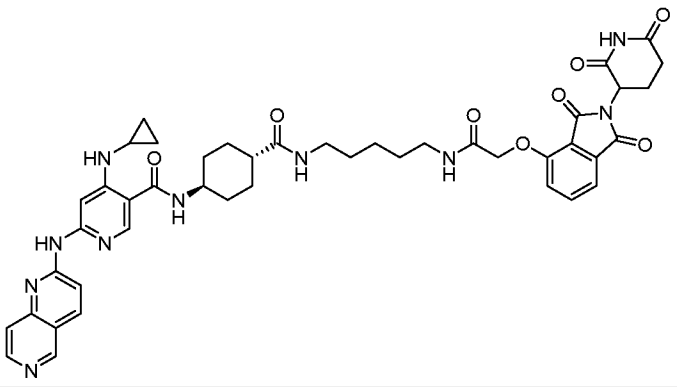
I-iiii

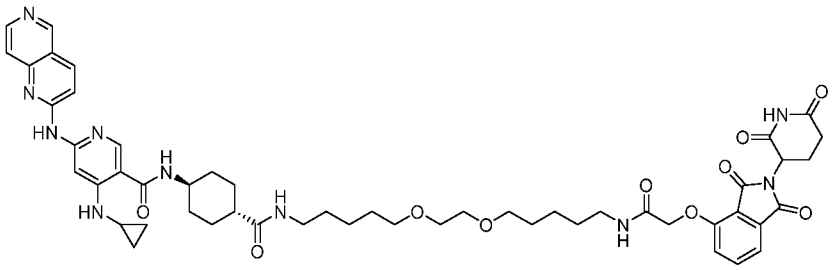
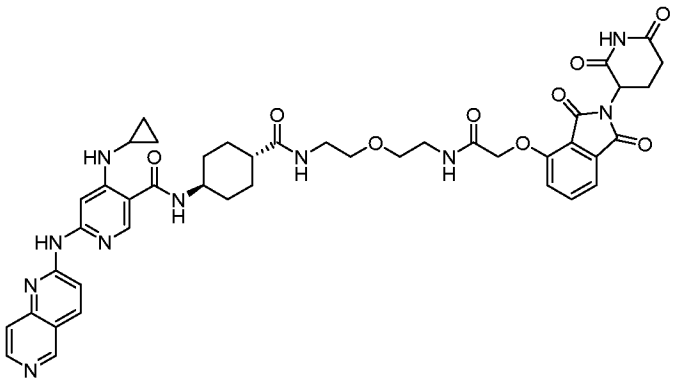
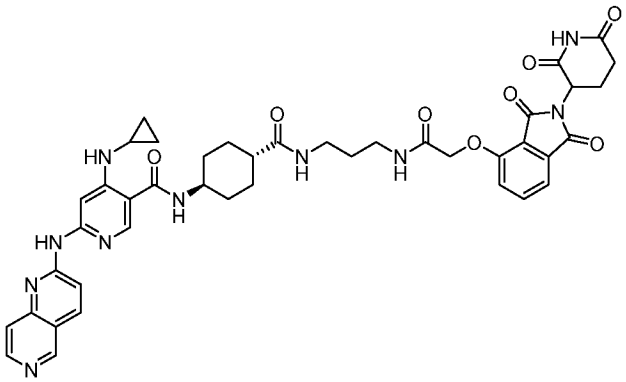
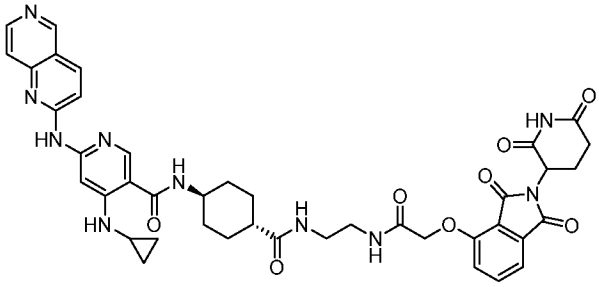
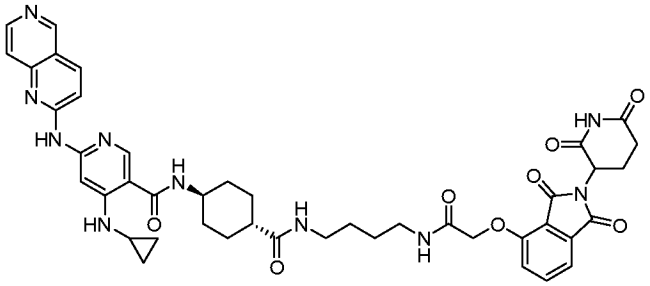
[00381] или его производное, или его фармацевтически приемлемая соль, как описано и определено в источнике Ward, C.C., et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/439125), полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

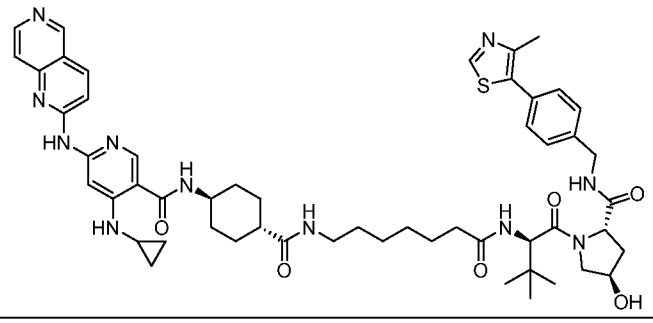
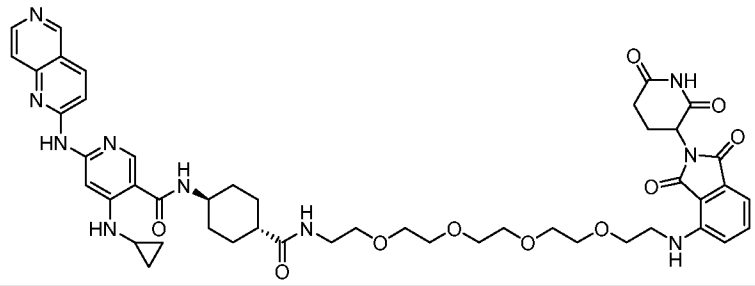
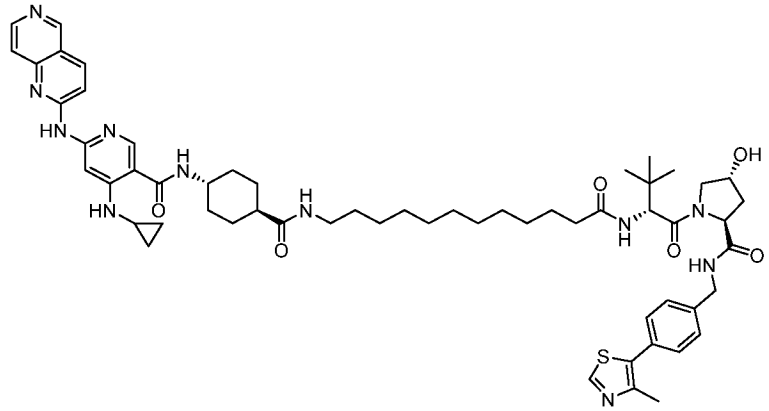
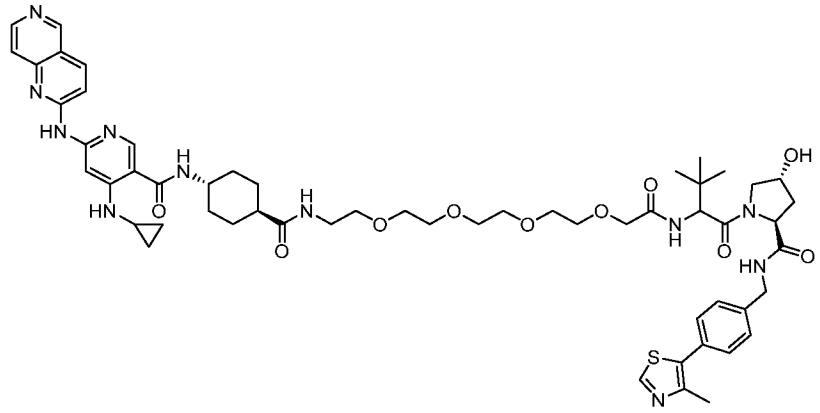
[00382] Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению представлены в таблице **1** ниже.

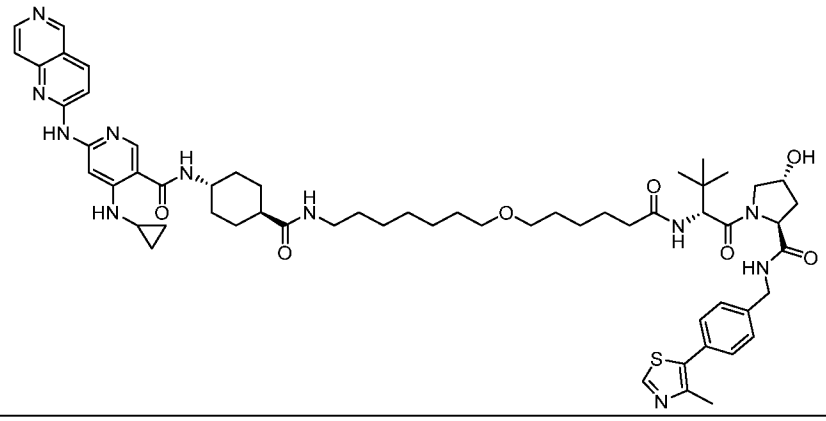
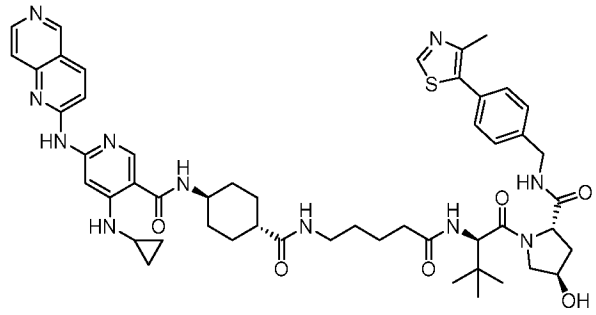
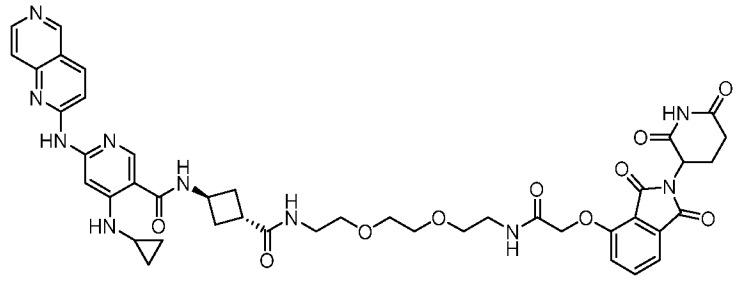
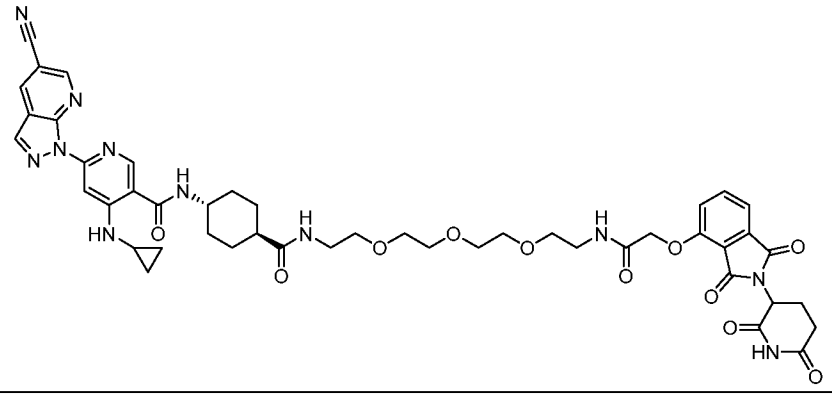
Таблица 1. Иллюстративные соединения

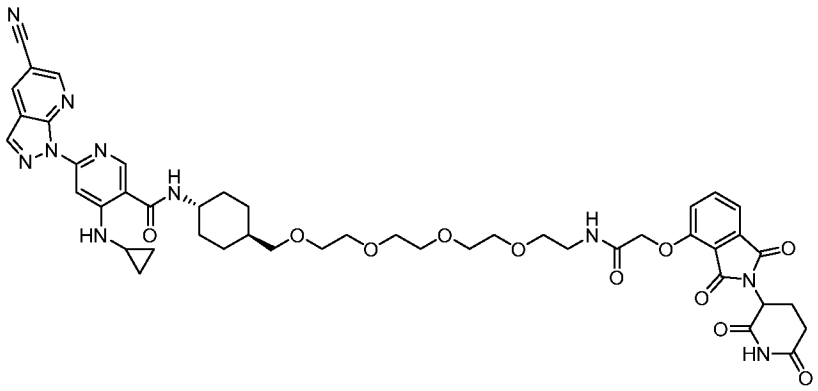
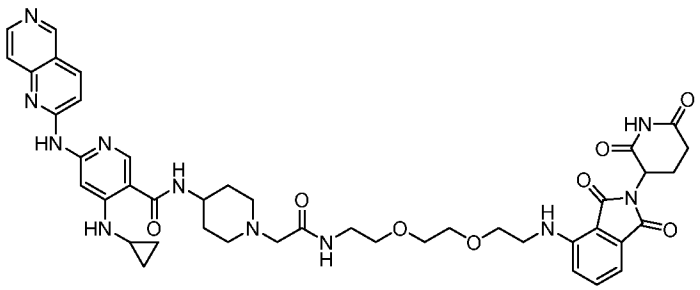
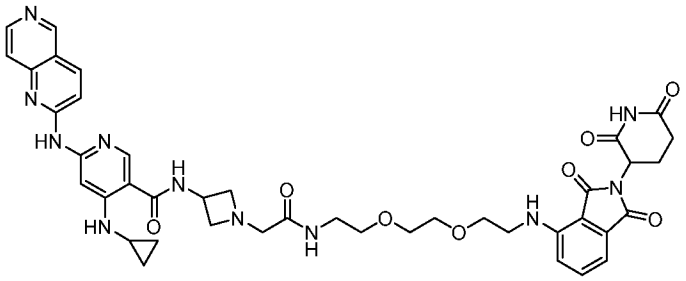
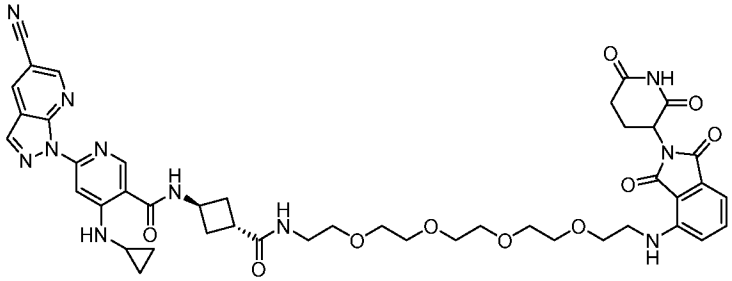
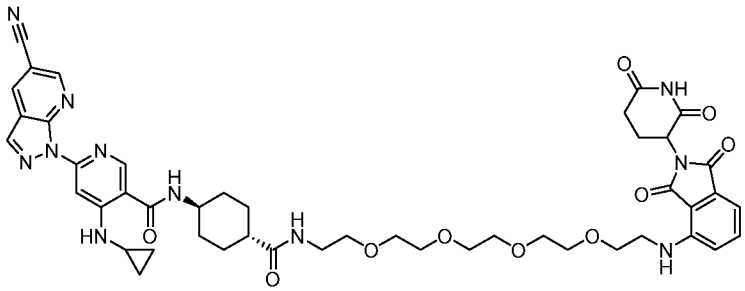
I-№	**Структура**

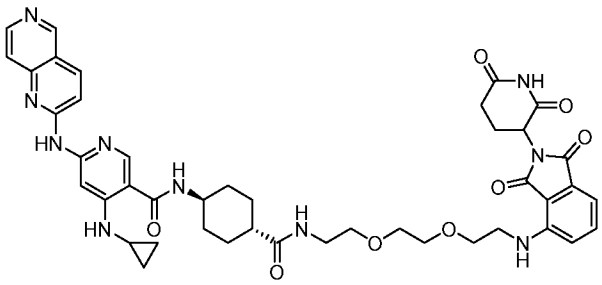
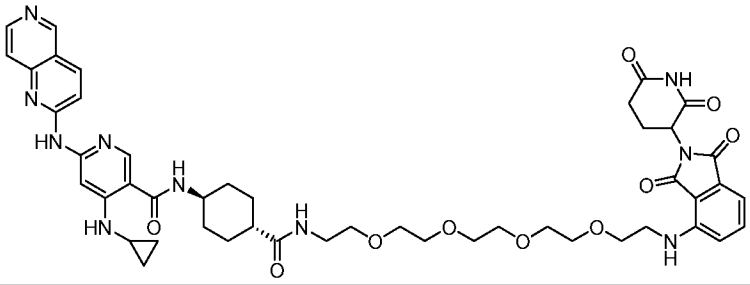
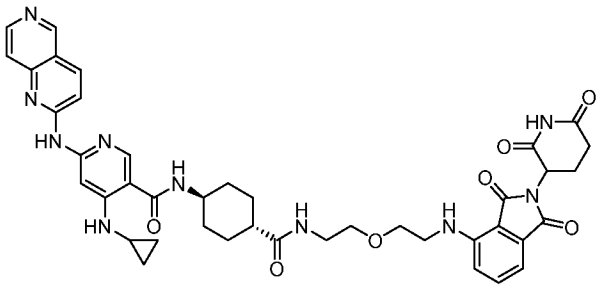
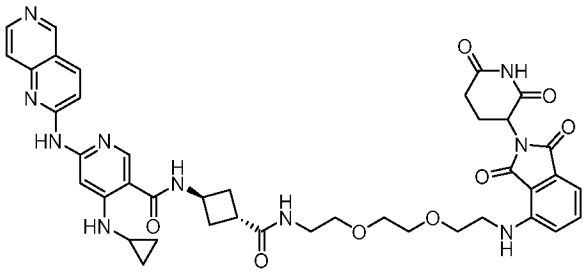
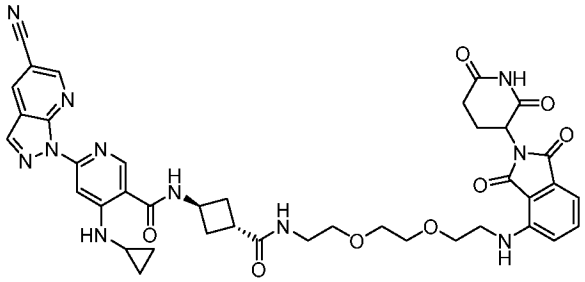
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

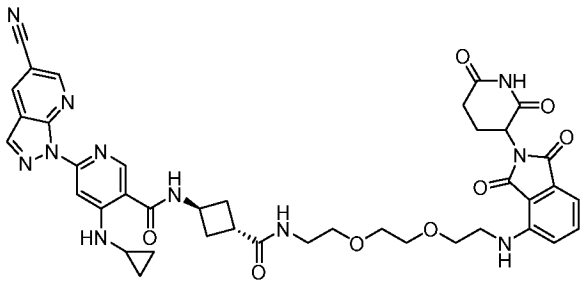
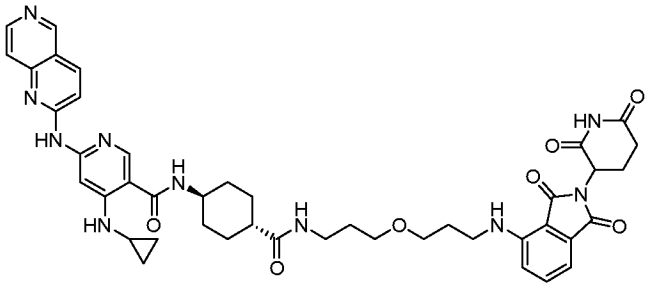
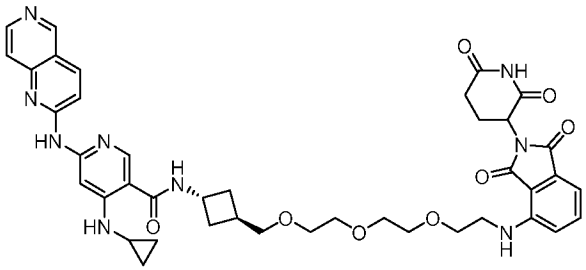
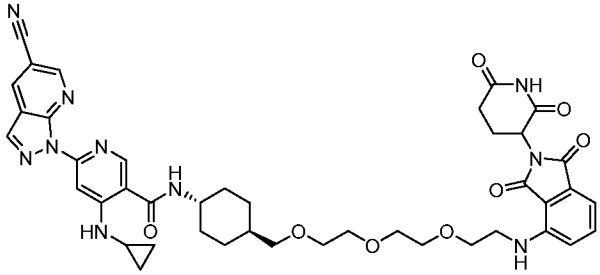
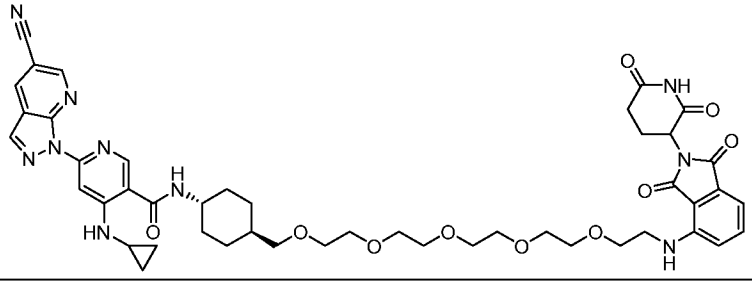
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

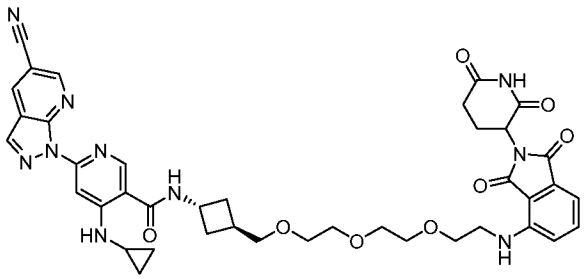
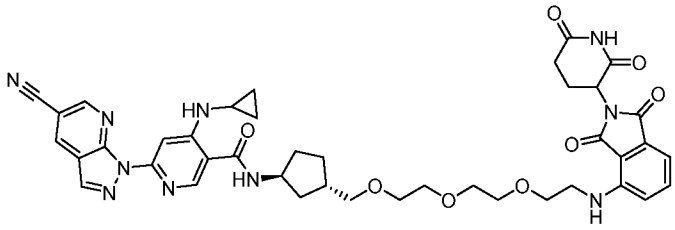
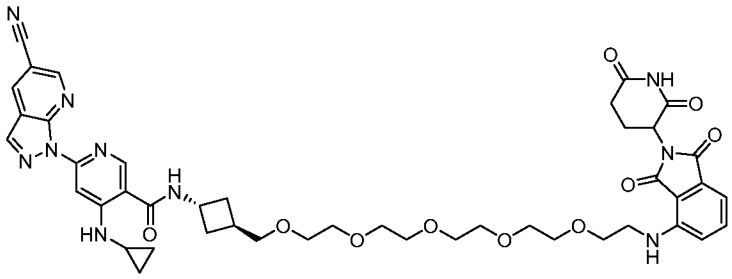
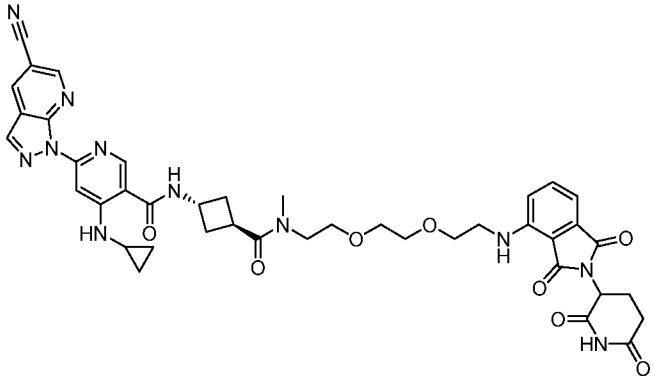
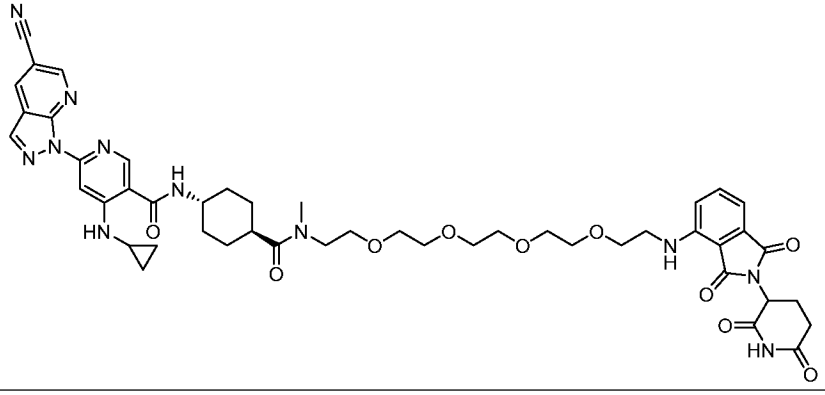
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

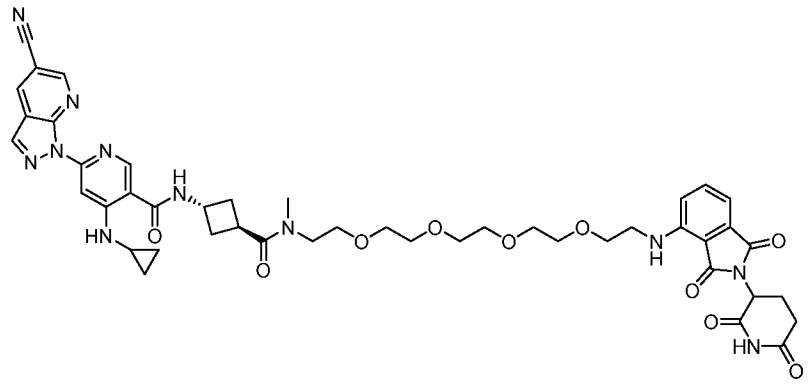
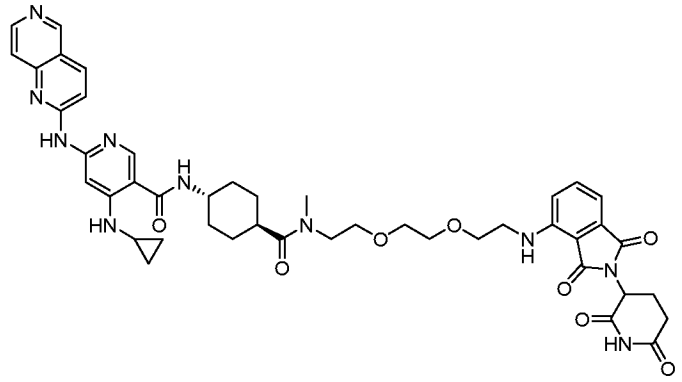
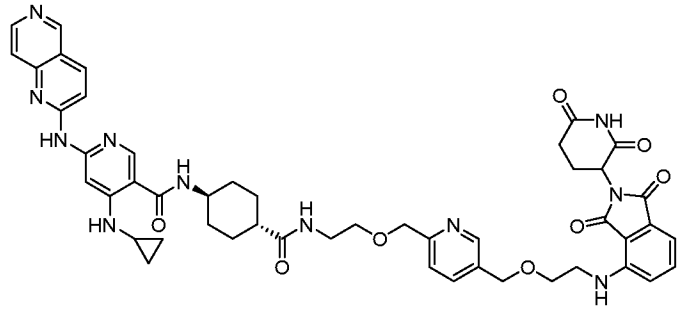
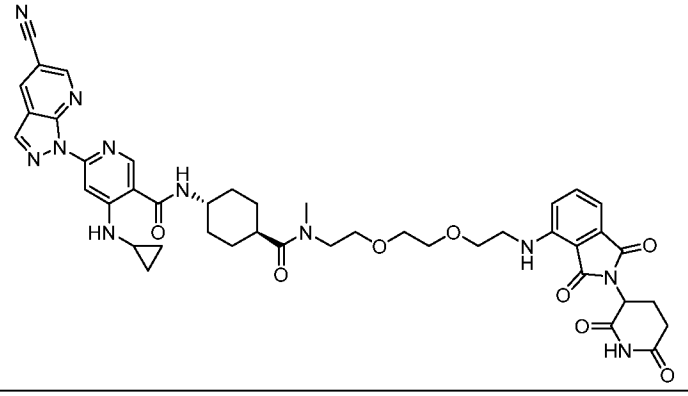
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

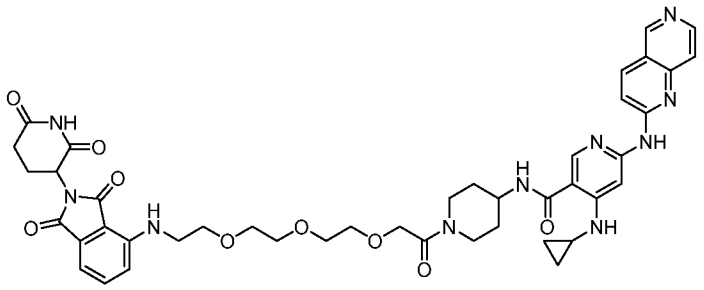
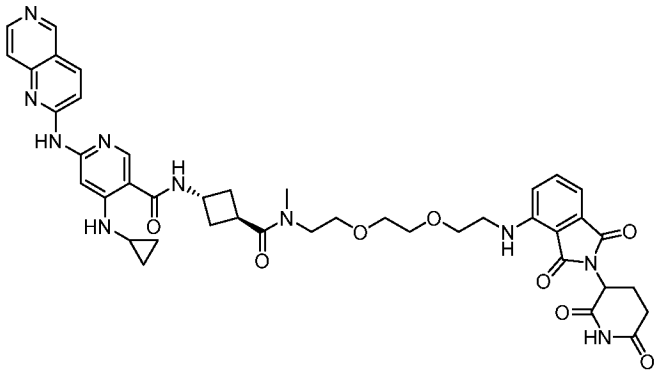
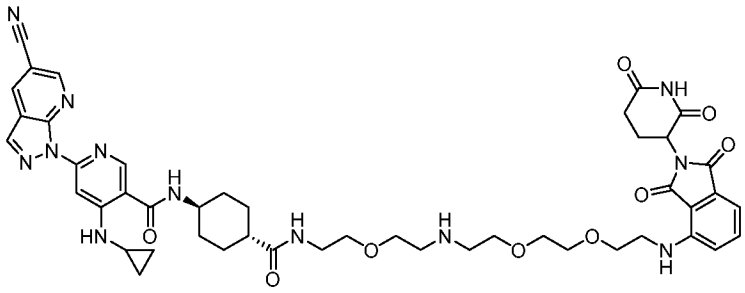
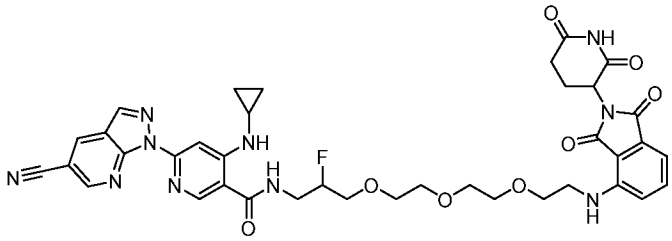
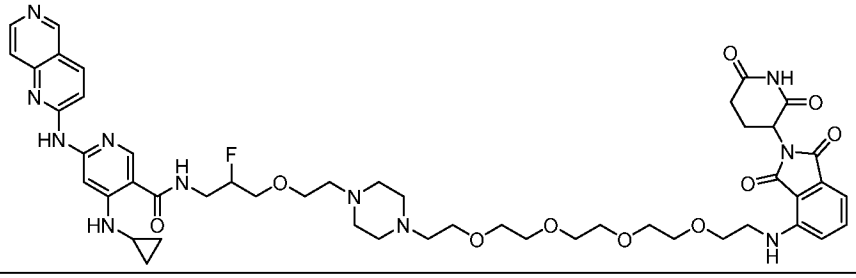
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

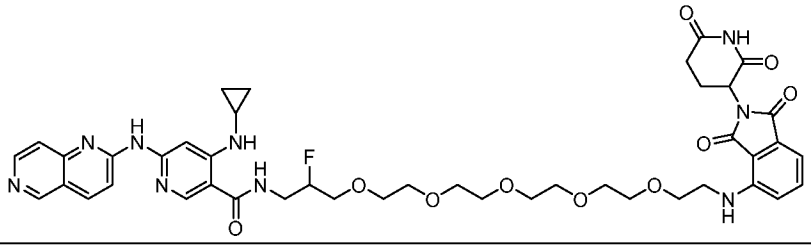
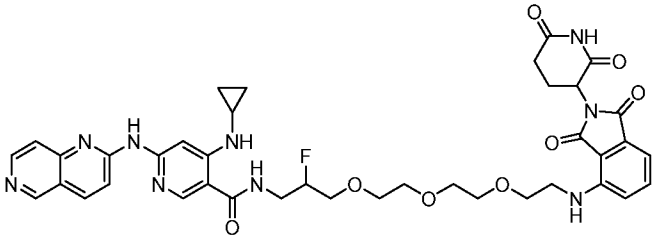
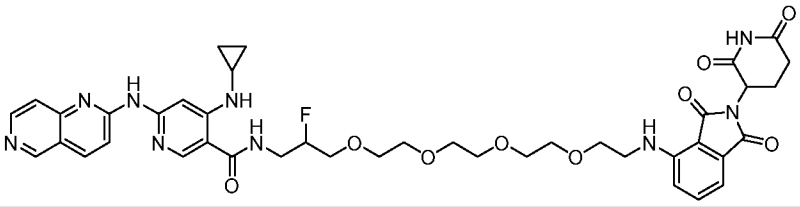
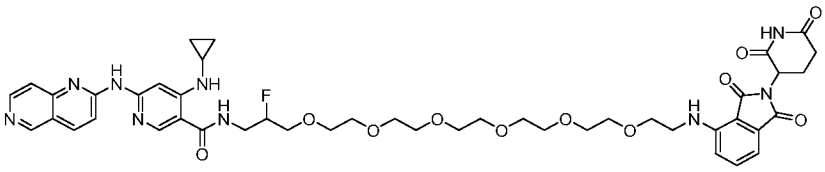
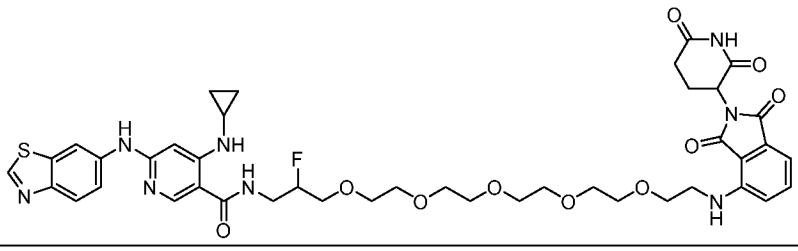
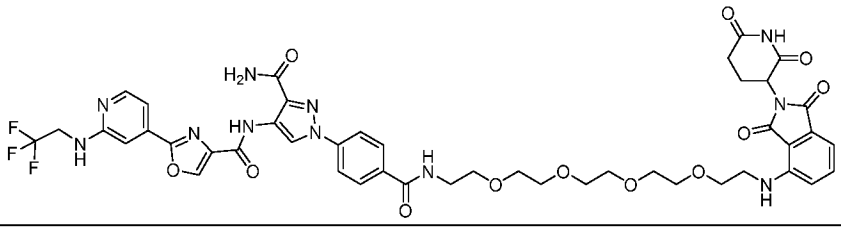
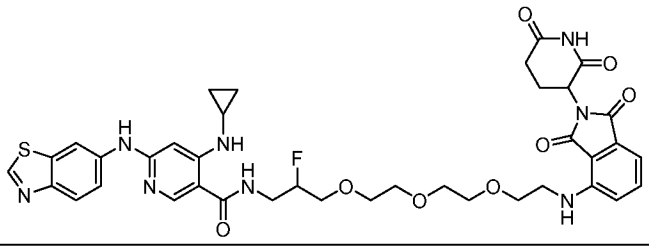
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

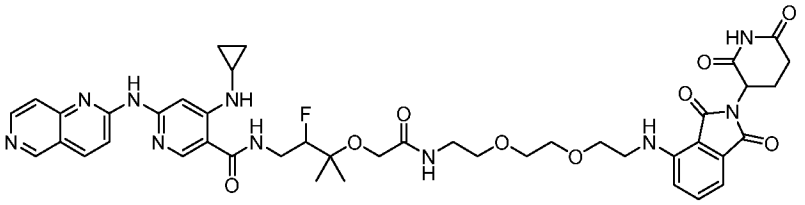
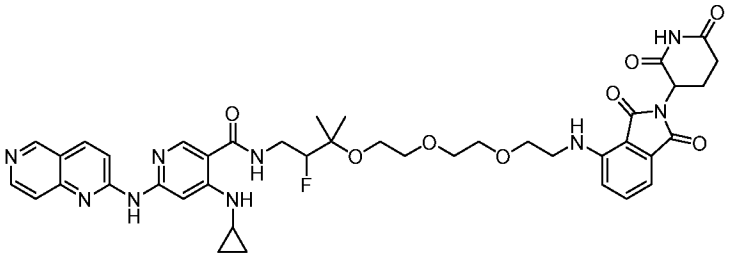
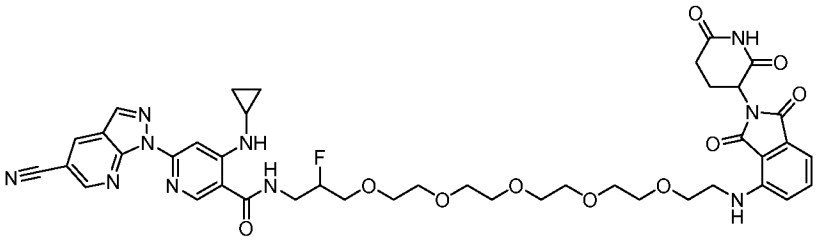
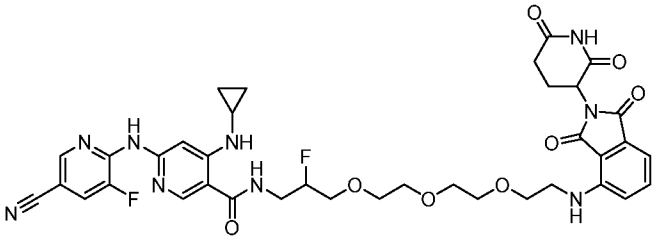
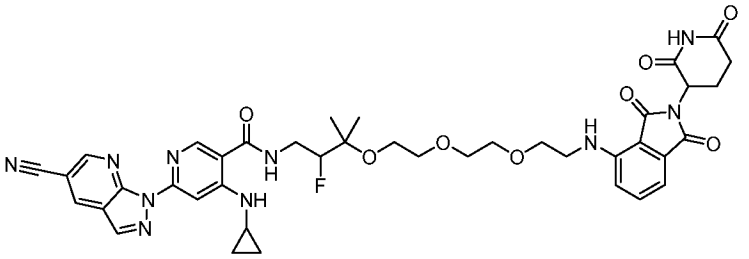
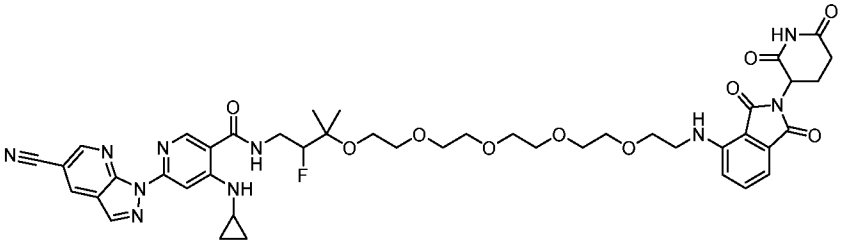
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	

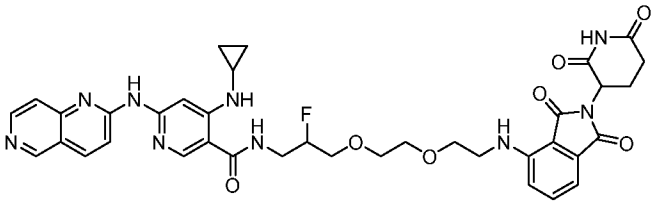
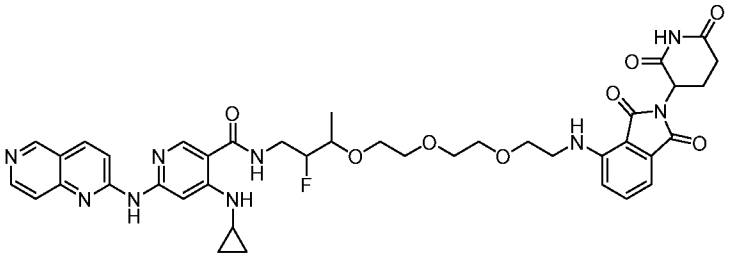
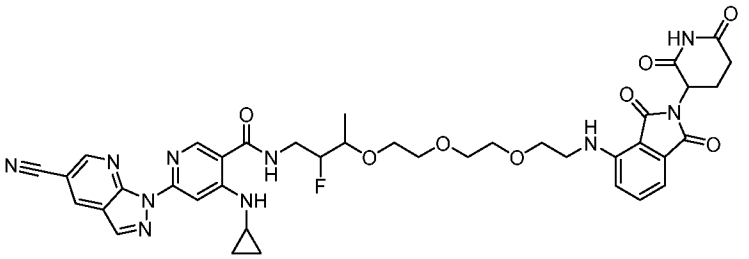
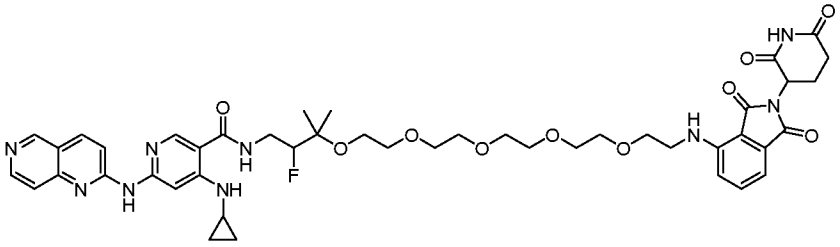
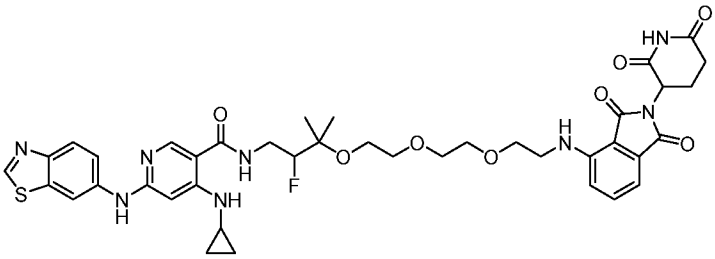
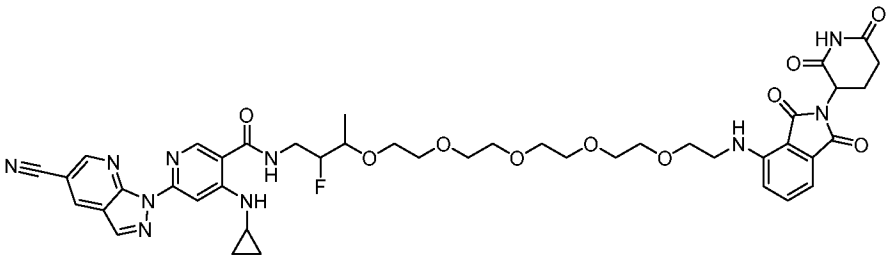
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	

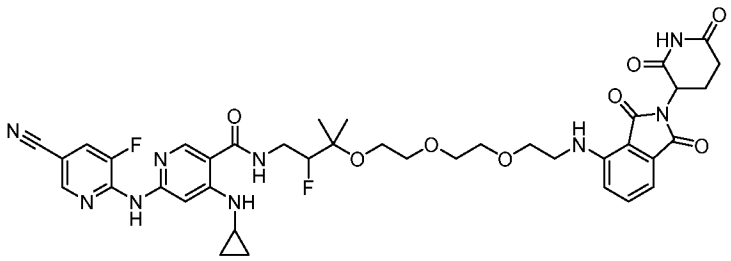
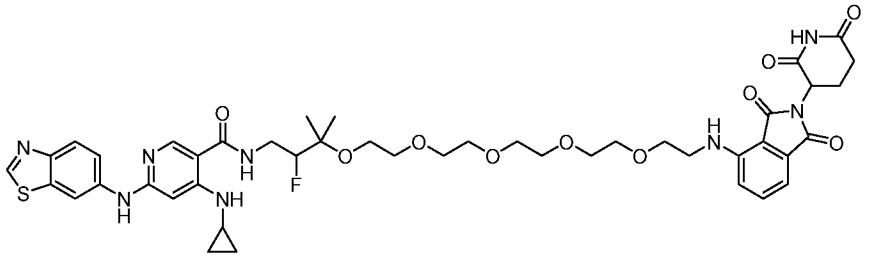
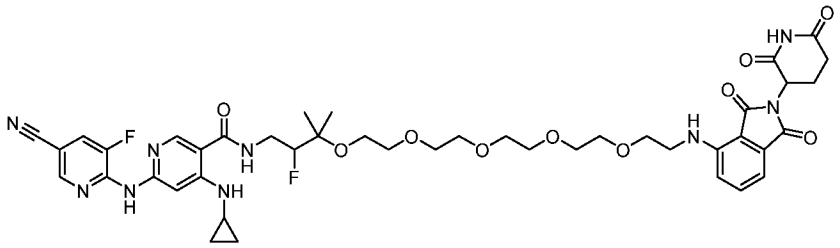
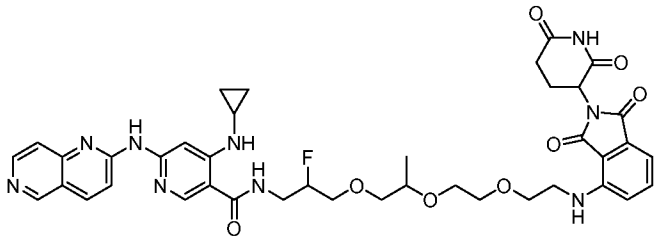
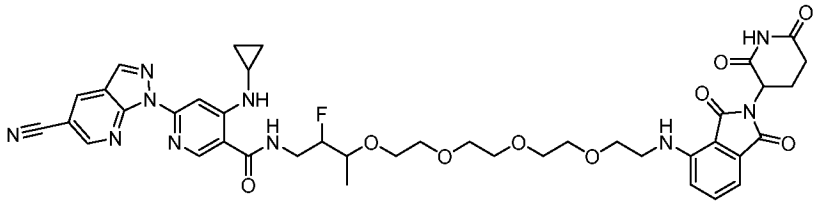
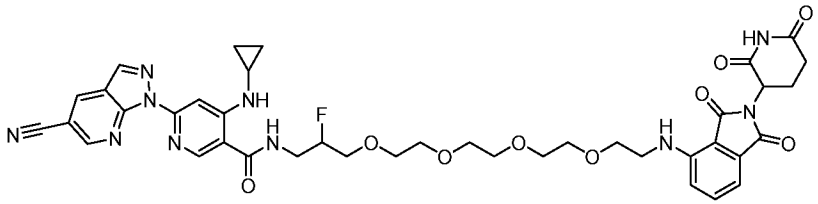
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	

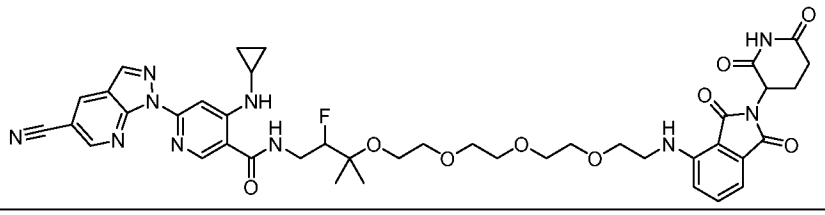
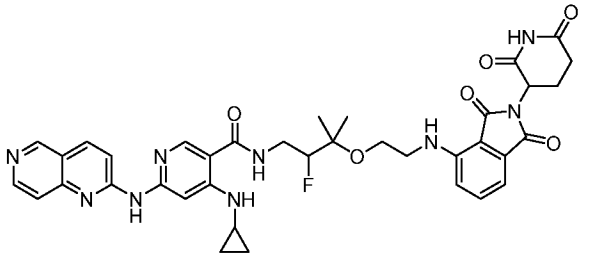
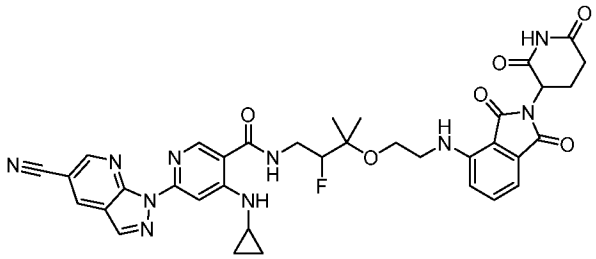
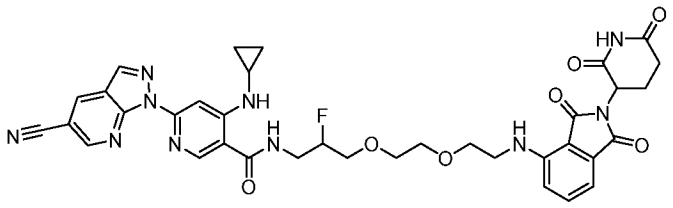
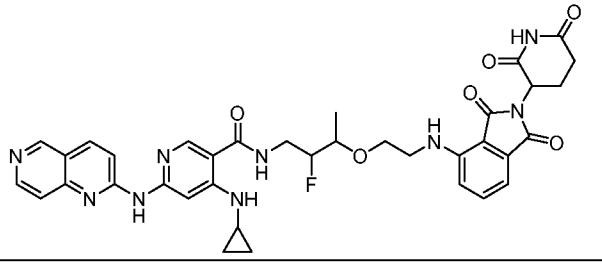
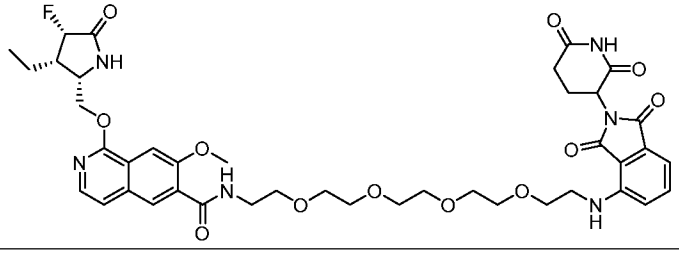
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	

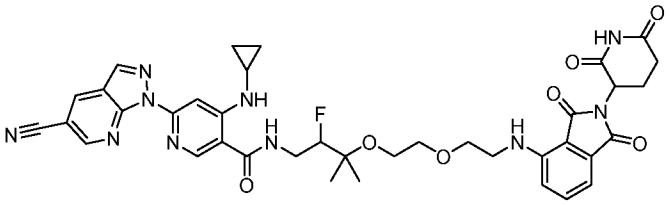
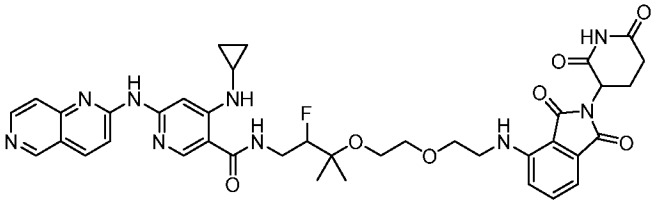
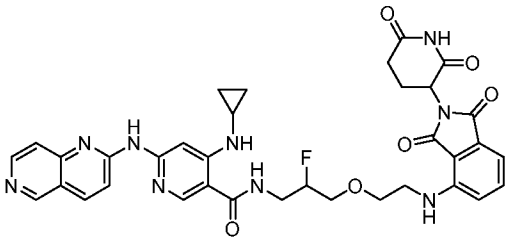
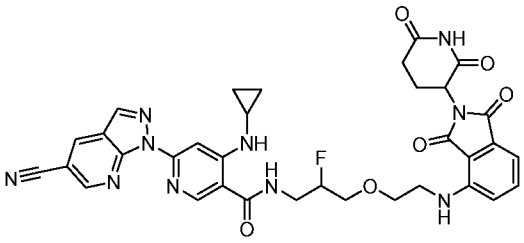
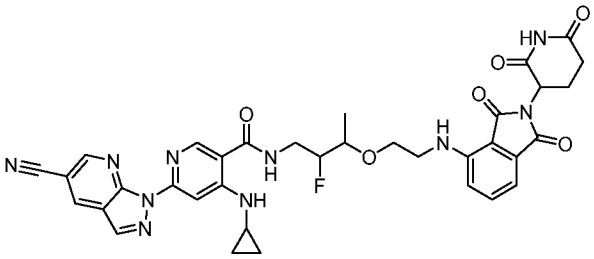
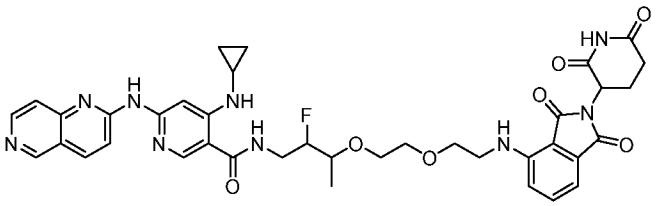
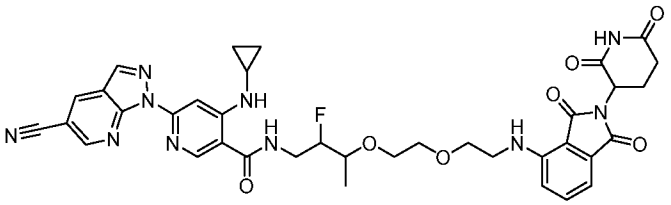
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

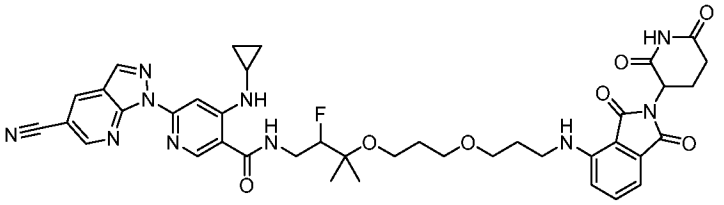
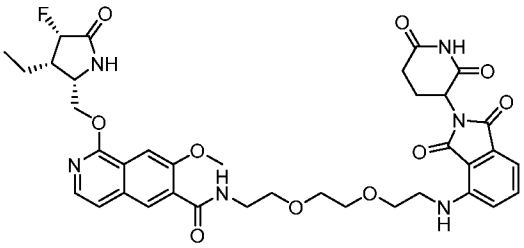
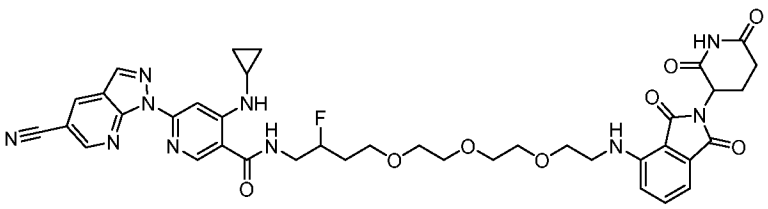
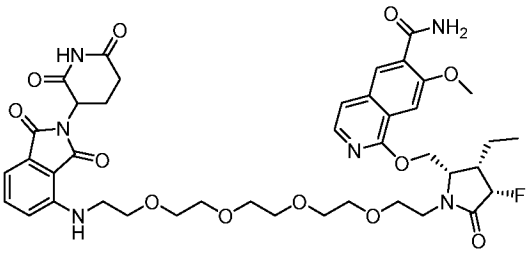
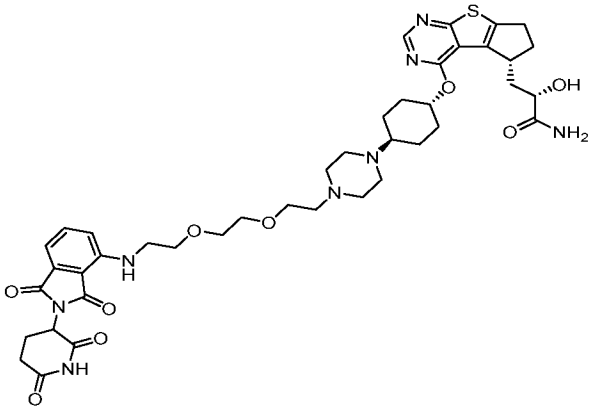
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	

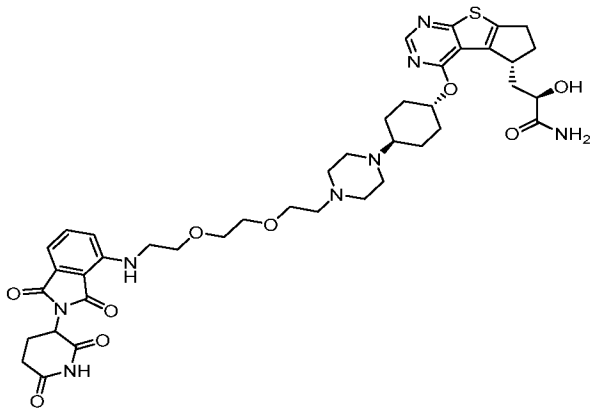
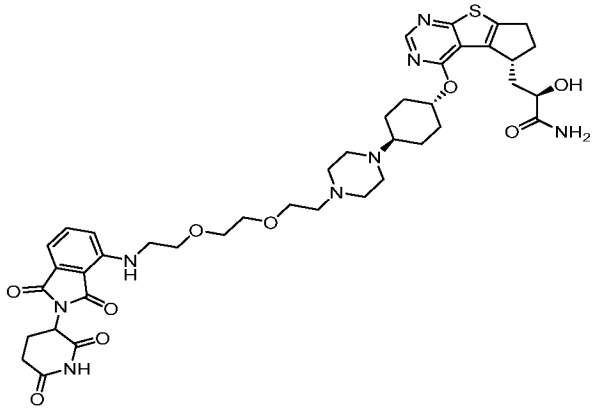
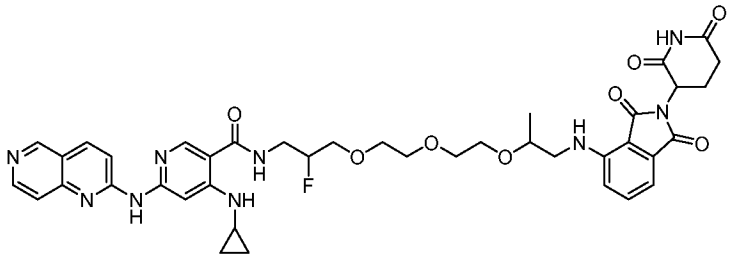
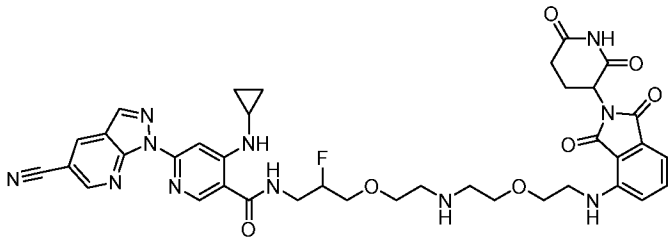
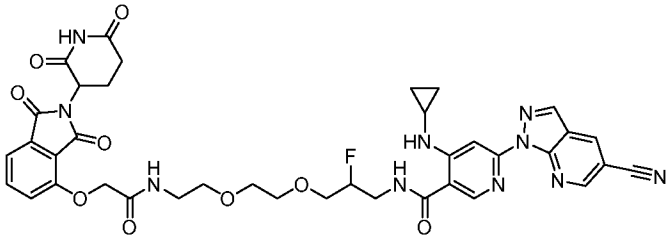
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

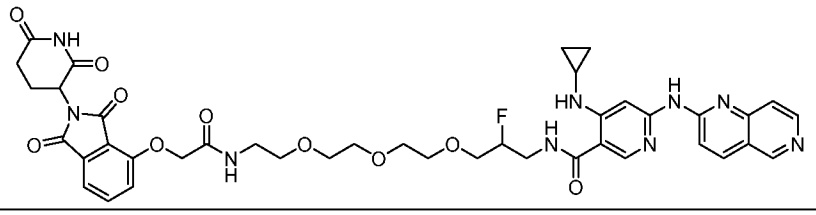
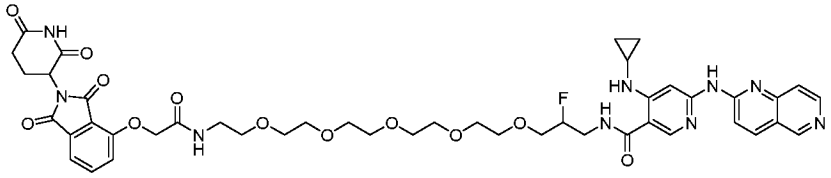
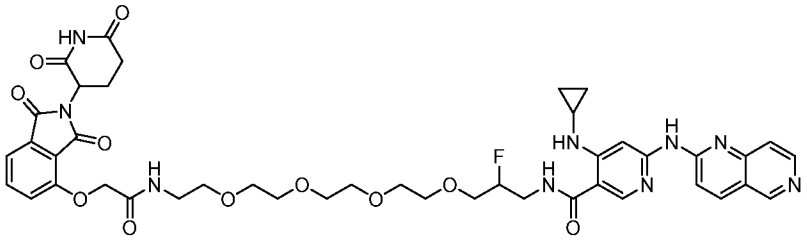
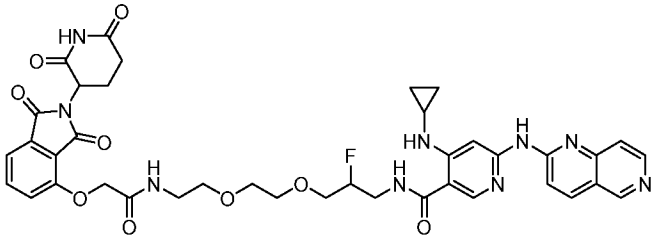
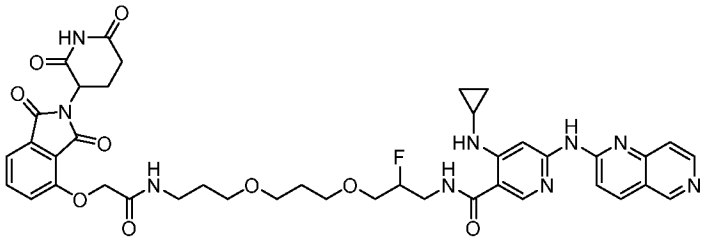
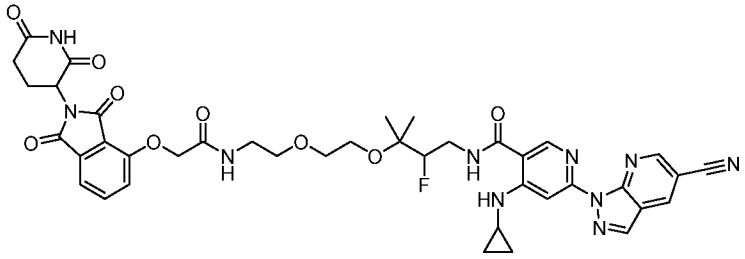
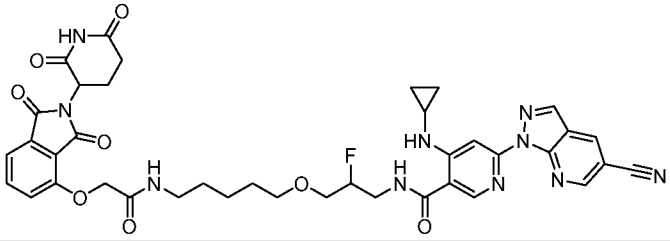
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	

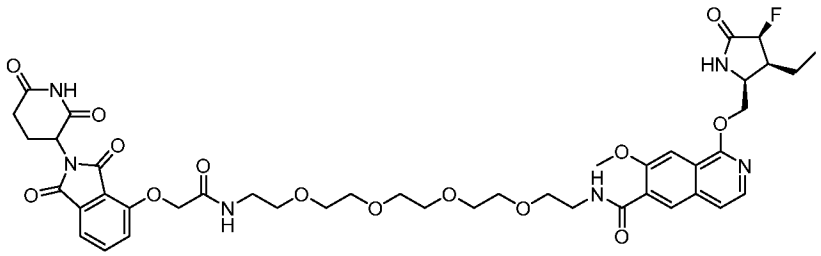
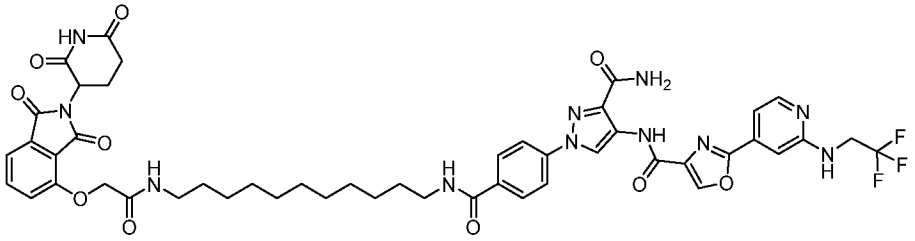
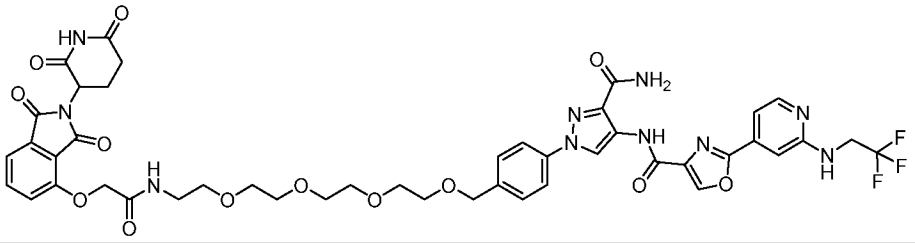
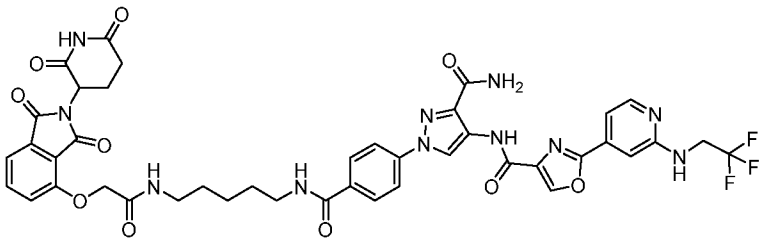
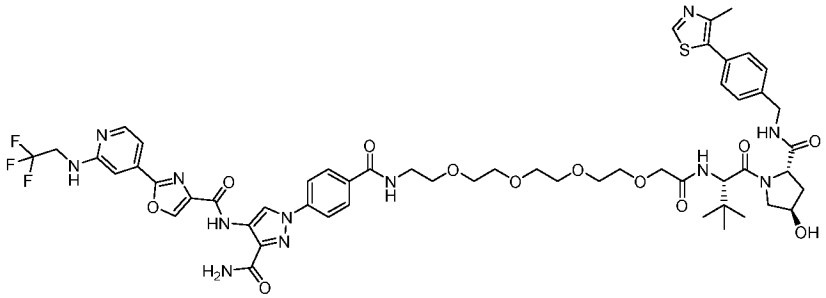
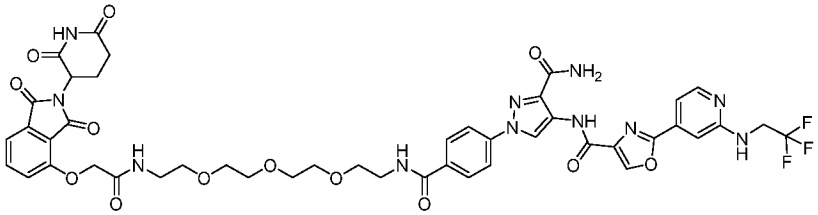
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

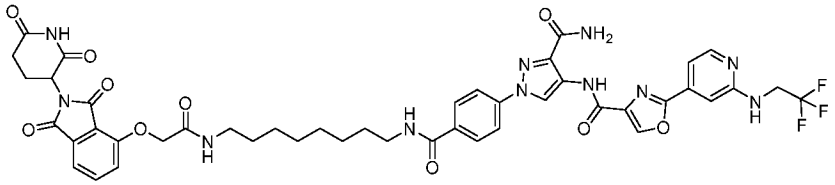
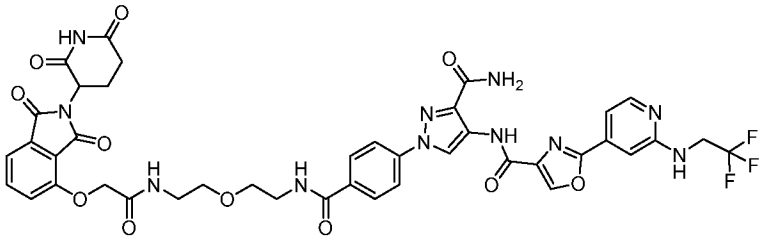
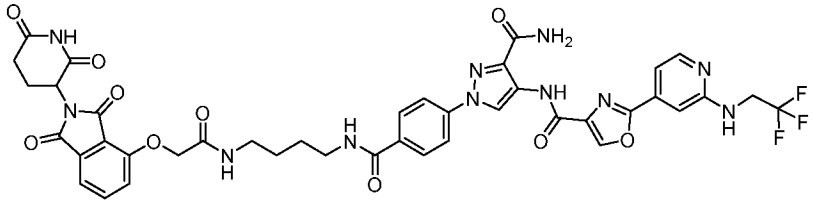
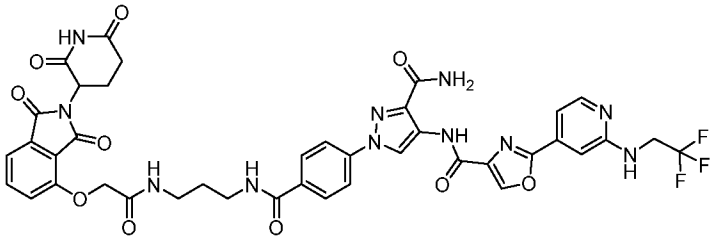
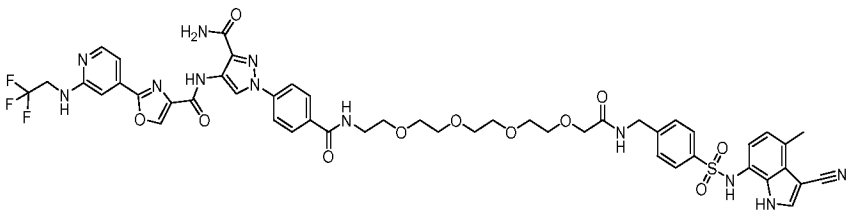
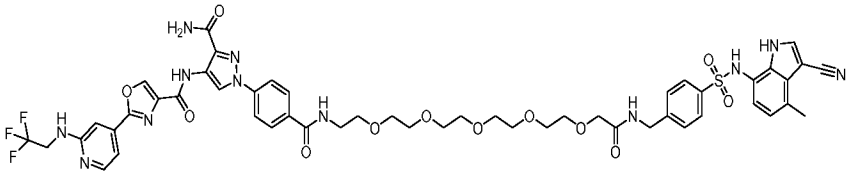
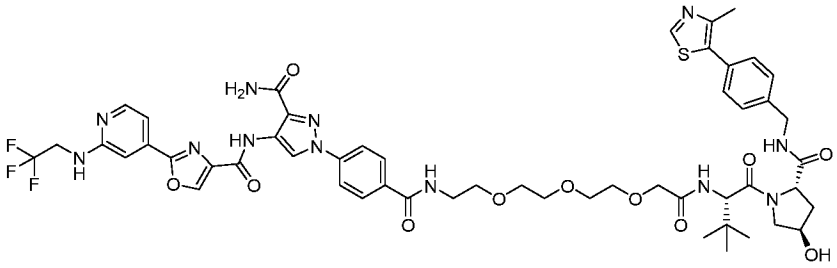
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	

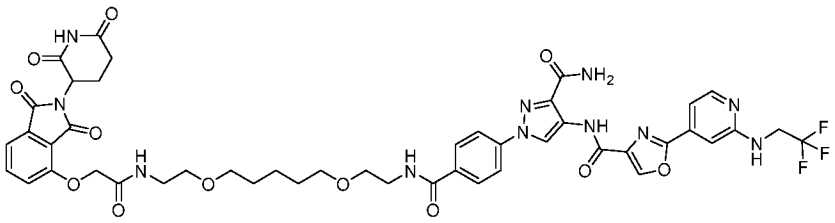
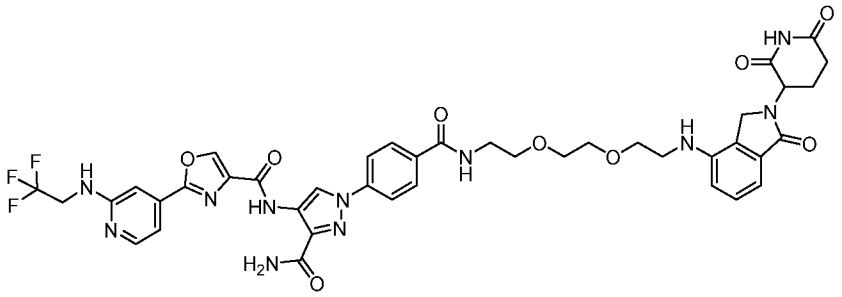
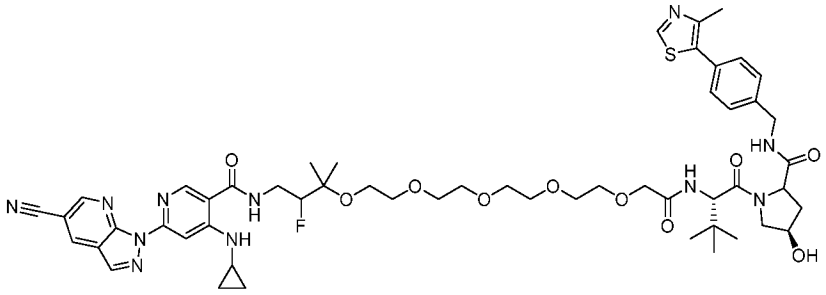
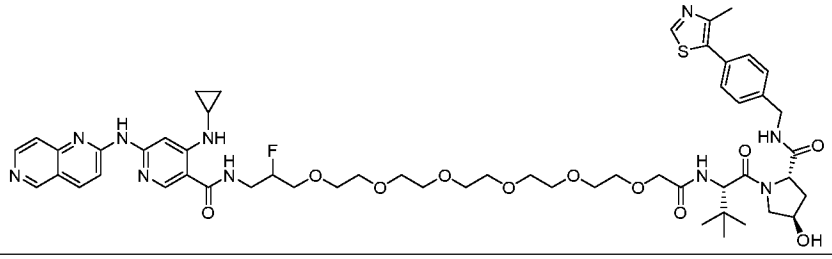
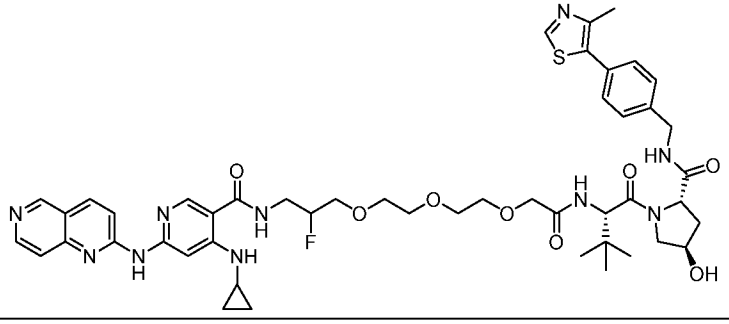
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

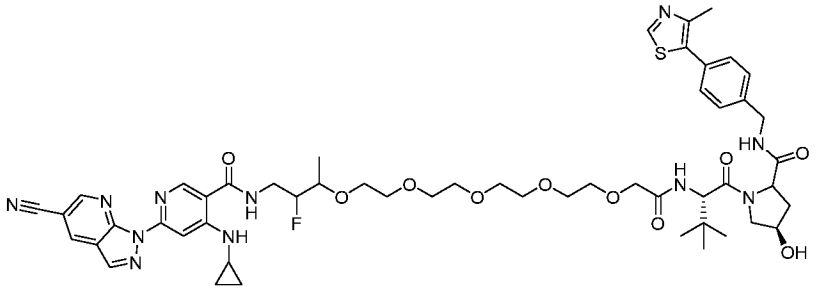
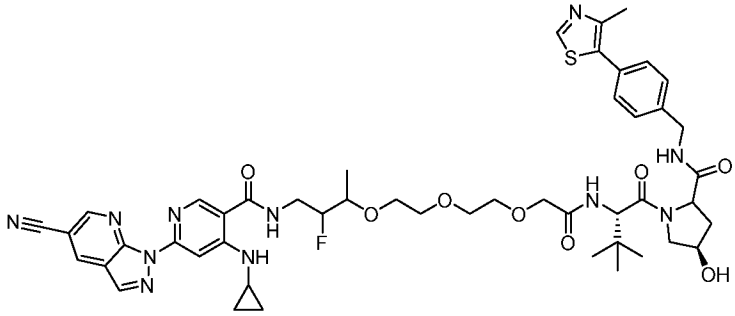
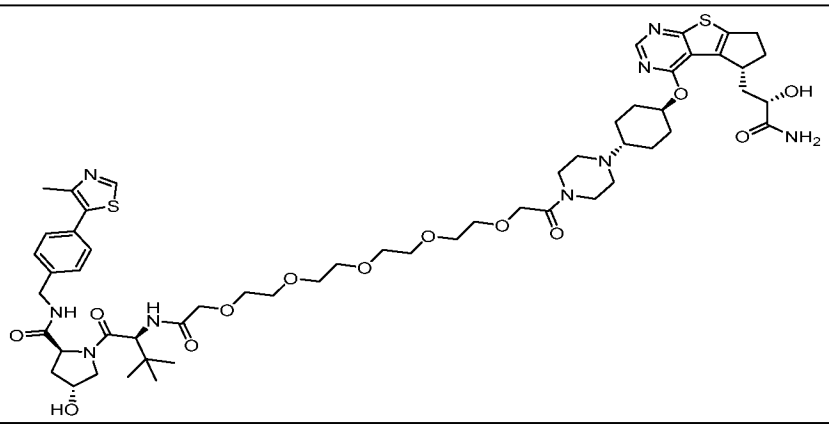
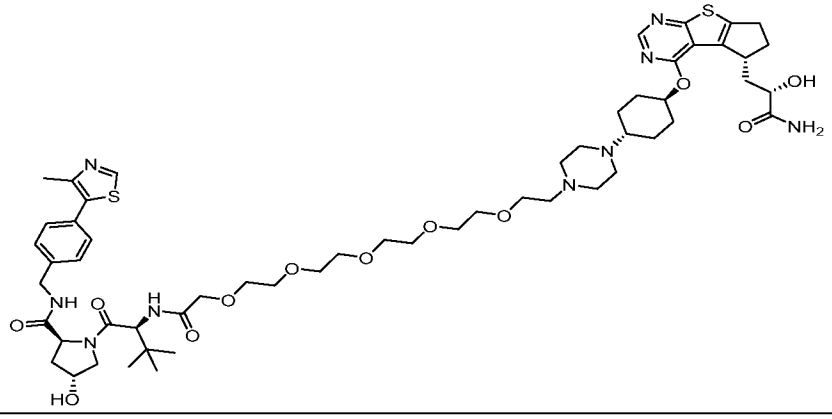
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	

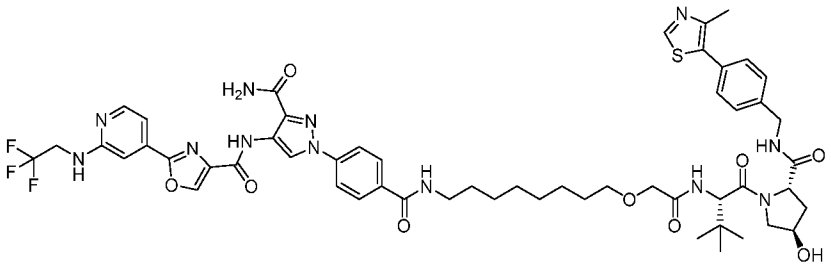
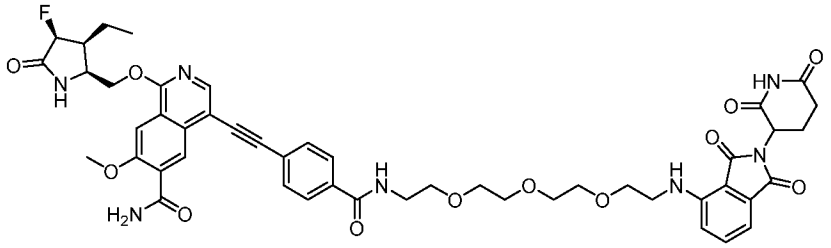
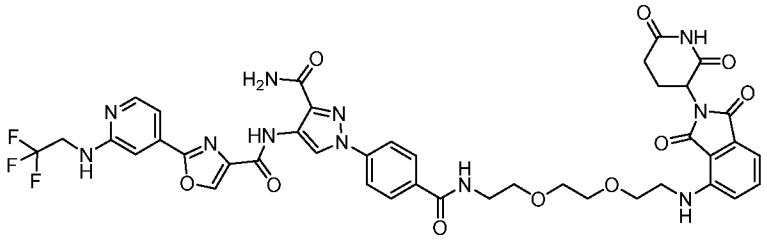
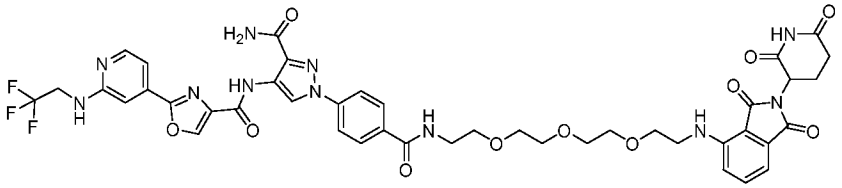
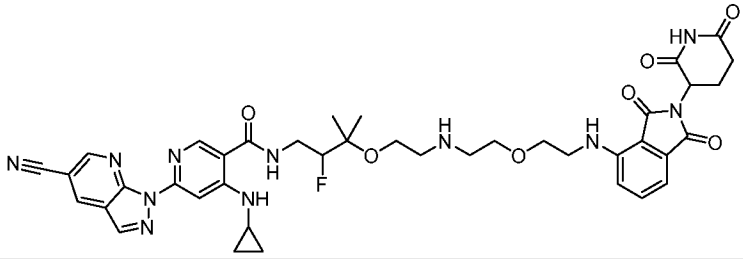
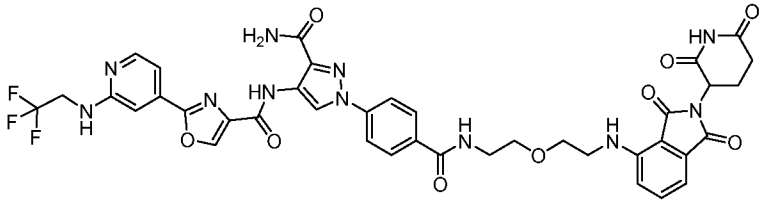
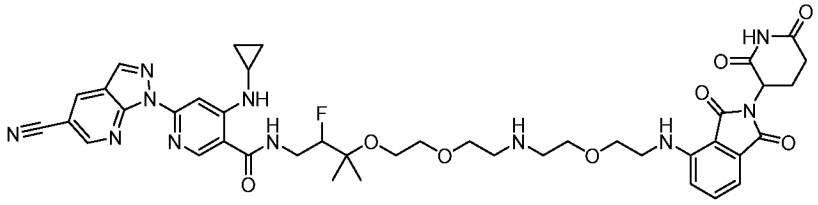
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

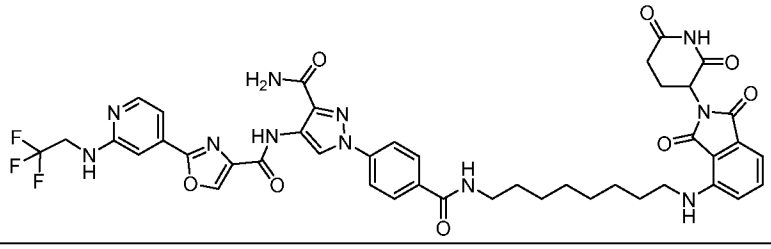
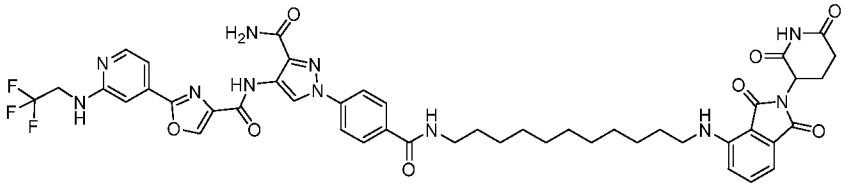
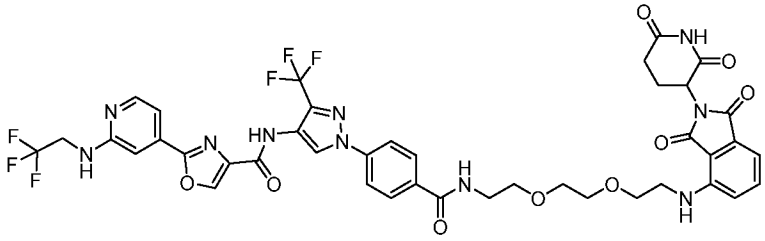
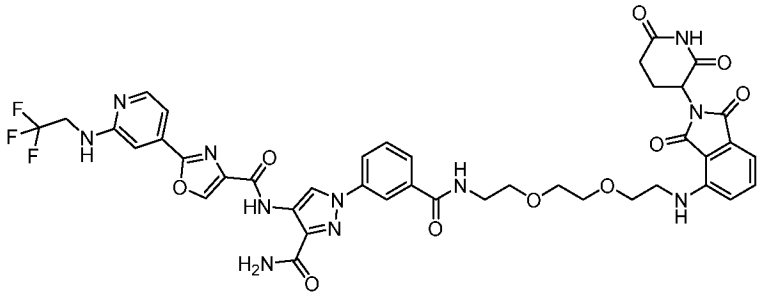
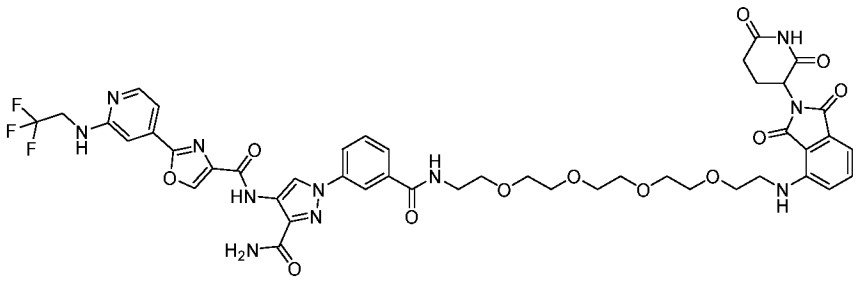
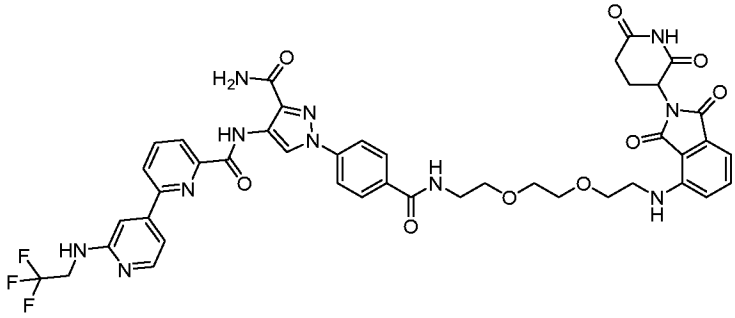
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	

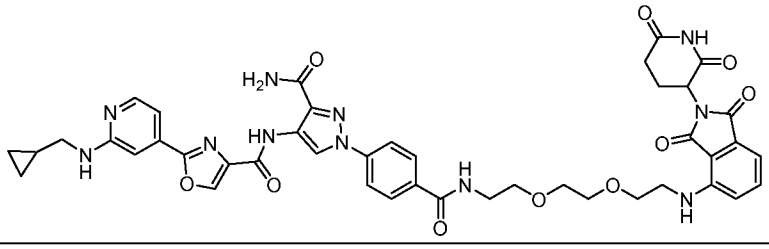
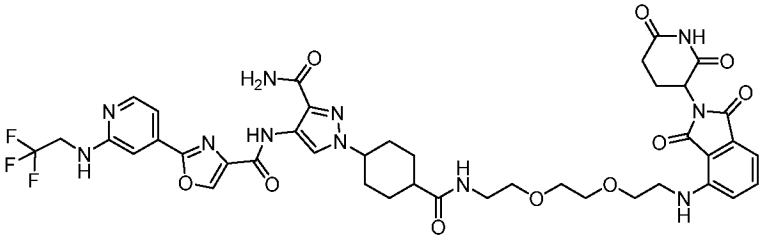
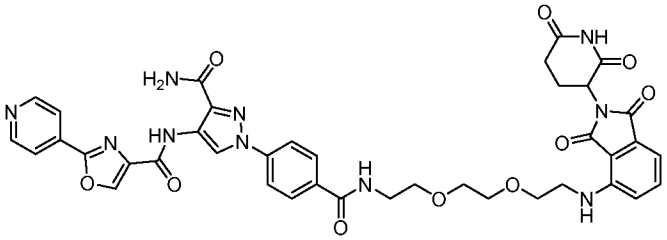
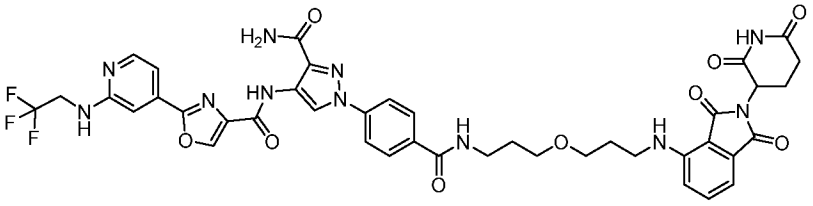
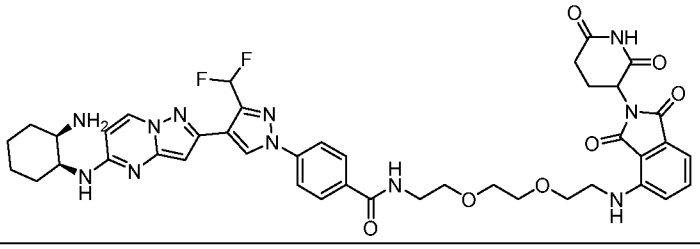
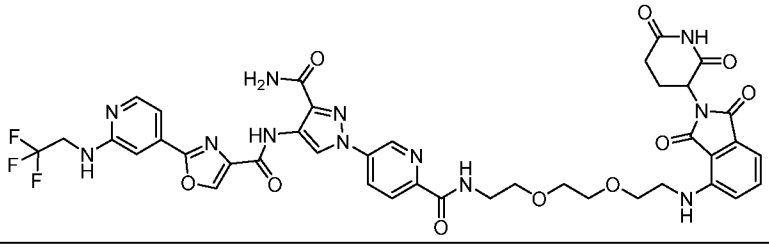
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	

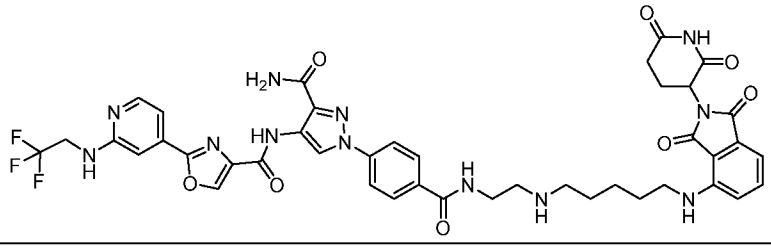
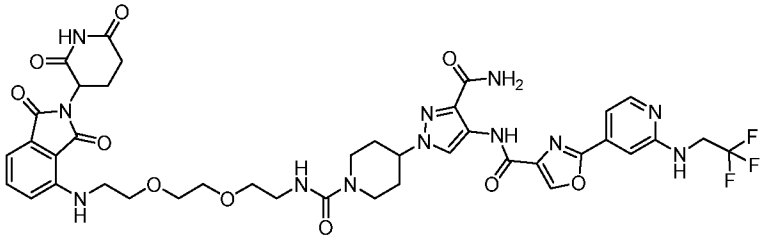
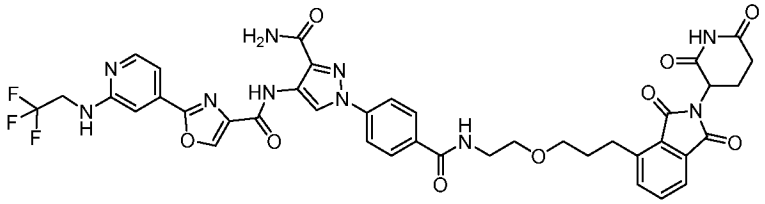
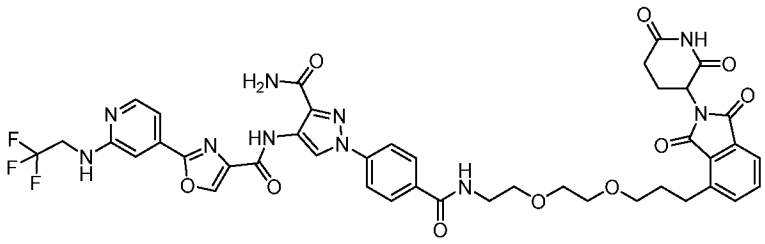
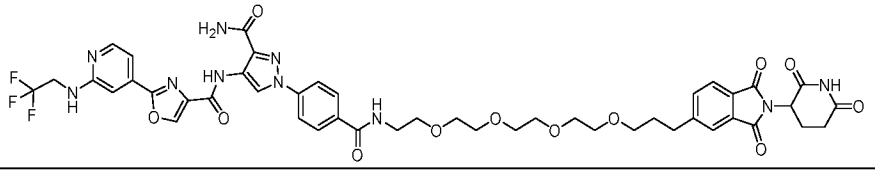
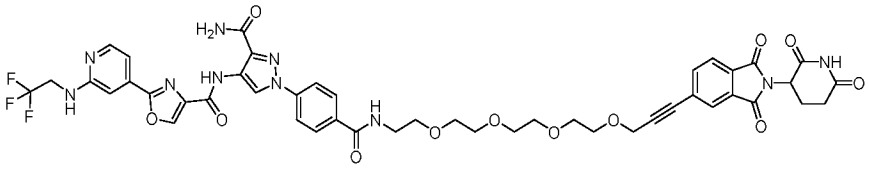
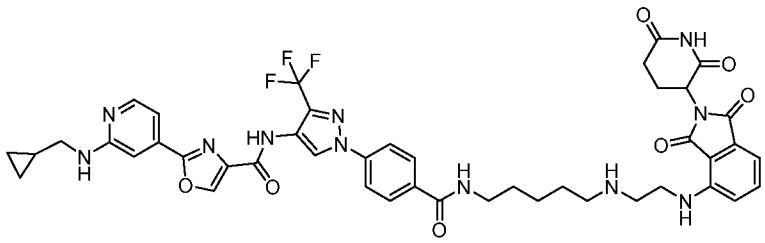
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

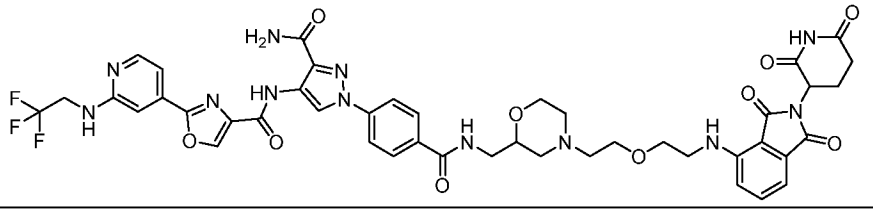
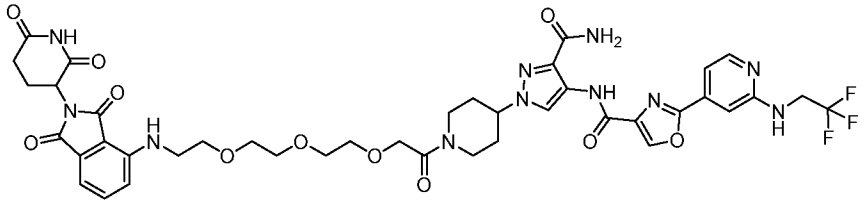
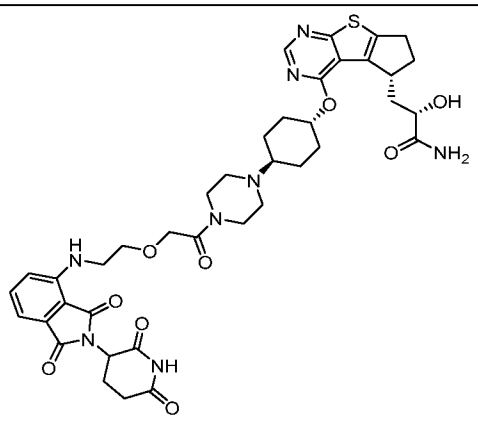
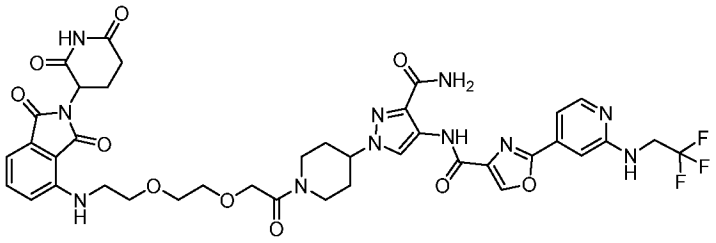
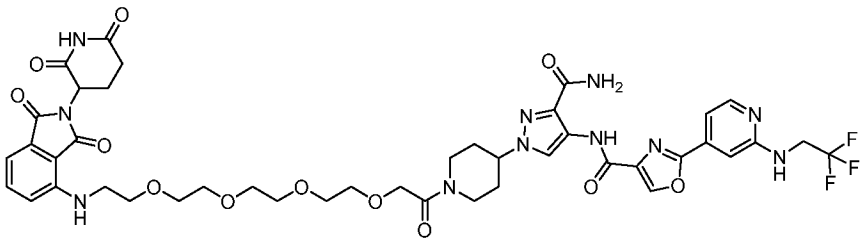
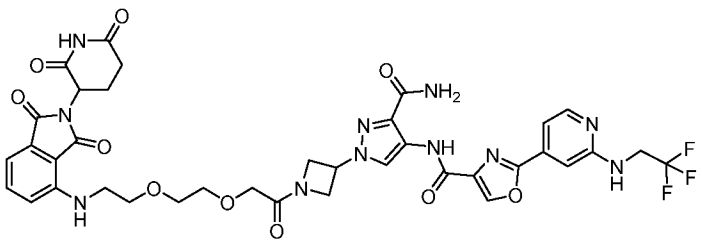
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	

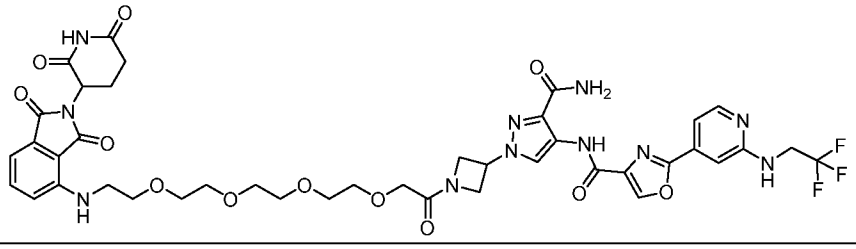
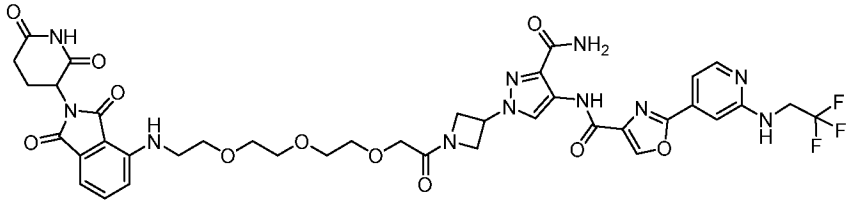
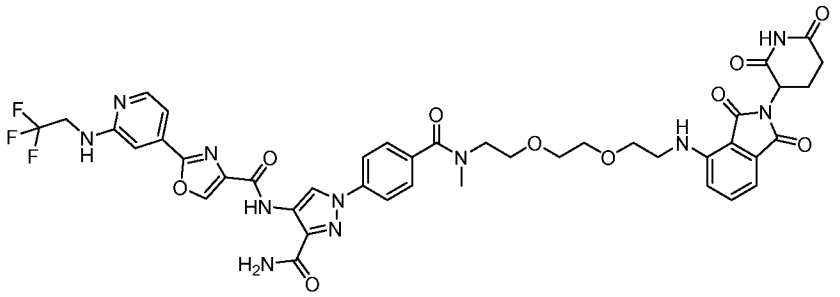
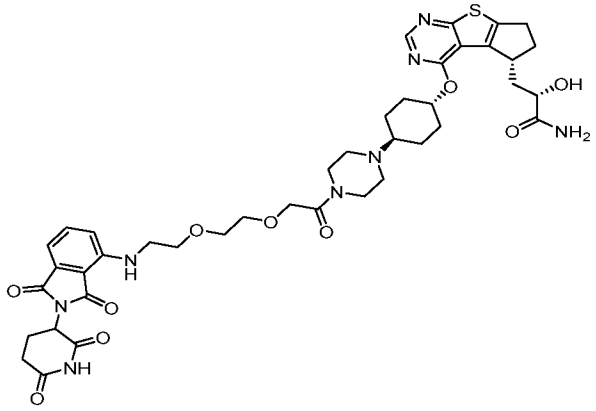
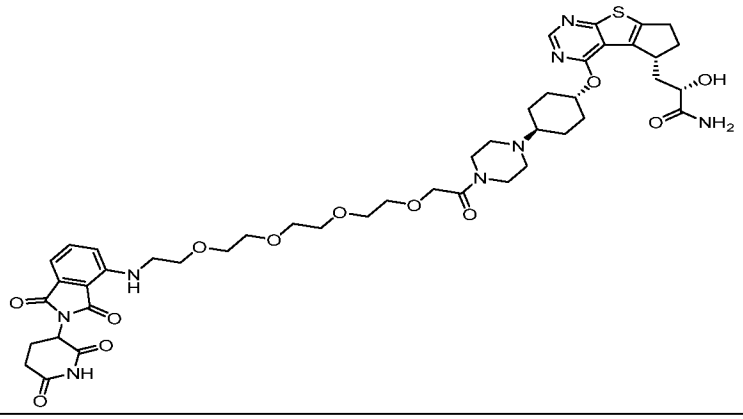
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	

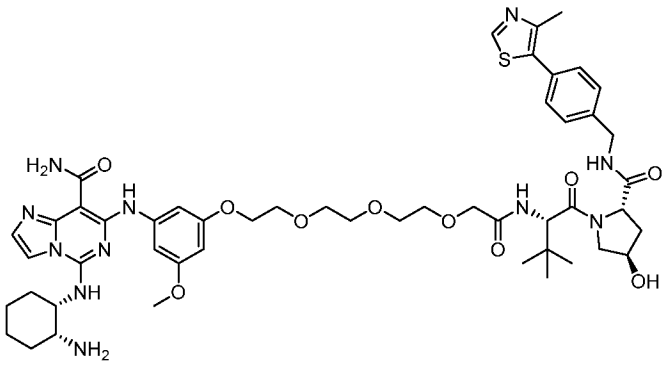
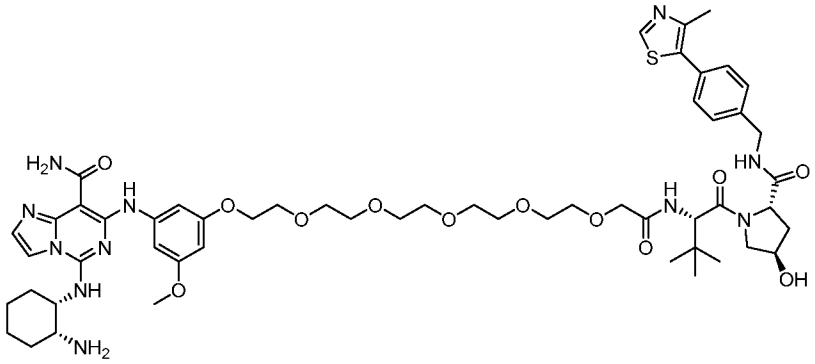
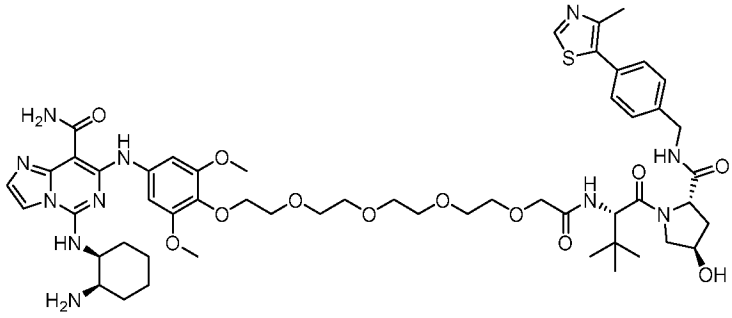
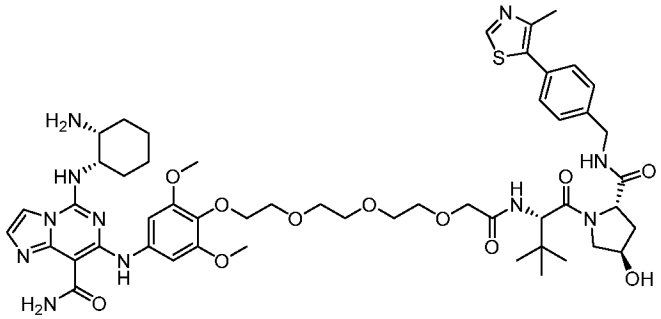
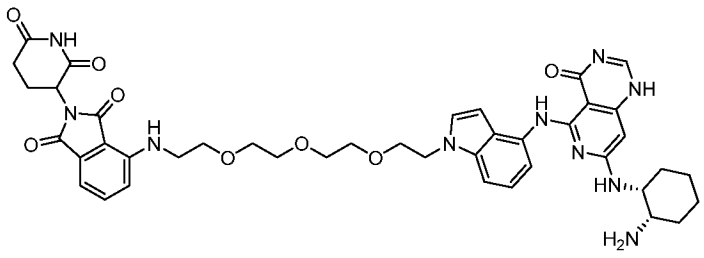
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	
I-137	

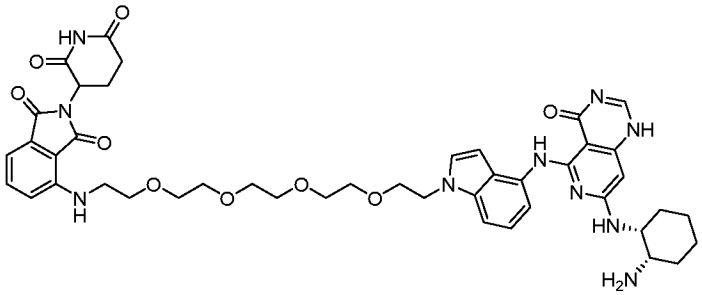
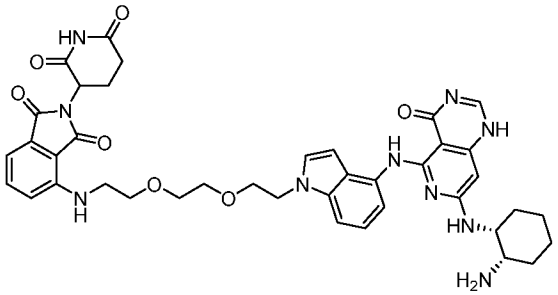
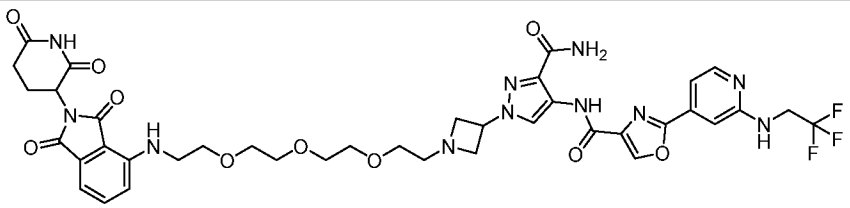
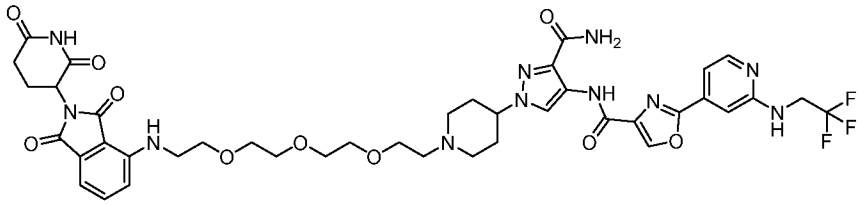
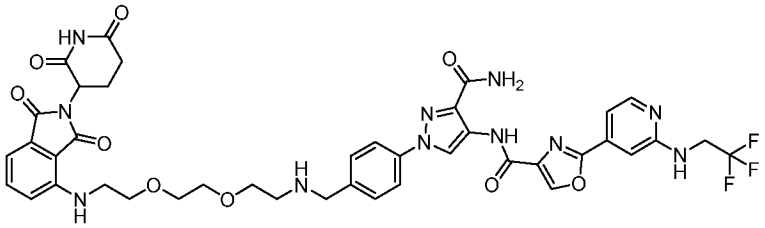
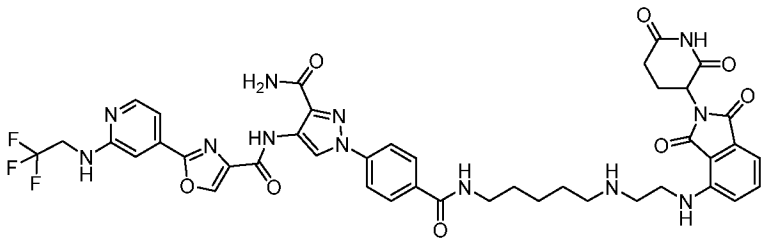
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	

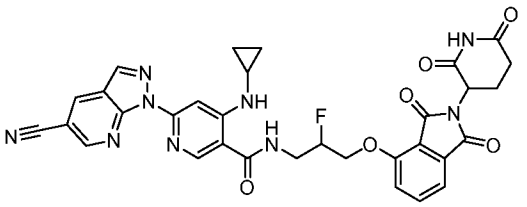
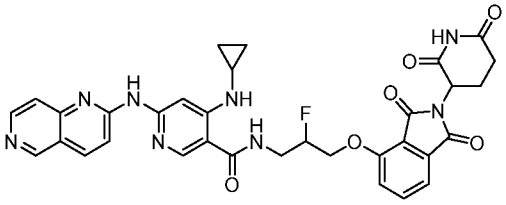
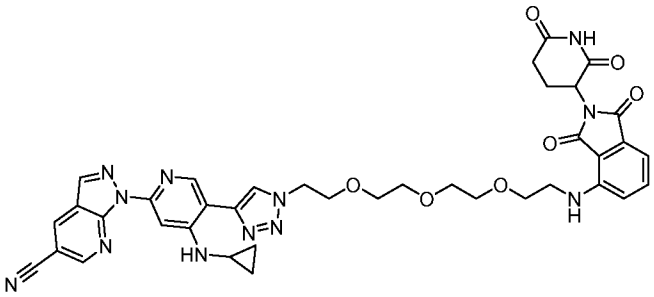
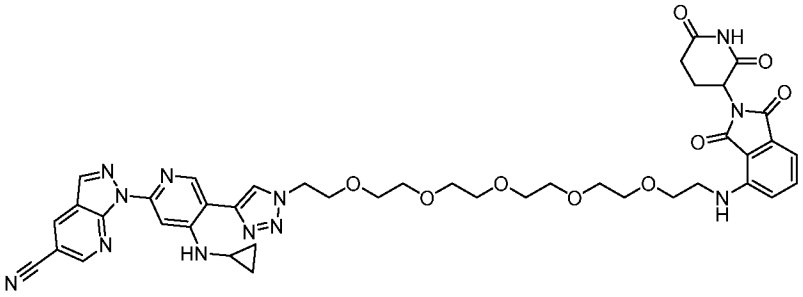
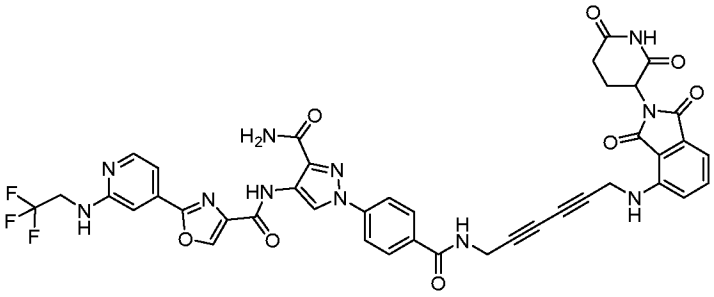
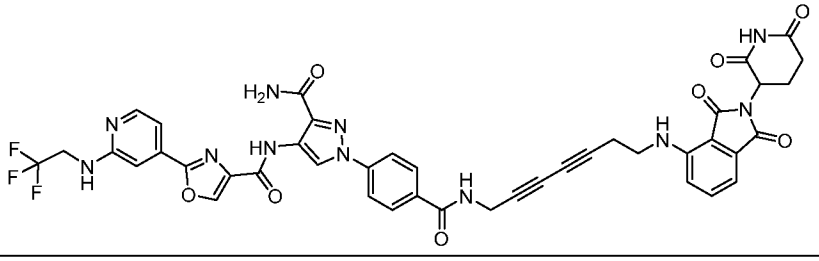
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	

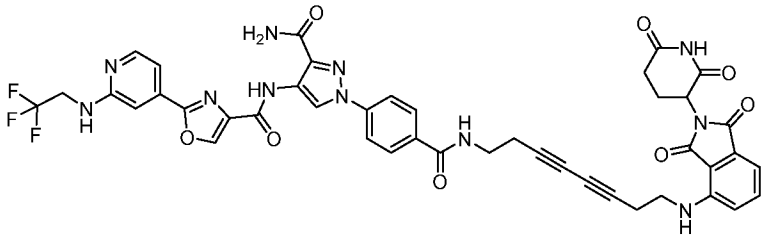
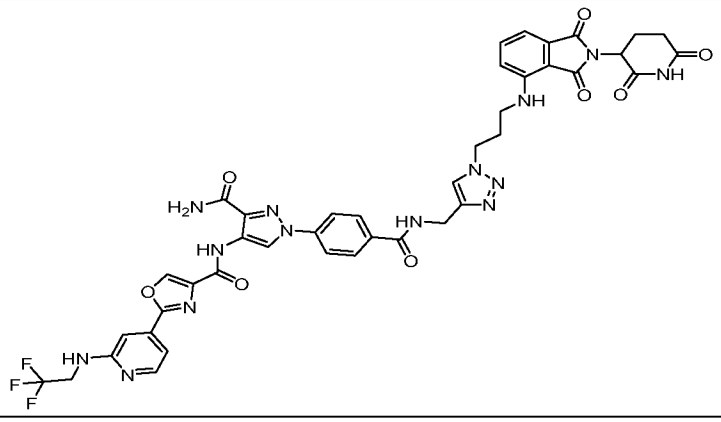
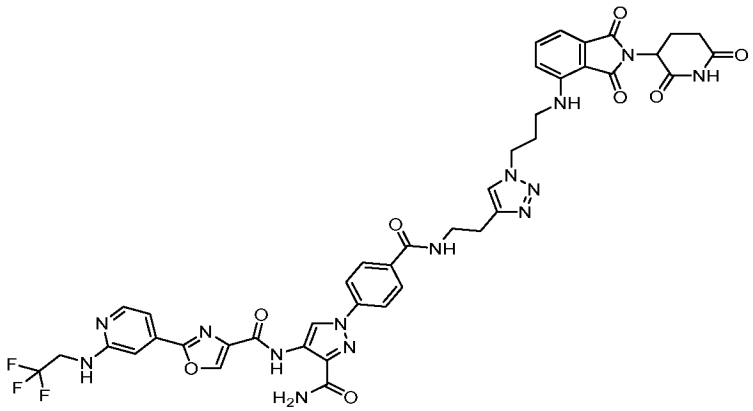
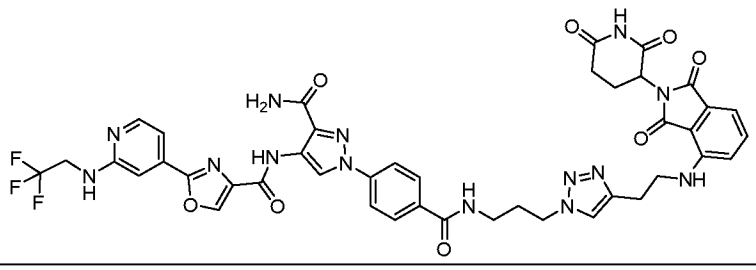
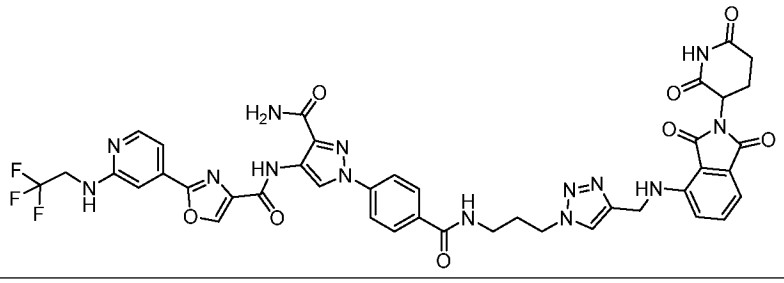
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

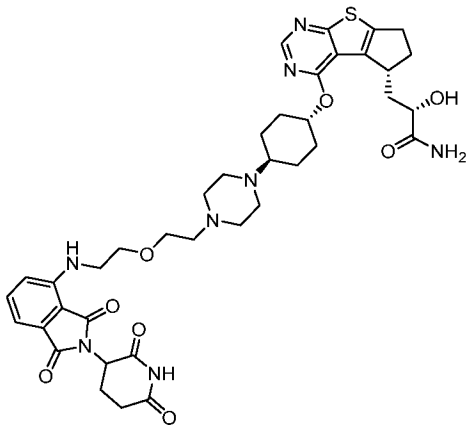
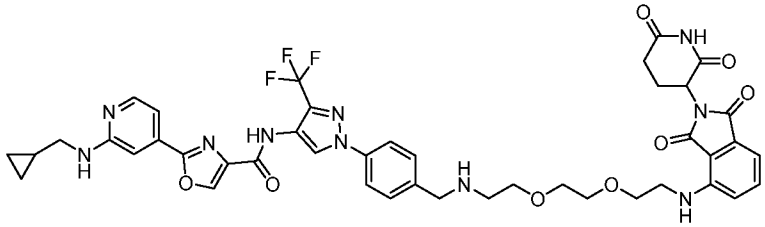
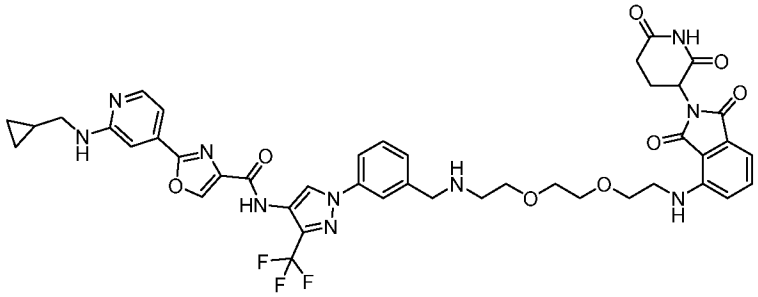
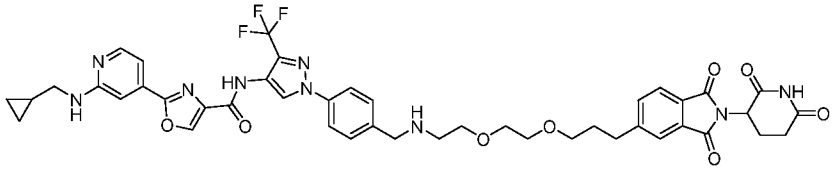
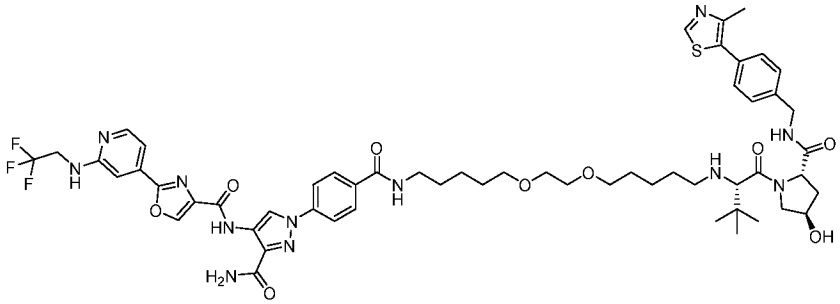
I-157	
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	

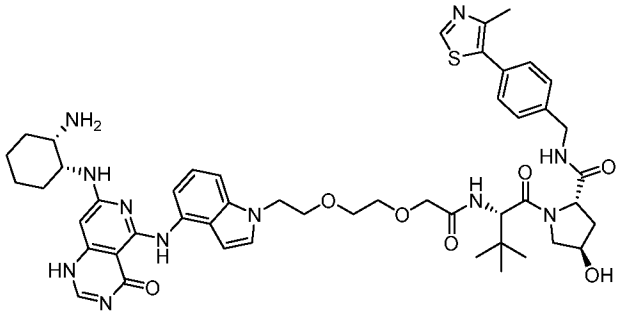
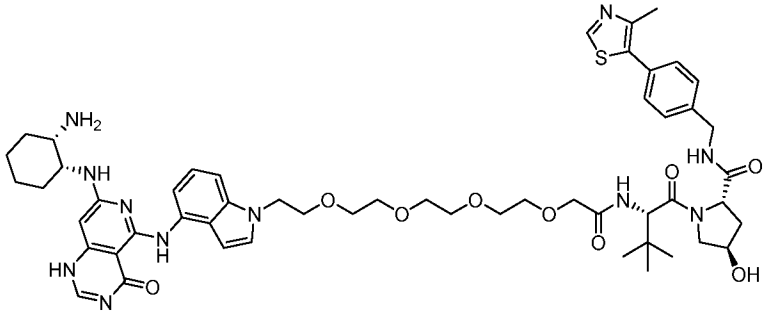
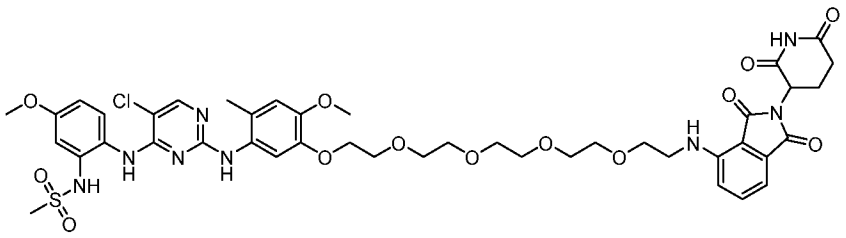
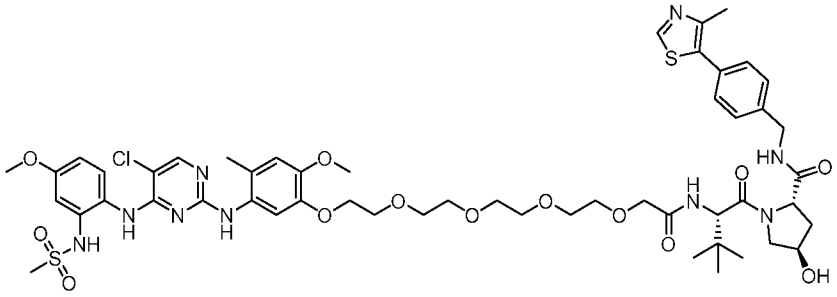
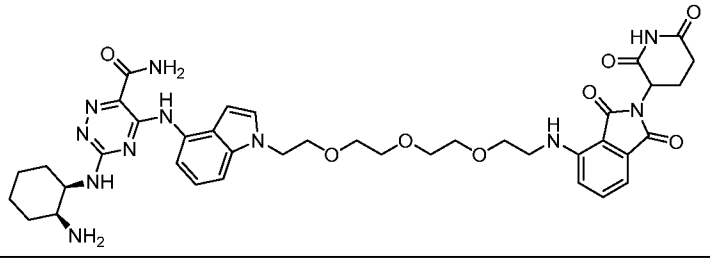
I-162	
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	

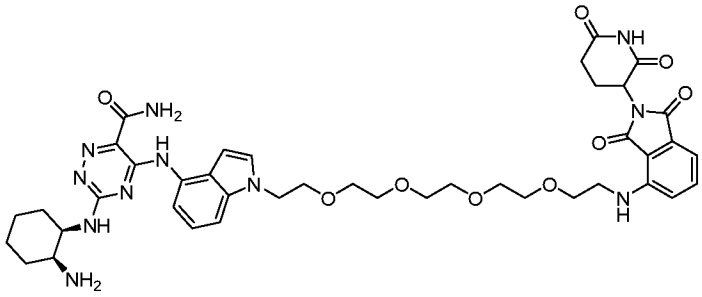
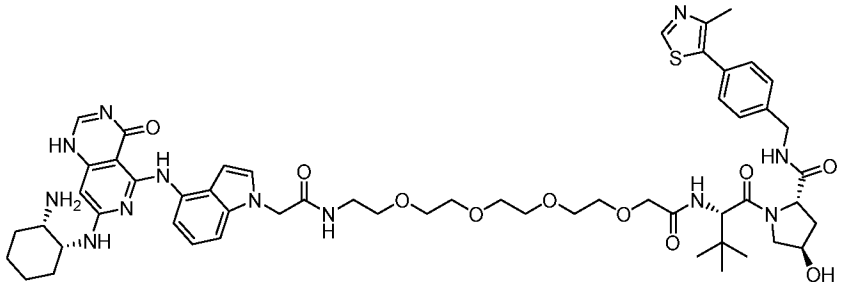
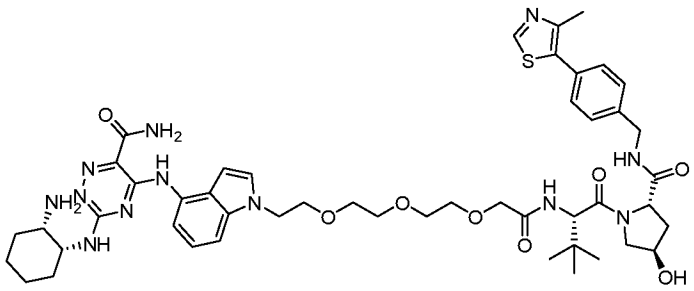
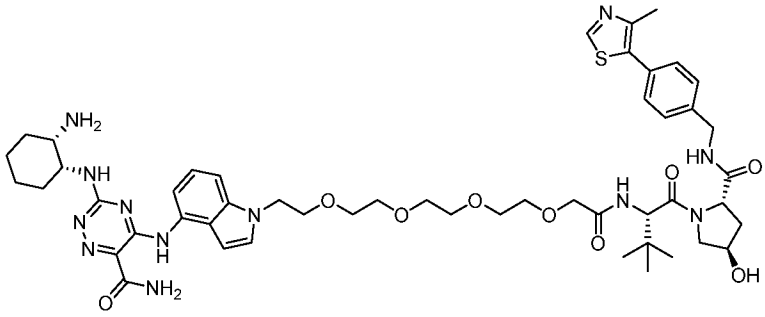
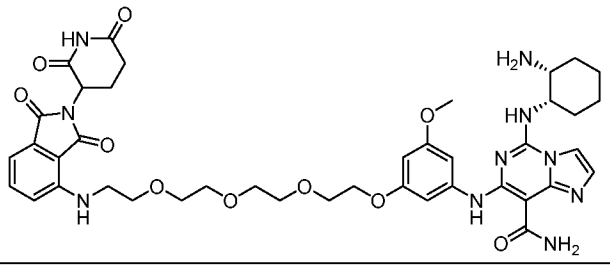
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	
I-172	

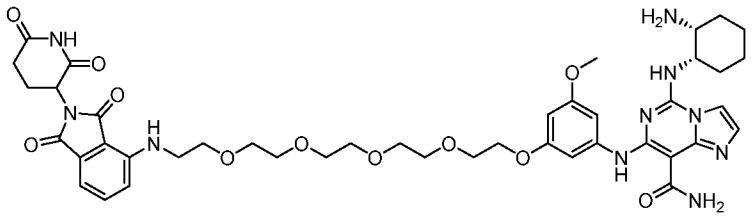
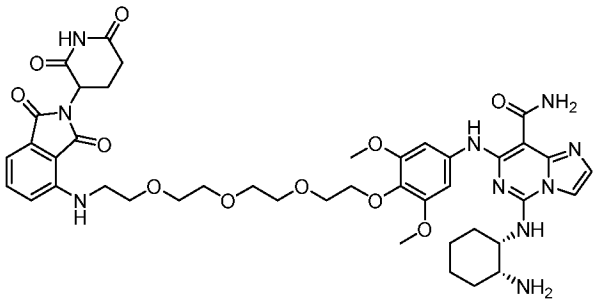
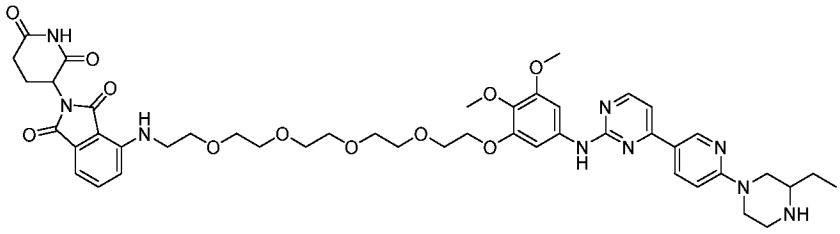
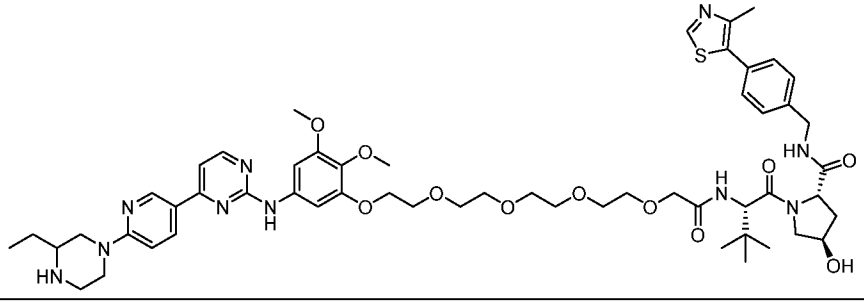
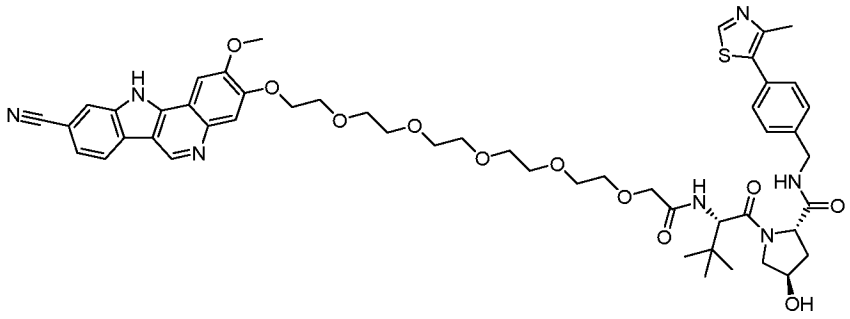
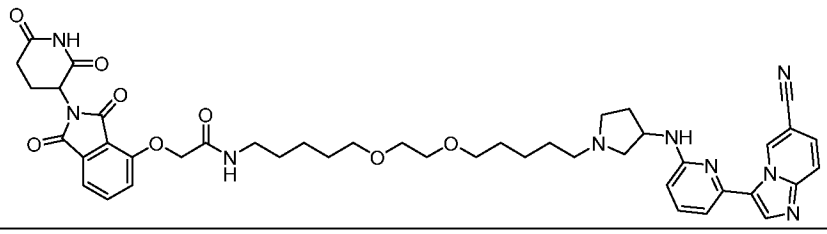
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	
I-177	
I-178	

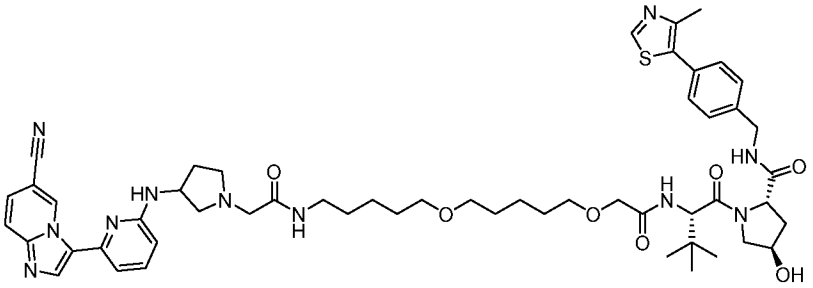
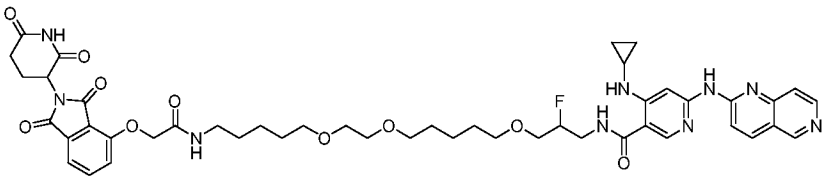
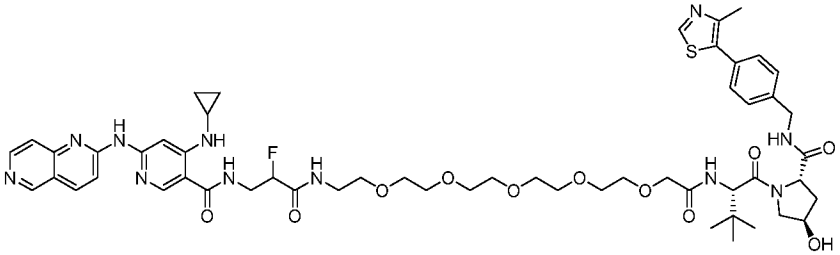
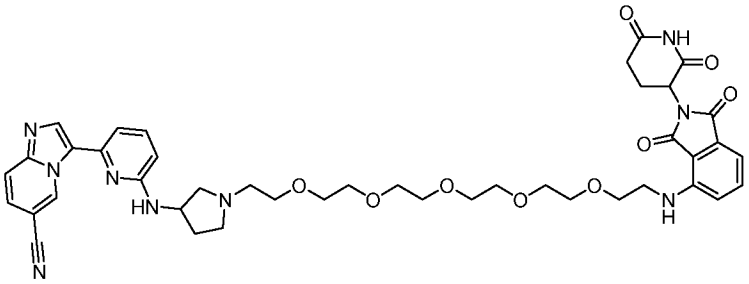
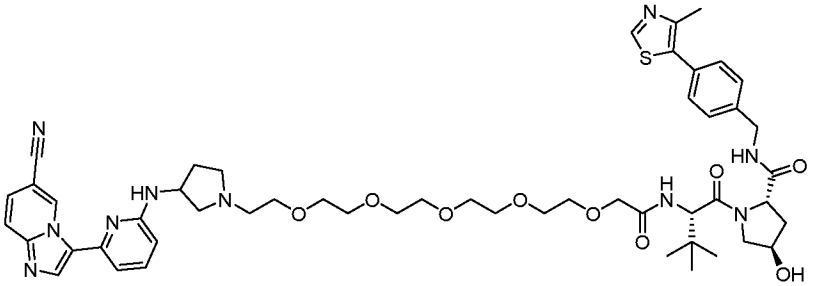
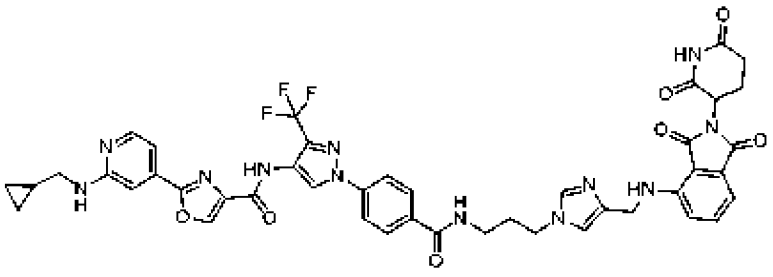
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	
I-183	

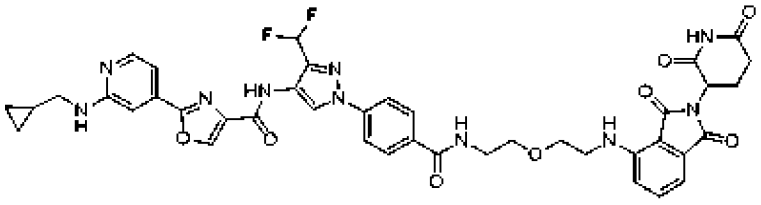
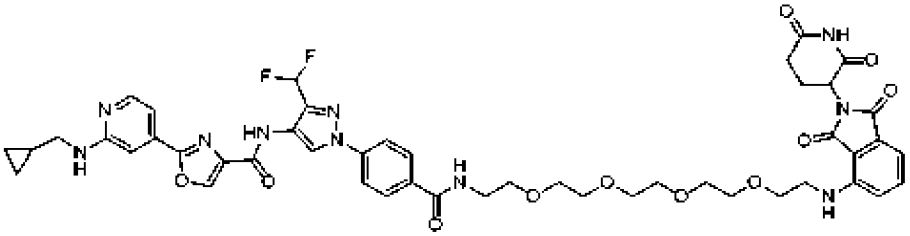
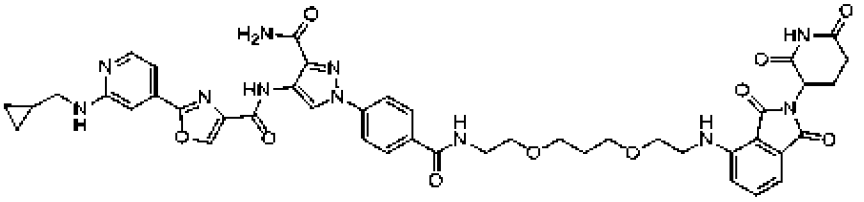
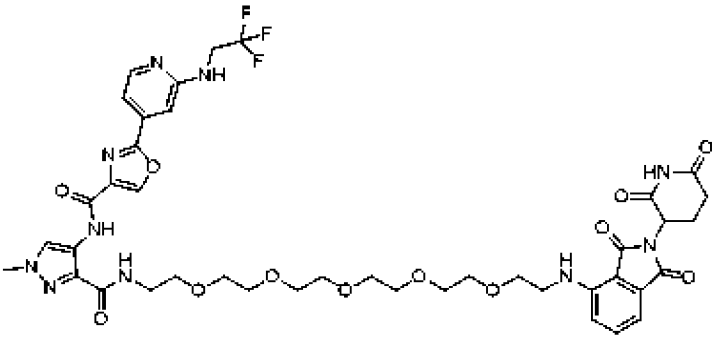
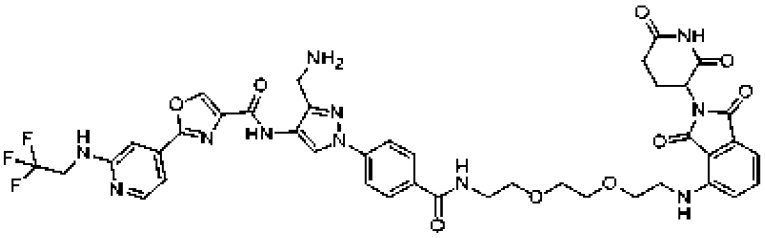
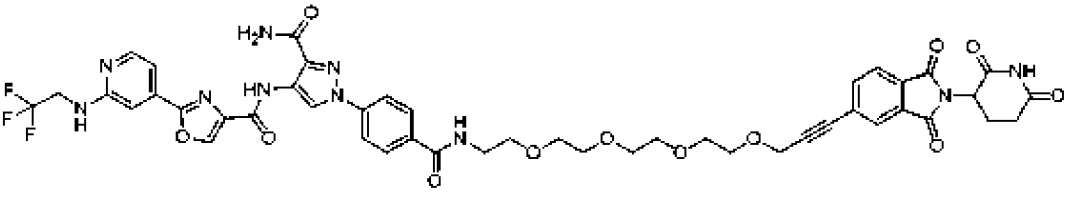
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

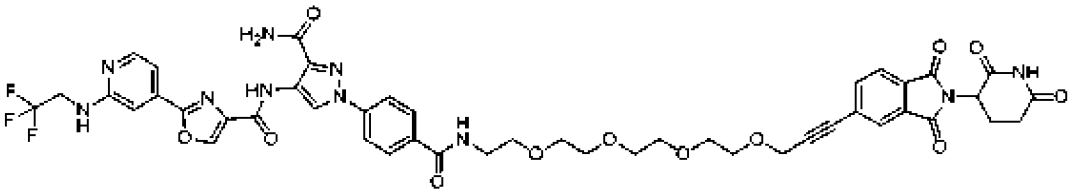
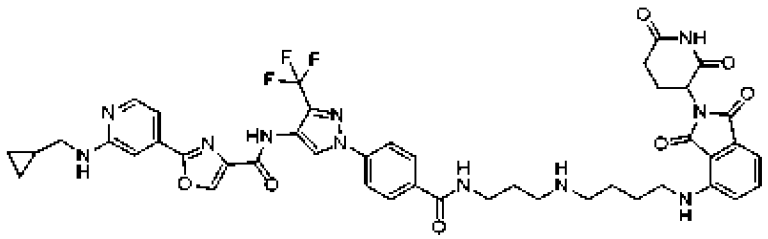
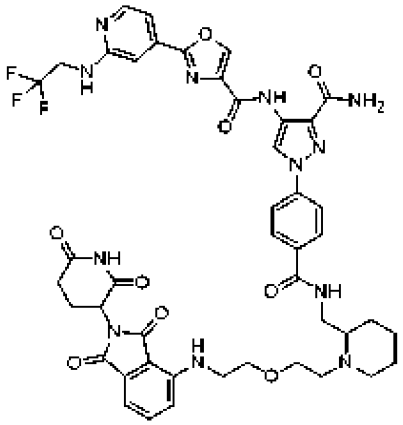
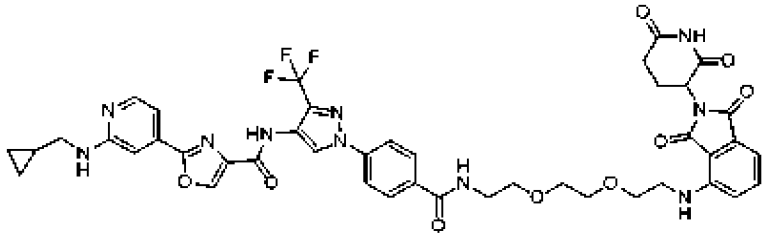
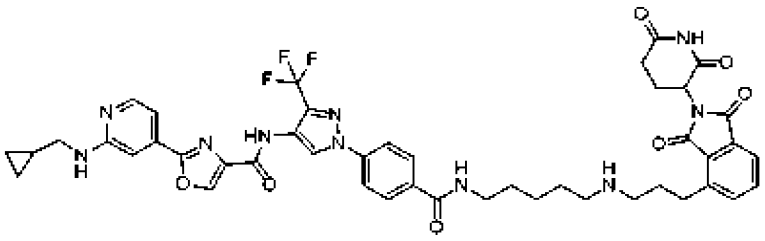
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

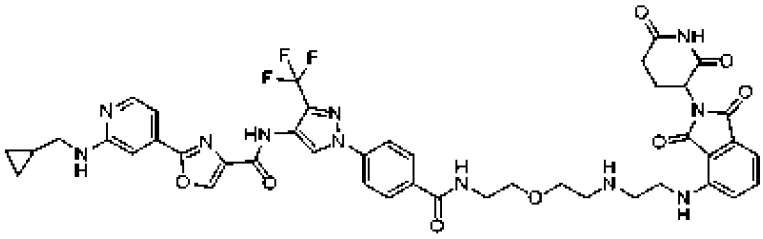
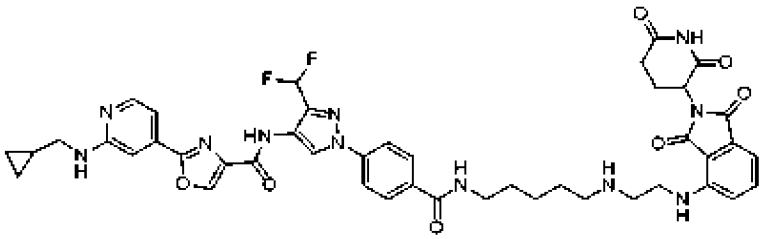
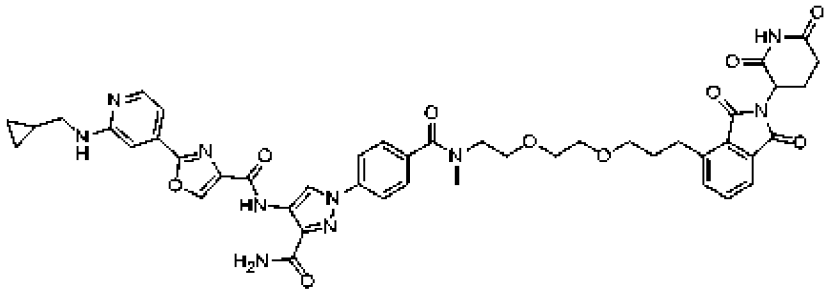
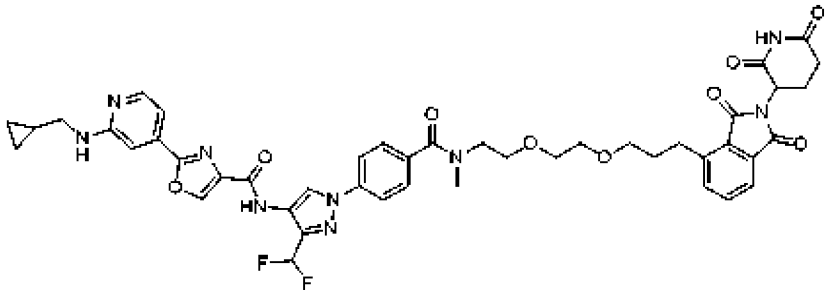
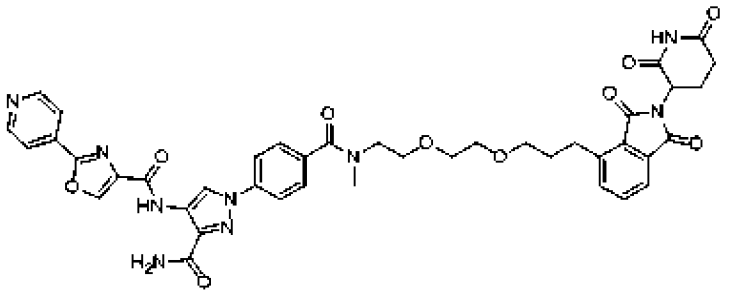
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	

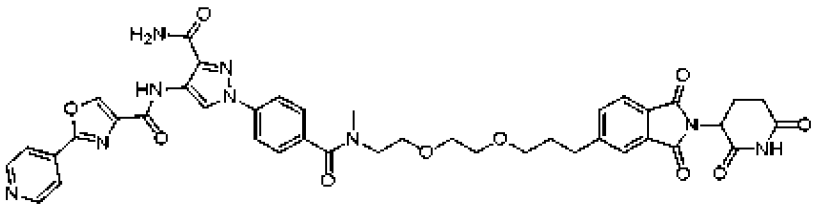
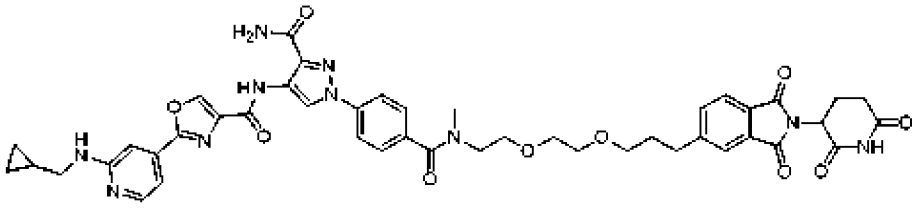
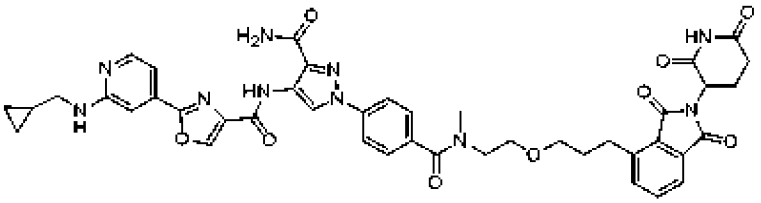
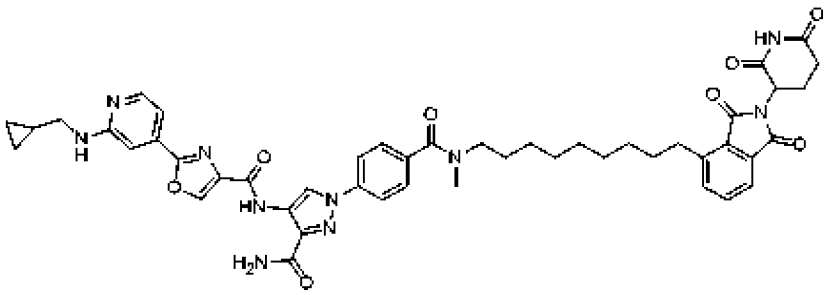
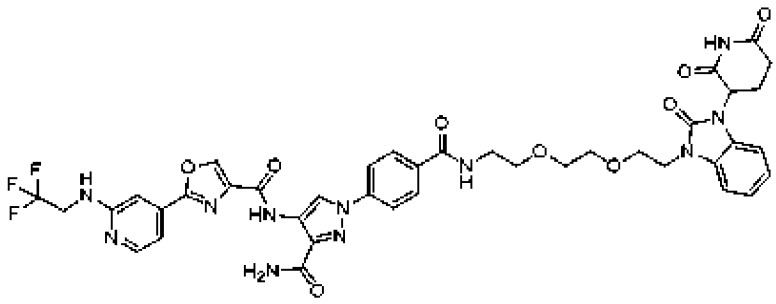
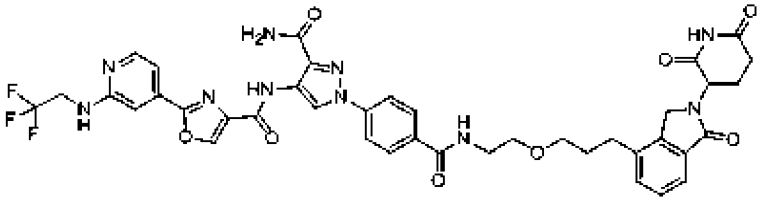
I-199	
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	

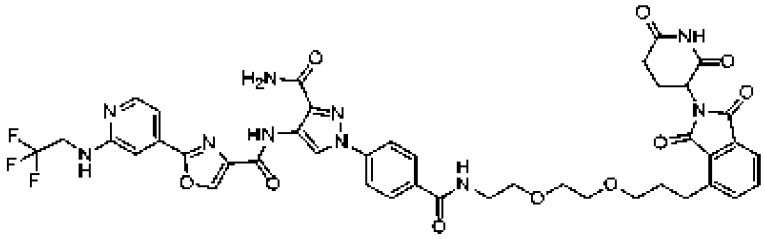
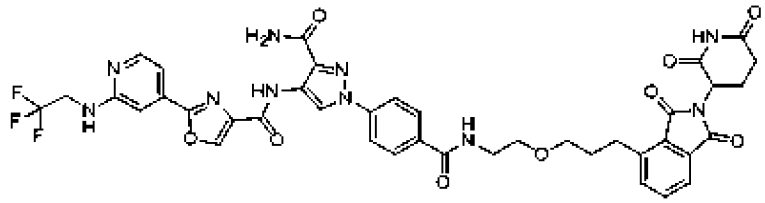
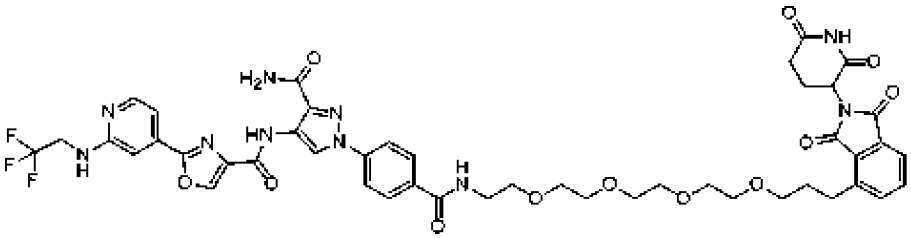
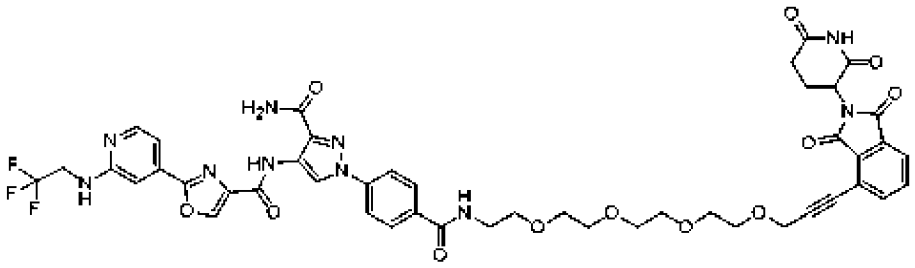
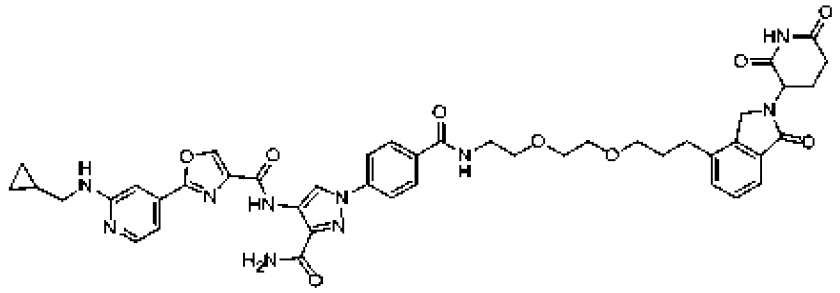
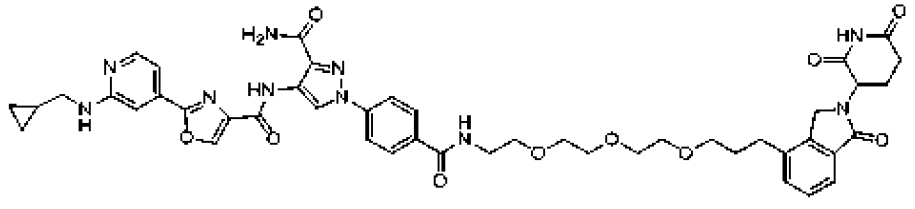
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	

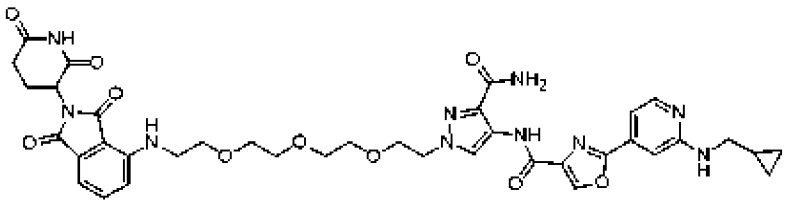
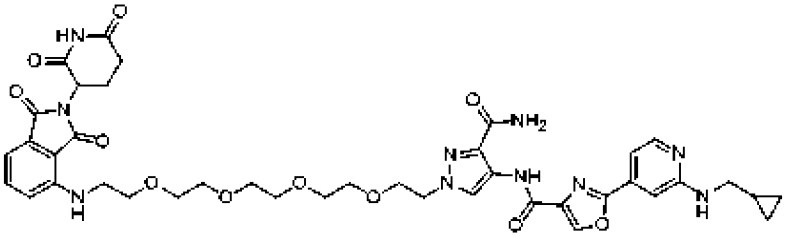
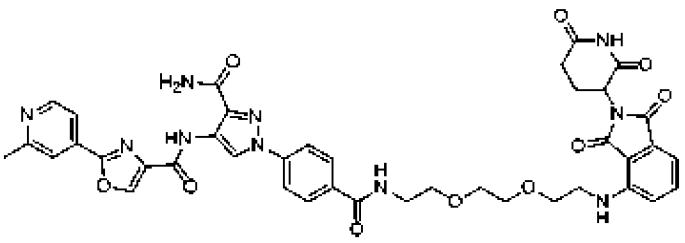
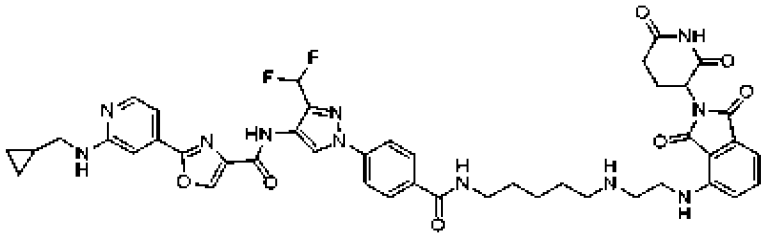
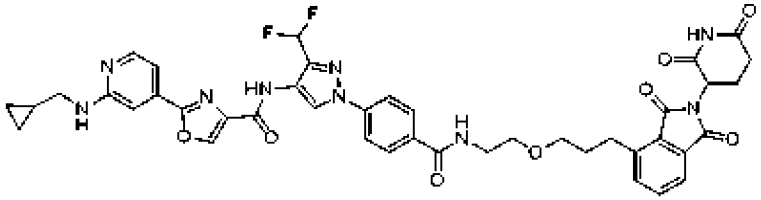
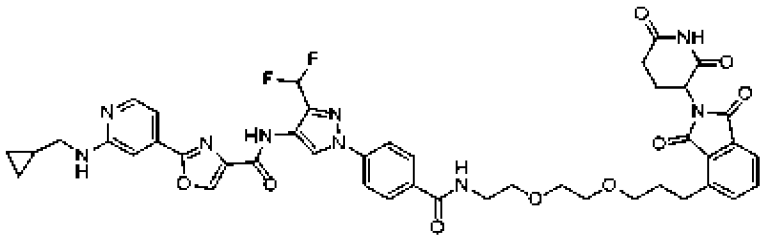
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	

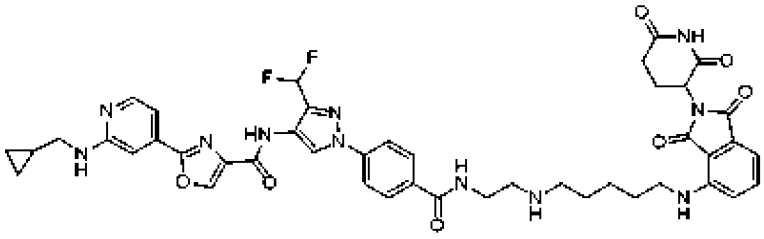
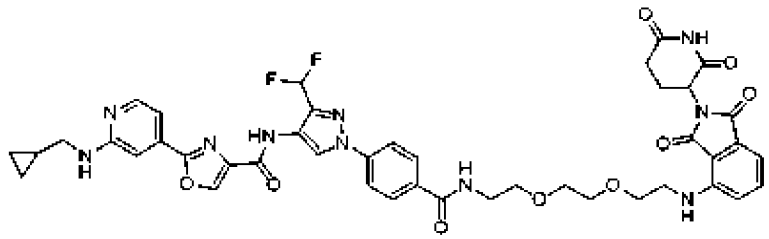
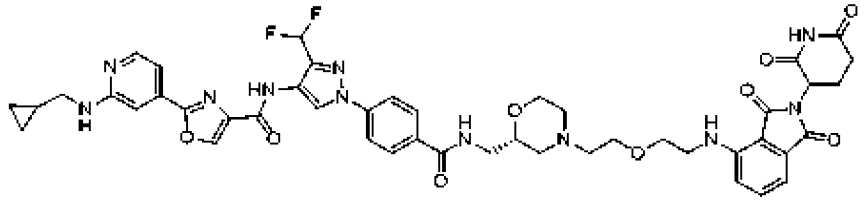
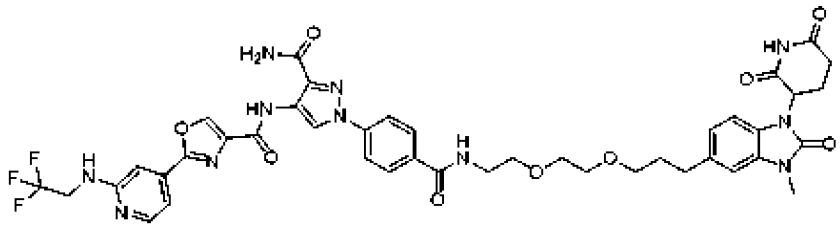
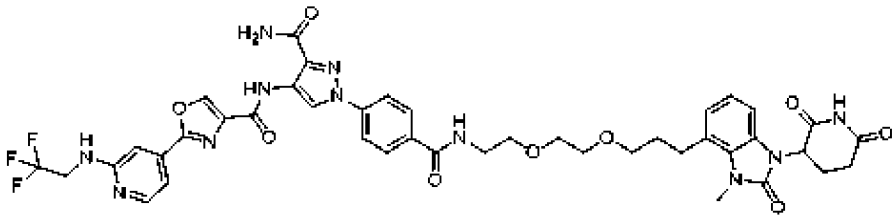
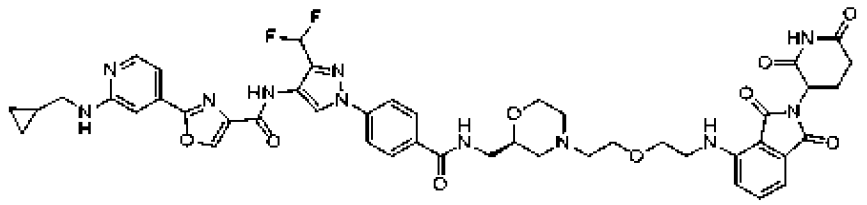
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	

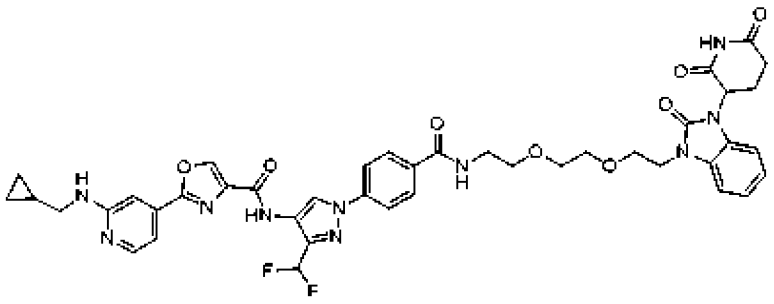
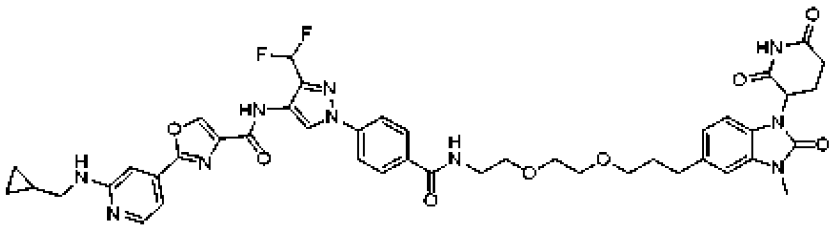
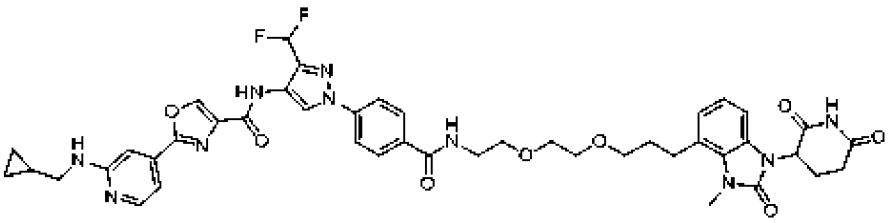
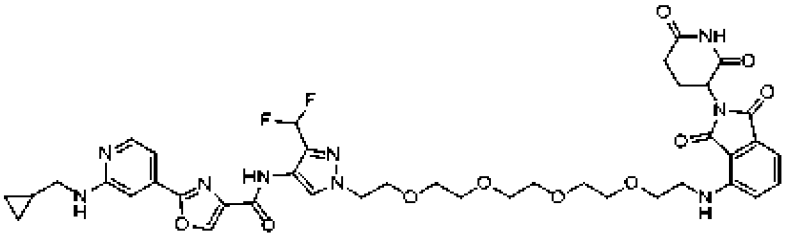
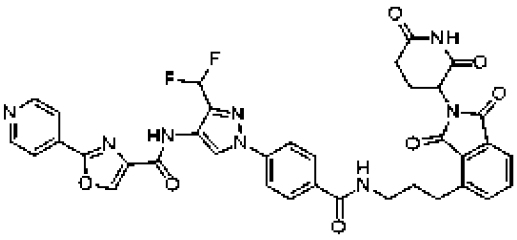
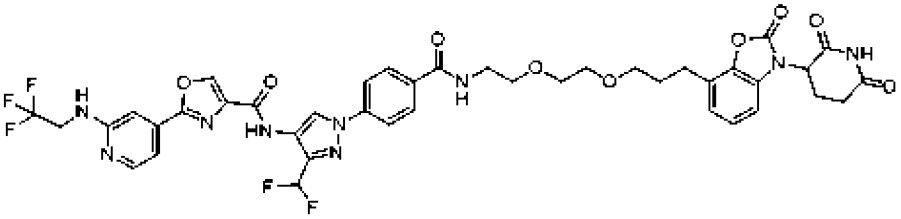
I-222	
I-223	
I-224	
I-225	
I-226	

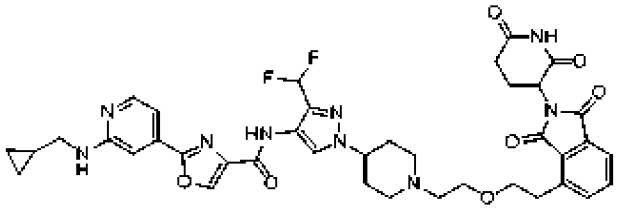
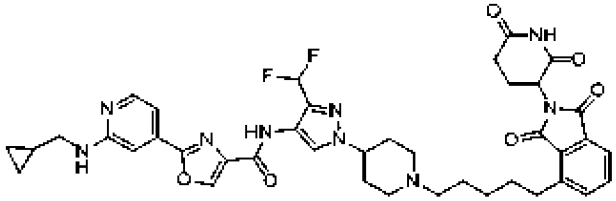
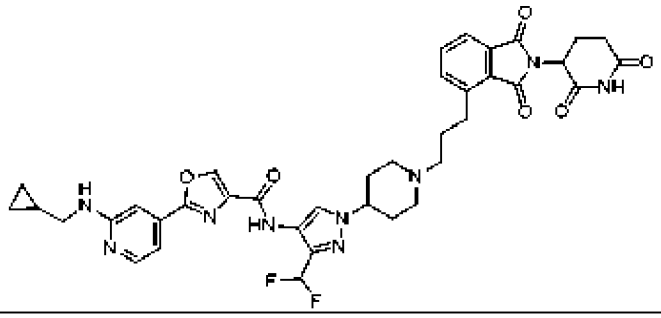
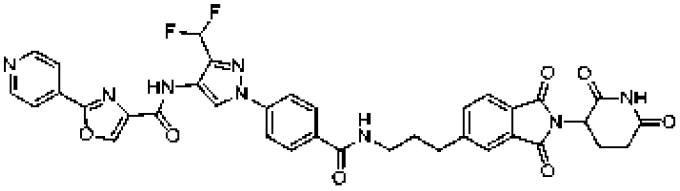
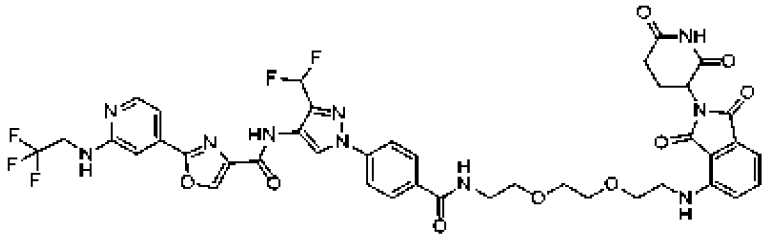
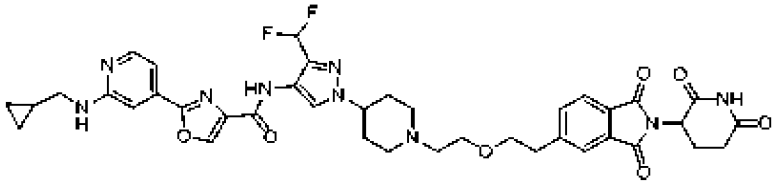
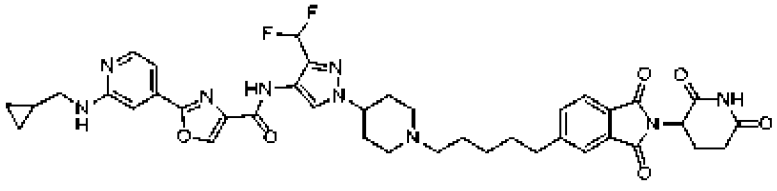
I-227	
I-228	
I-229	
I-230	
I-231	
I-232	

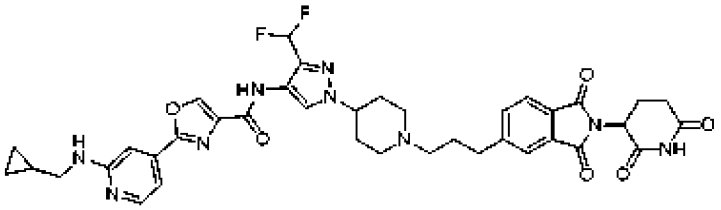
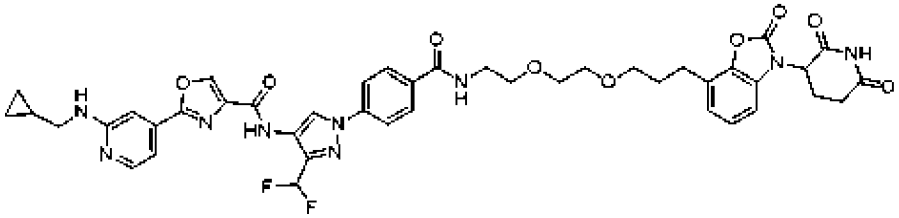
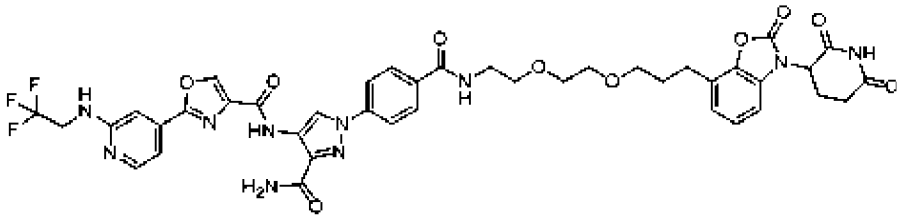
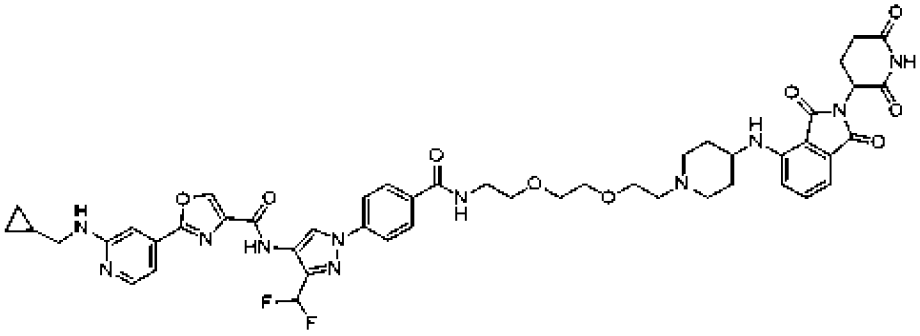
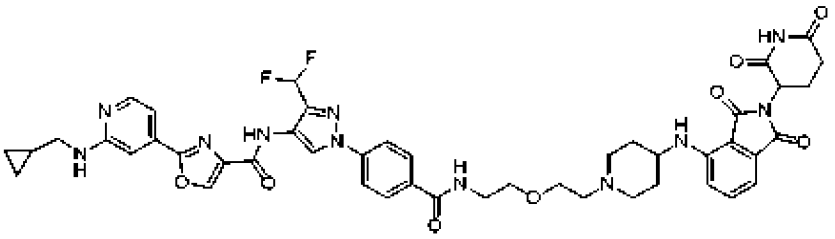
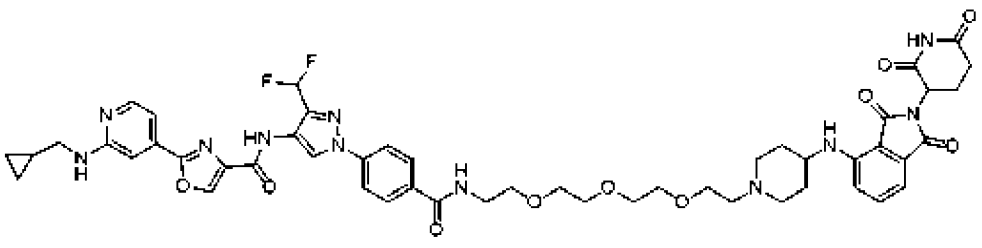
I-233	
I-234	
I-235	
I-236	
I-237	
I-238	

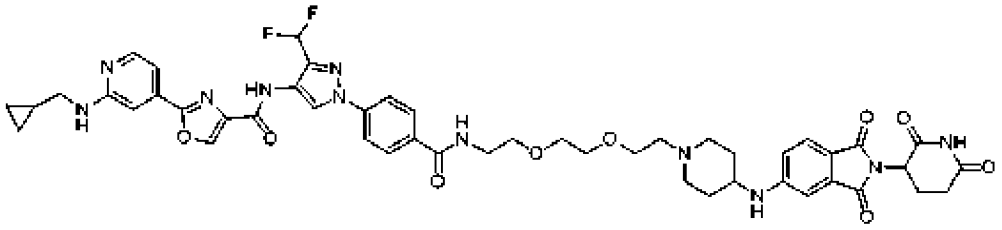
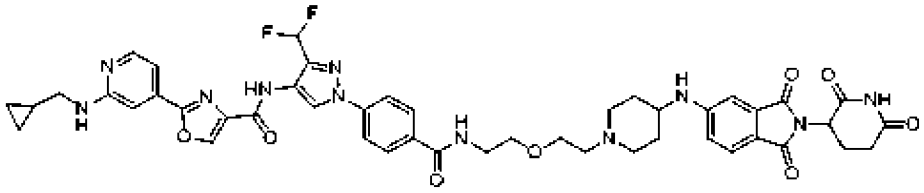
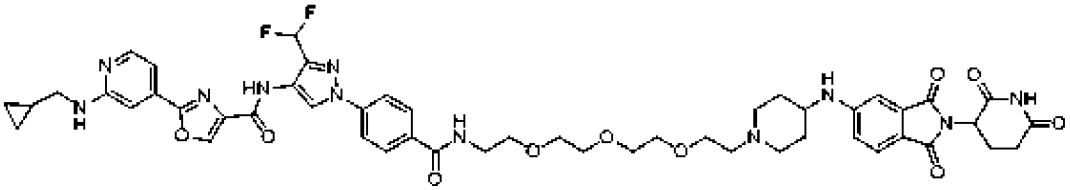
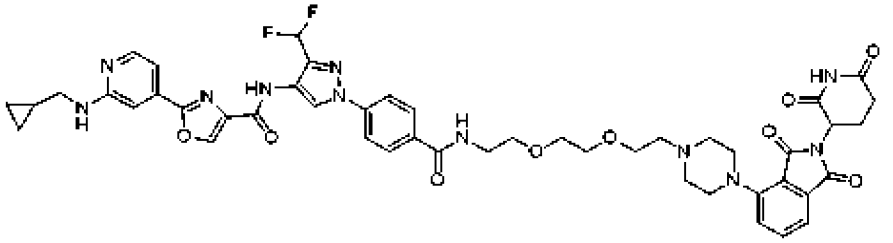
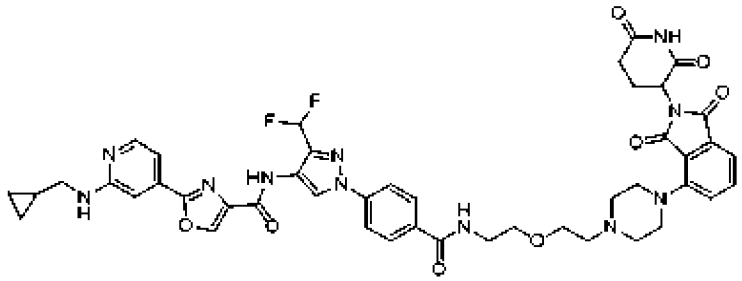
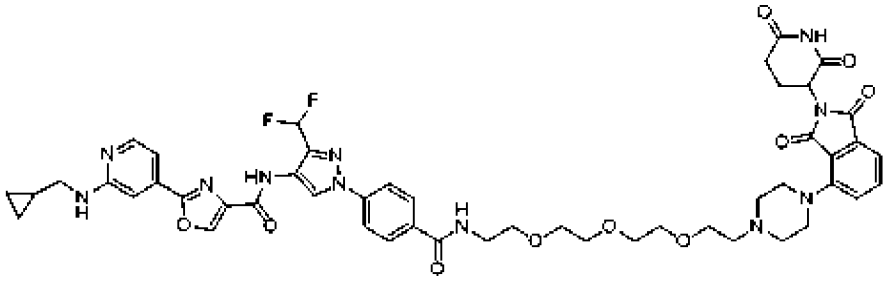
I-239	
I-240	
I-241	
I-242	
I-243	
I-244	

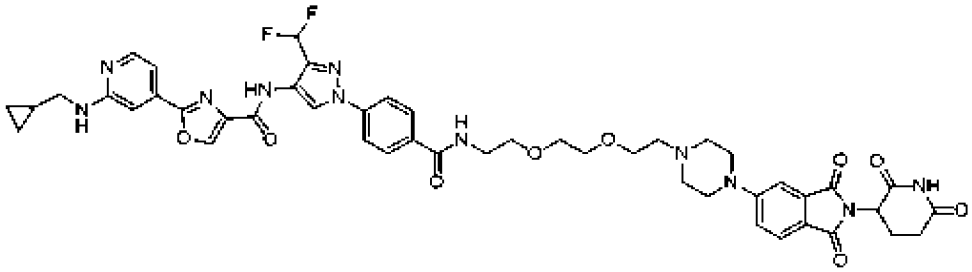
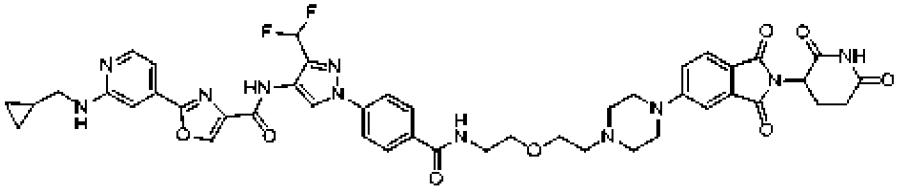
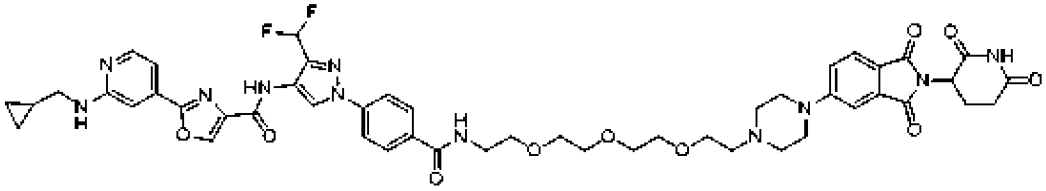
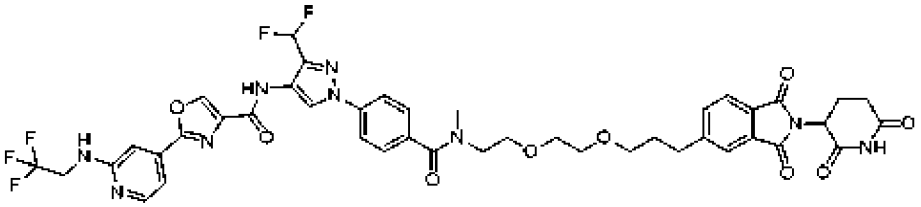
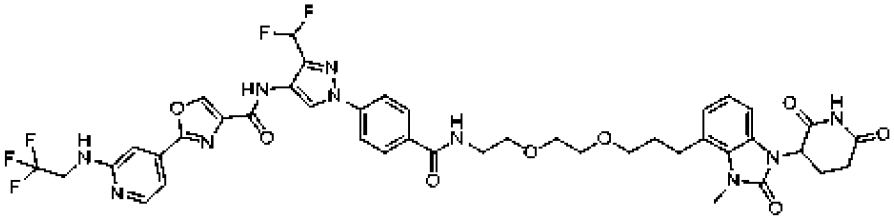
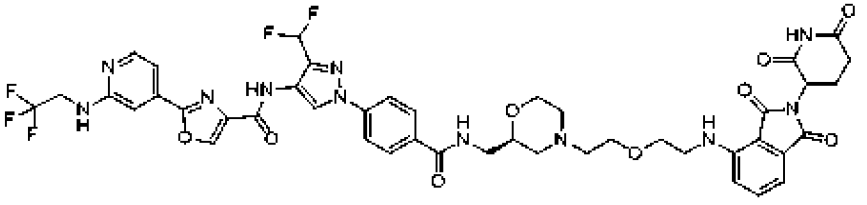
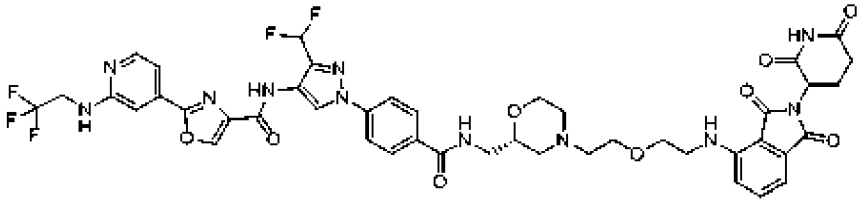
I-245	
I-246	
I-247	
I-248	
I-249	
I-250	

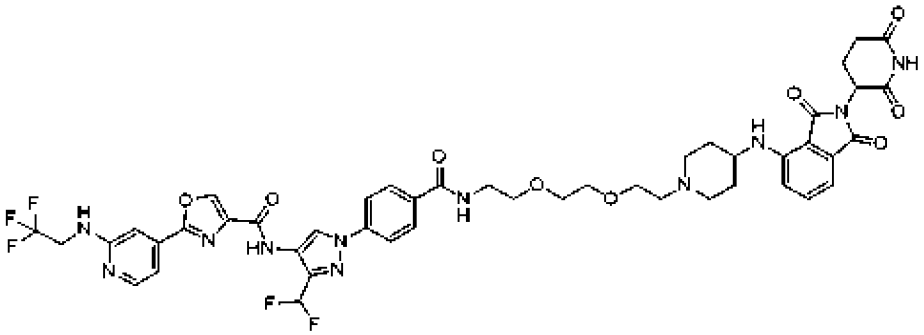
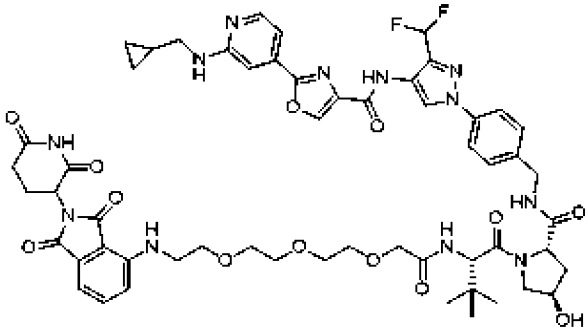
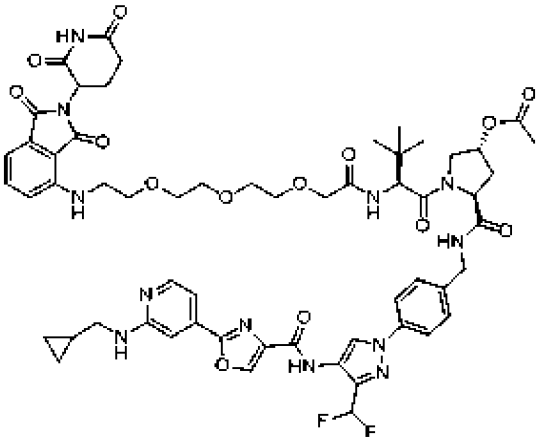
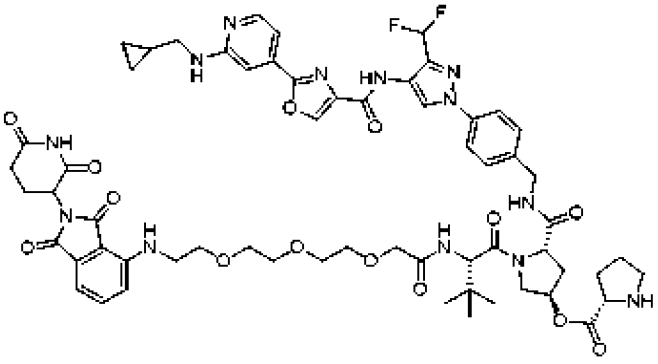
I-251	
I-252	
I-253	
I-254	
I-255	
I-256	

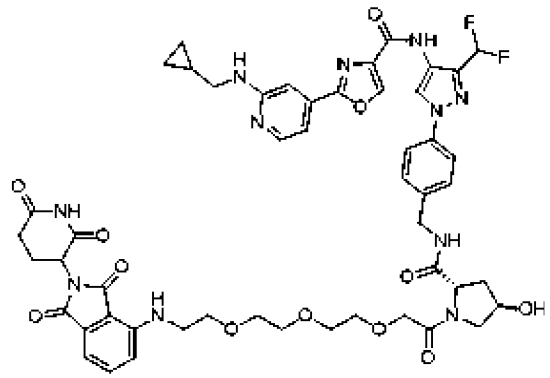
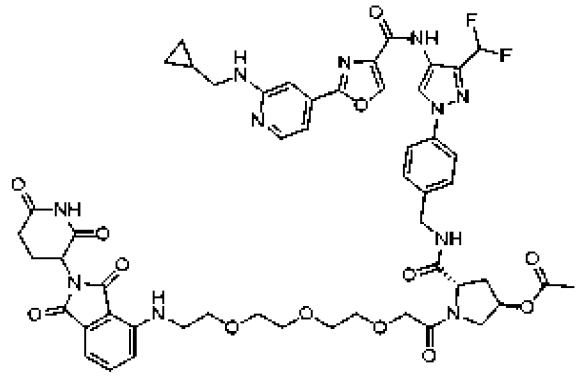
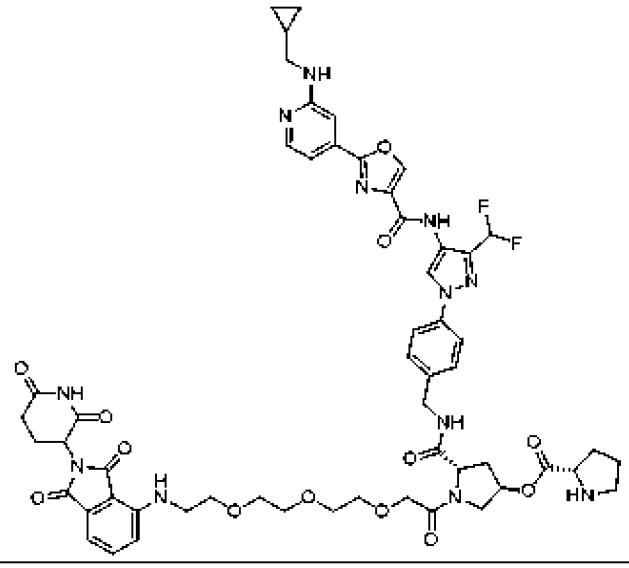
I-257	
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	
I-262	
I-263	

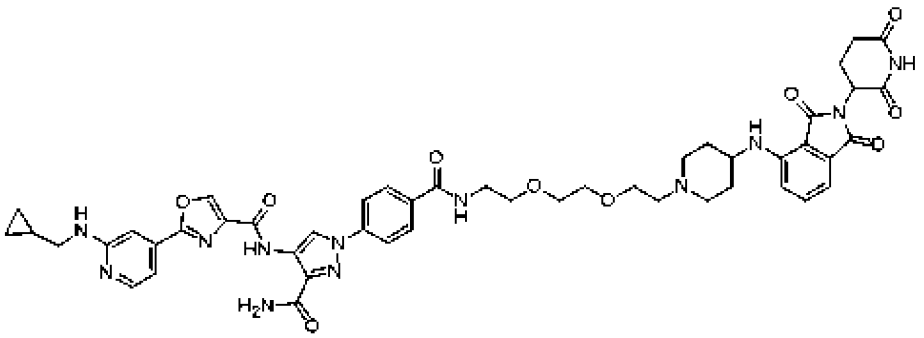
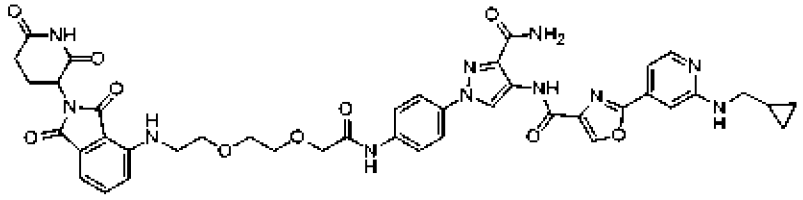
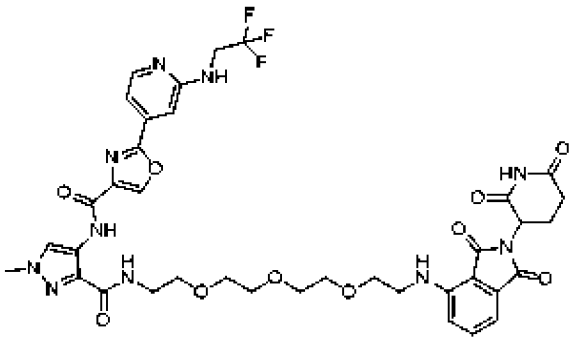
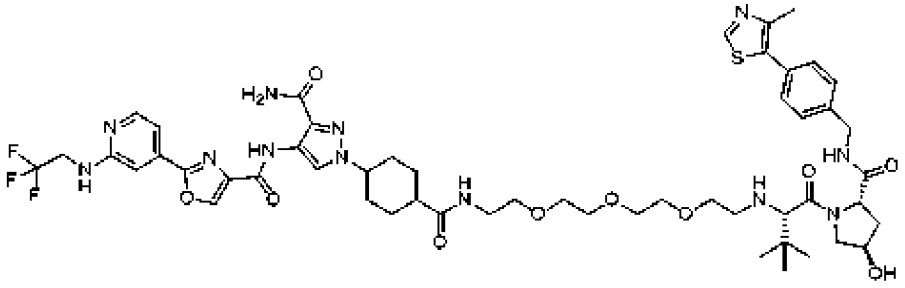
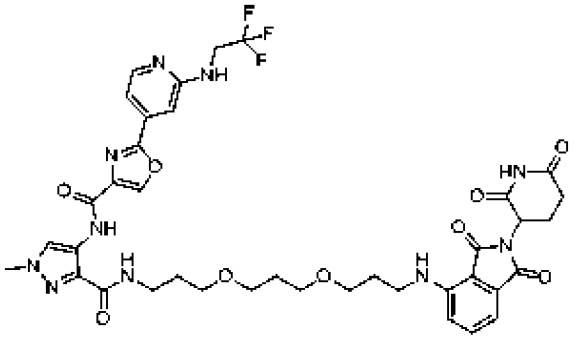
I-264	
I-265	
I-266	
I-267	
I-268	
I-269	

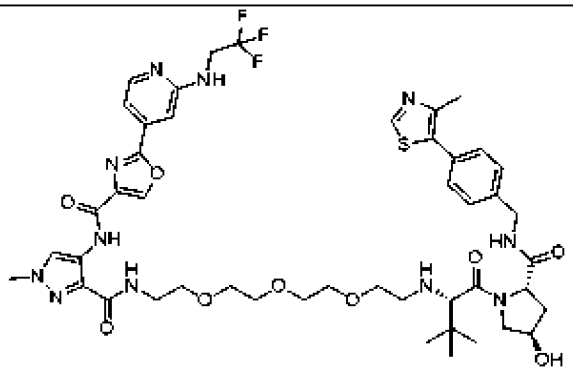
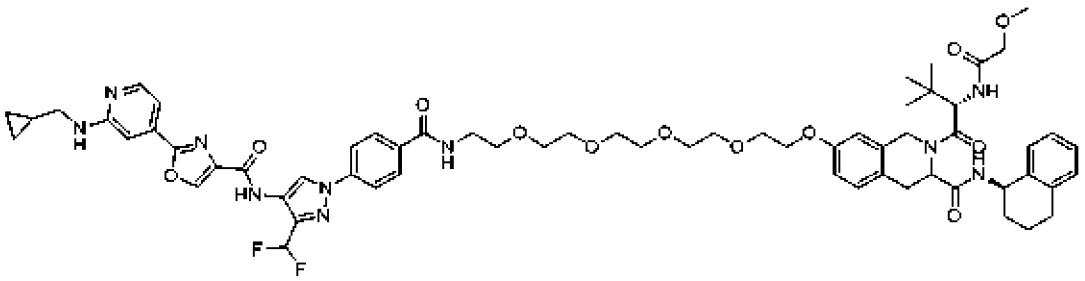
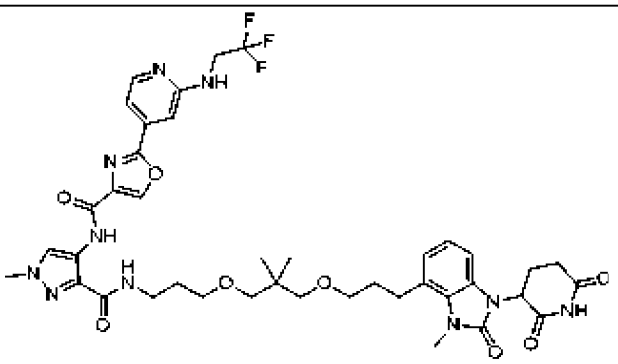
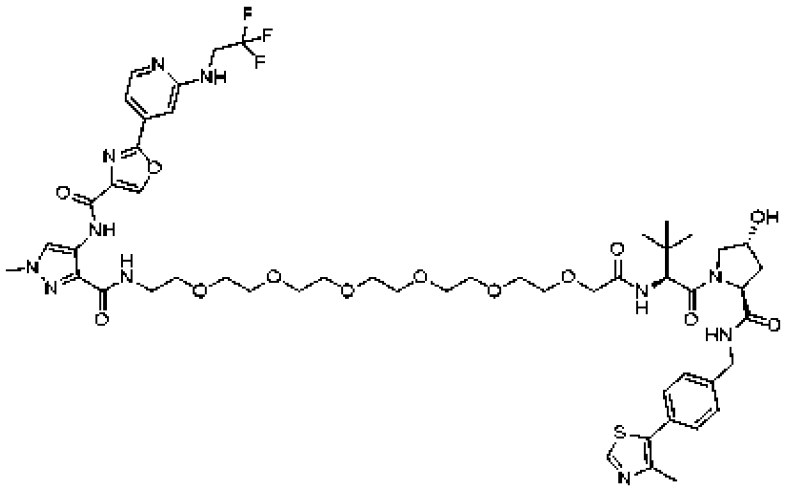
I-270	
I-271	
I-272	
I-273	
I-274	
I-275	

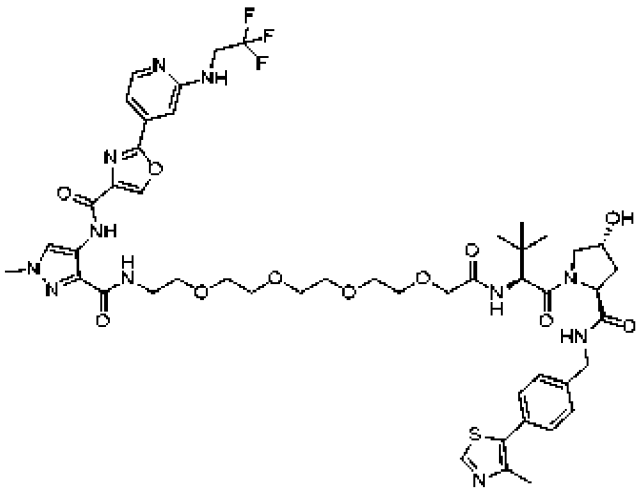
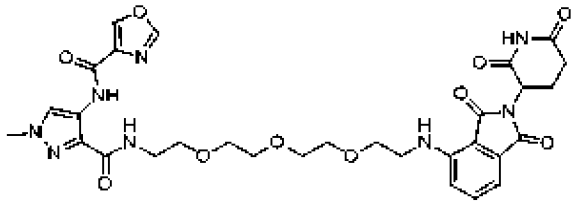
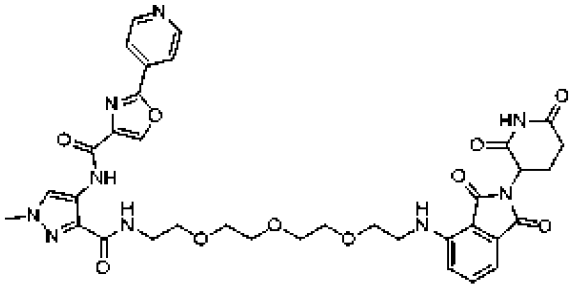
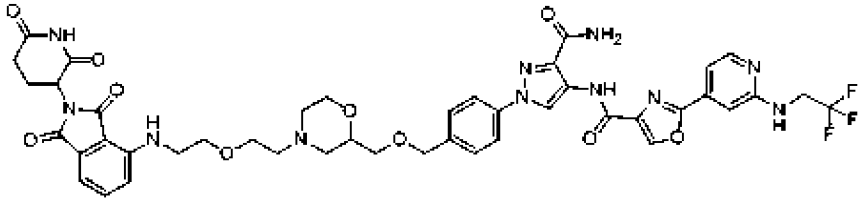
I-276	
I-277	
I-278	
I-279	
I-280	
I-281	
I-282	

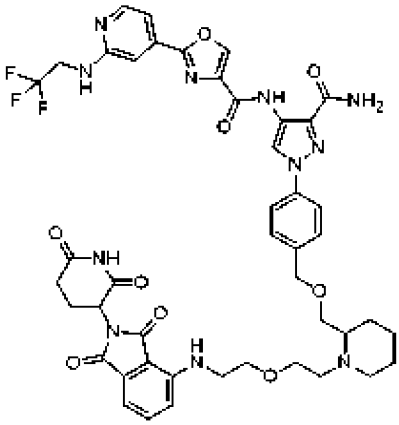
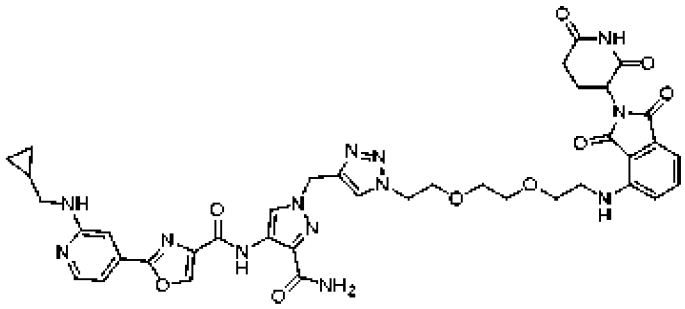
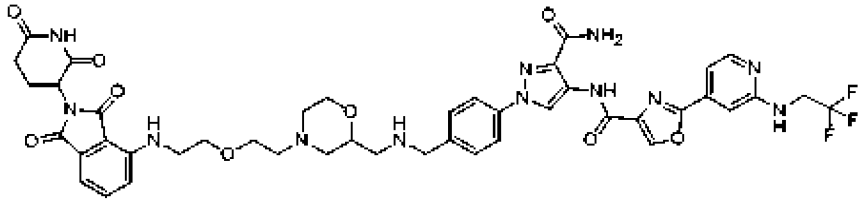
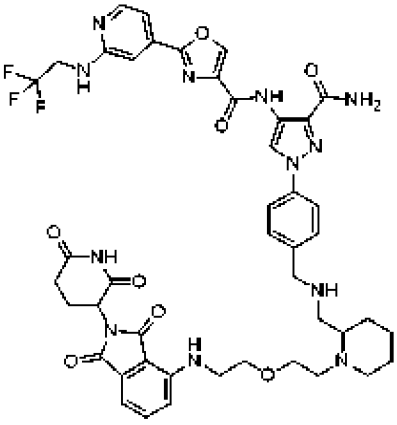
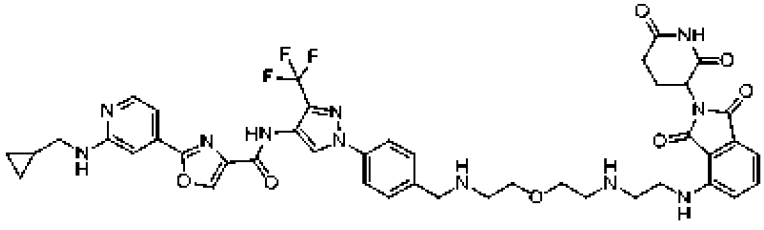
I-283	
I-284	
I-285	
I-286	

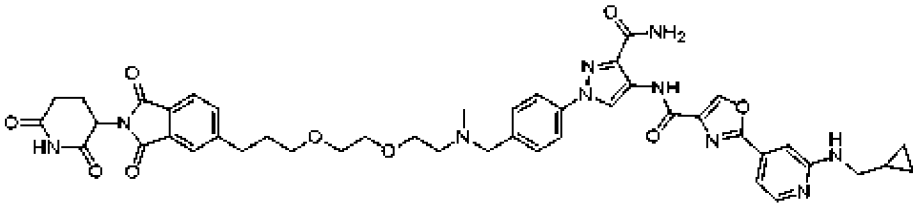
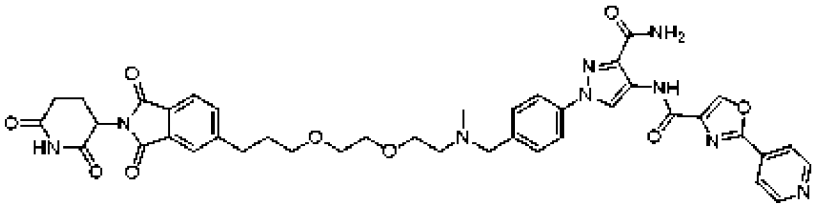
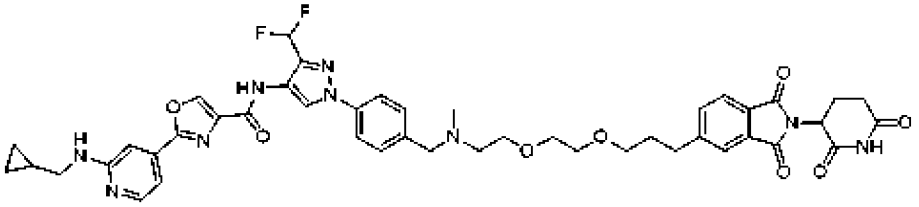
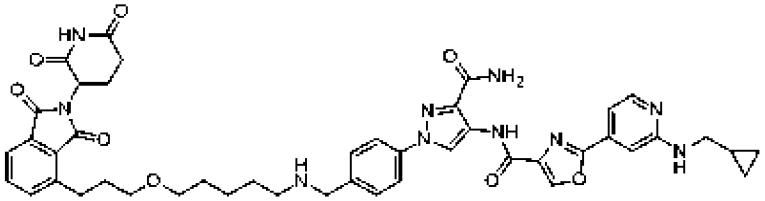
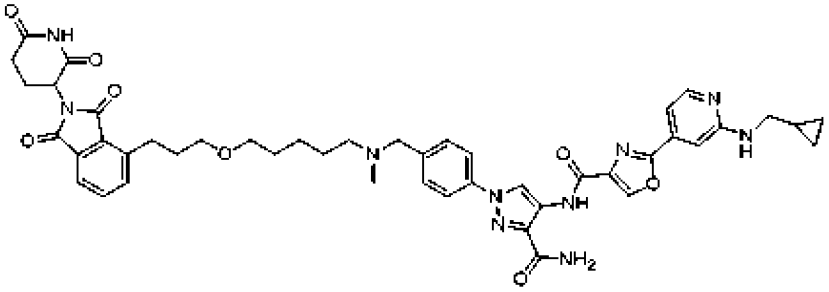
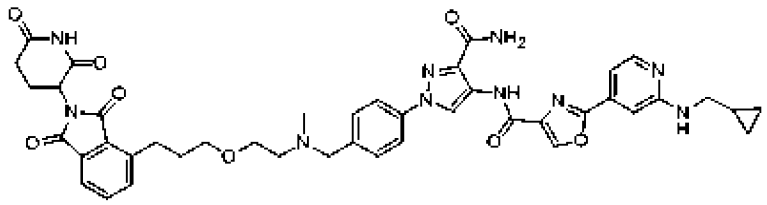
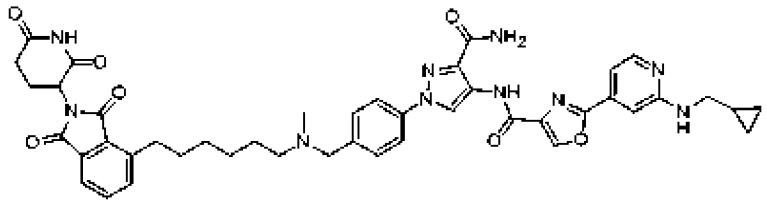
I-287	
I-288	
I-289	

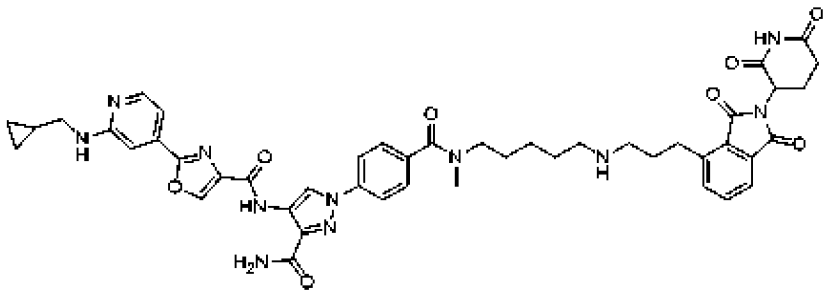
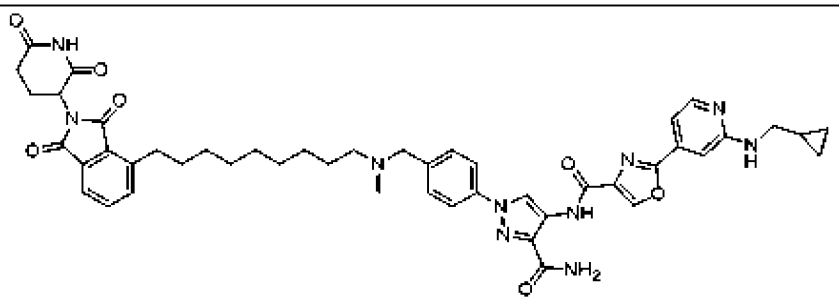
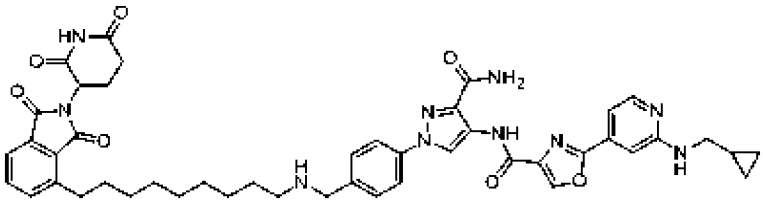
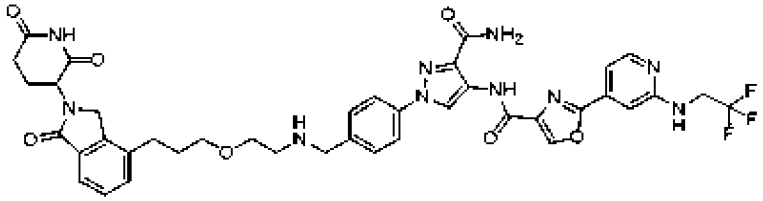
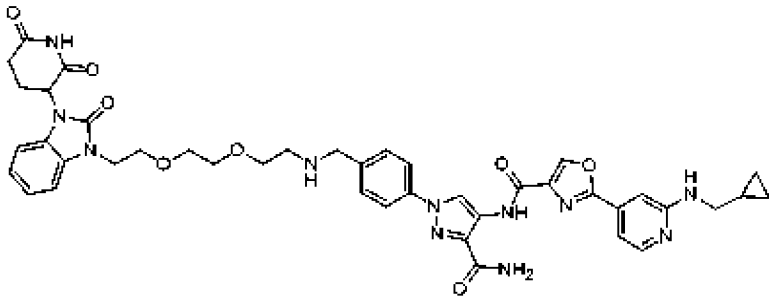
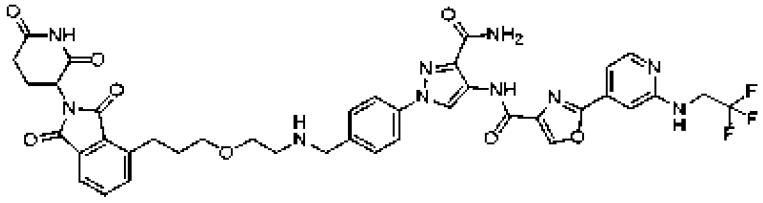
I-290	
I-291	
I-292	
I-293	
I-294	

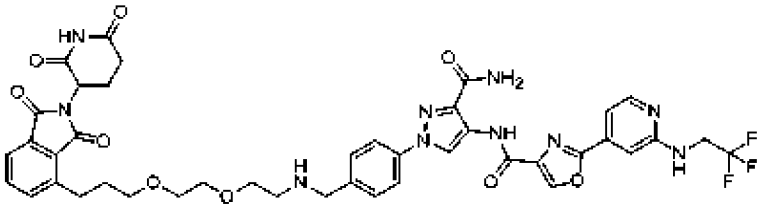
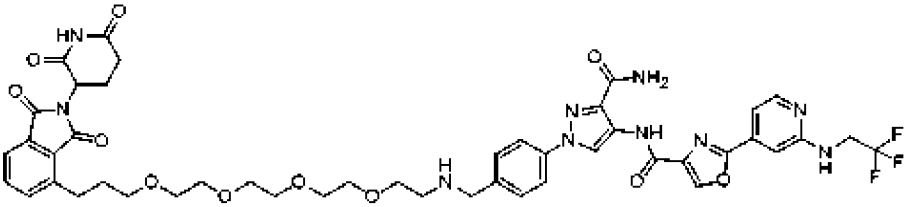
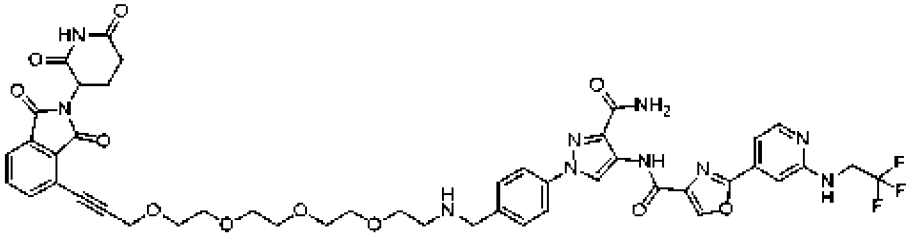
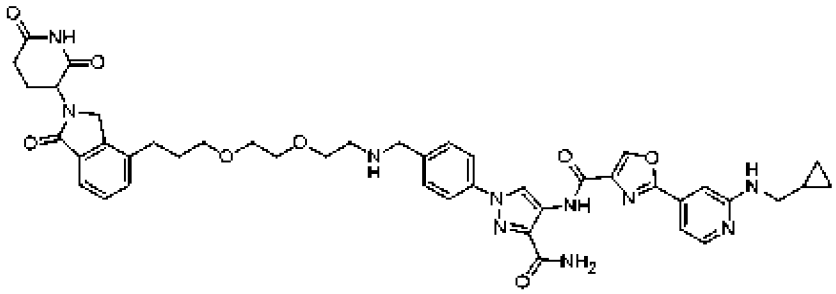
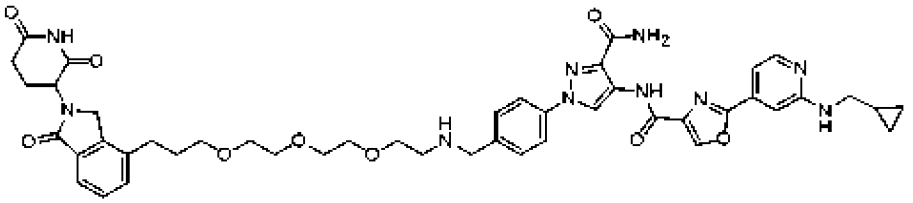
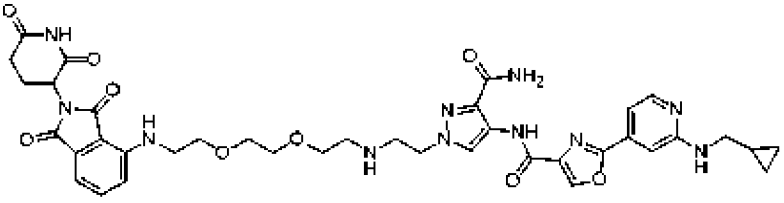
I-295	
I-296	
I-297	
I-298	

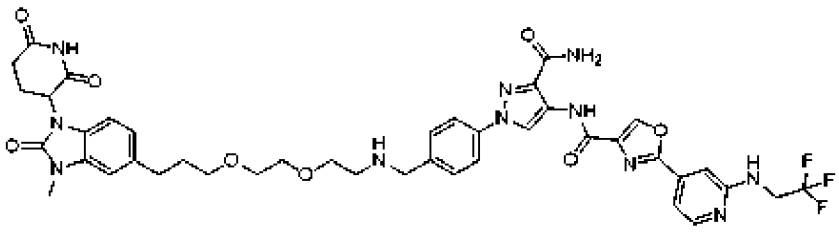
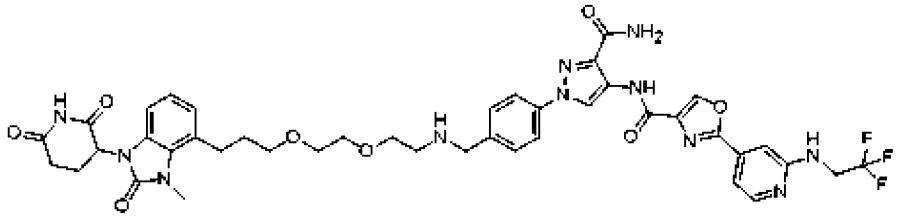
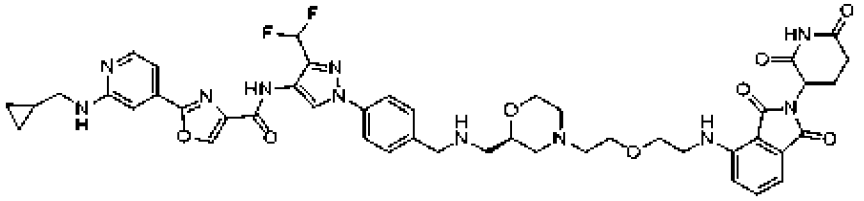
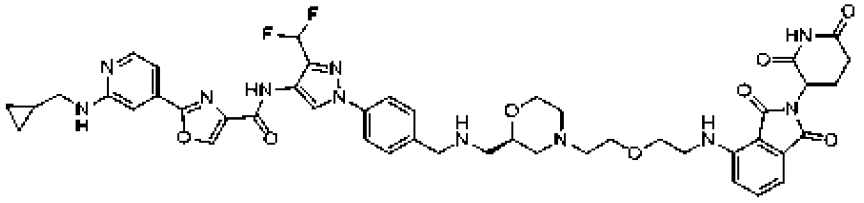
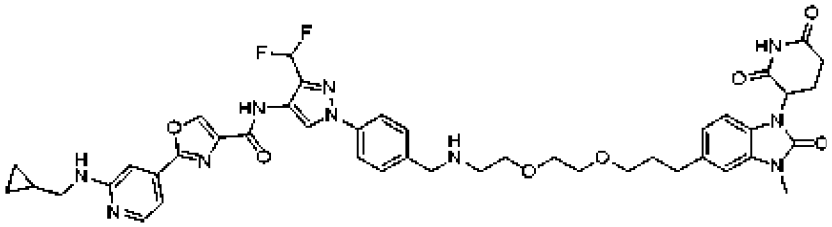
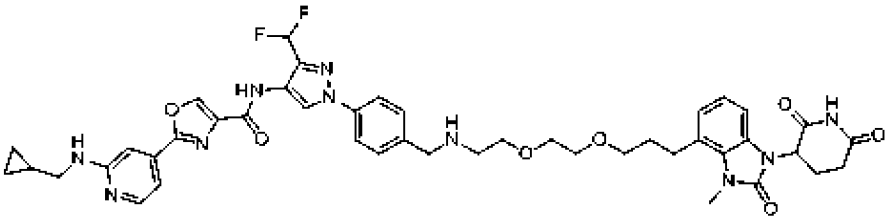
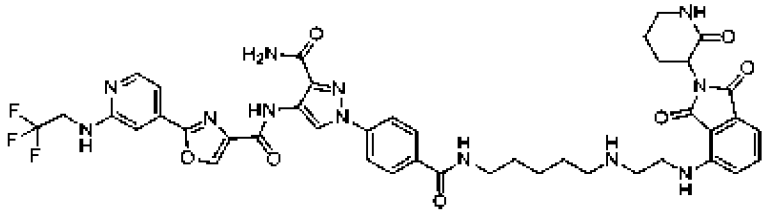
I-299	
I-300	
I-301	
I-302	

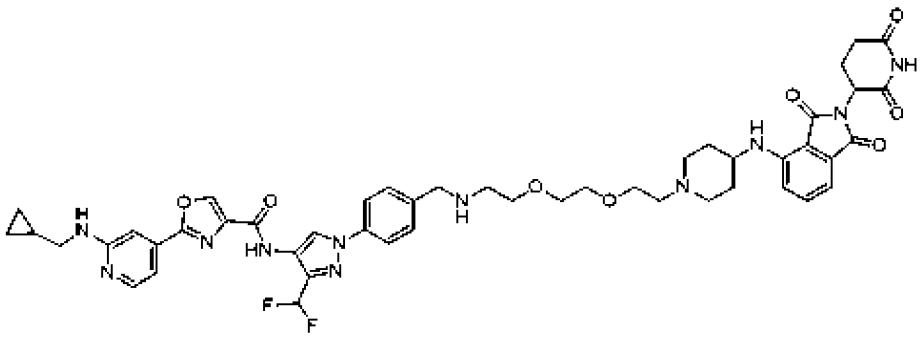
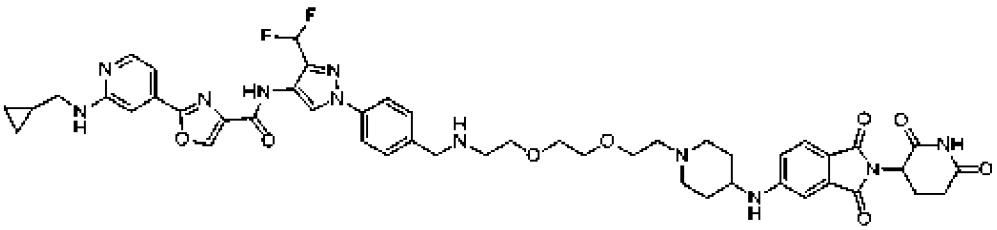
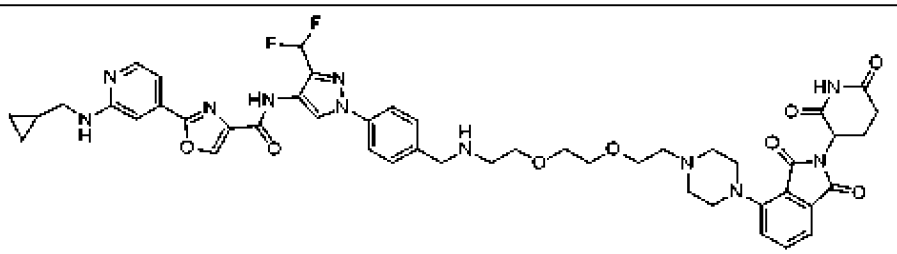
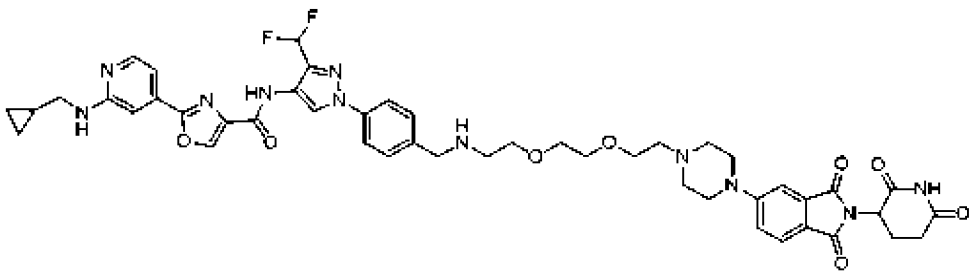
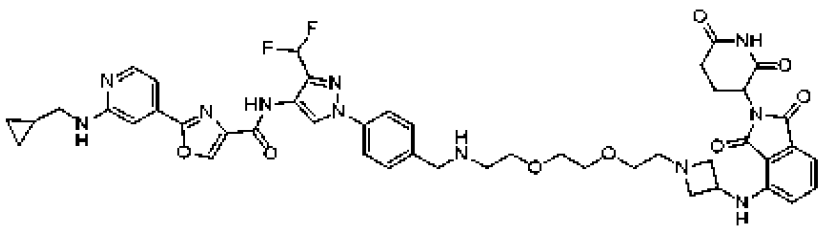
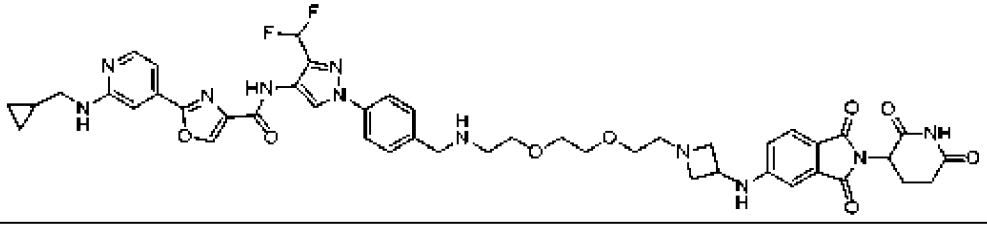
I-303	
I-304	
I-305	
I-306	
I-307	

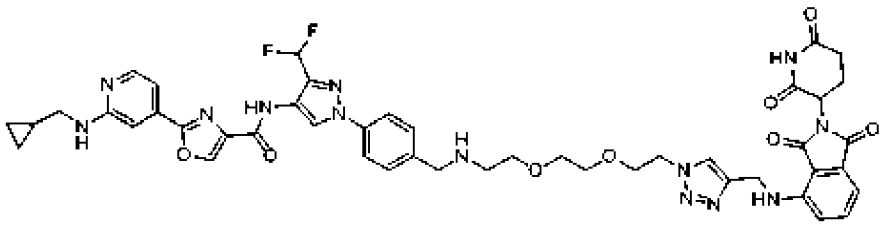
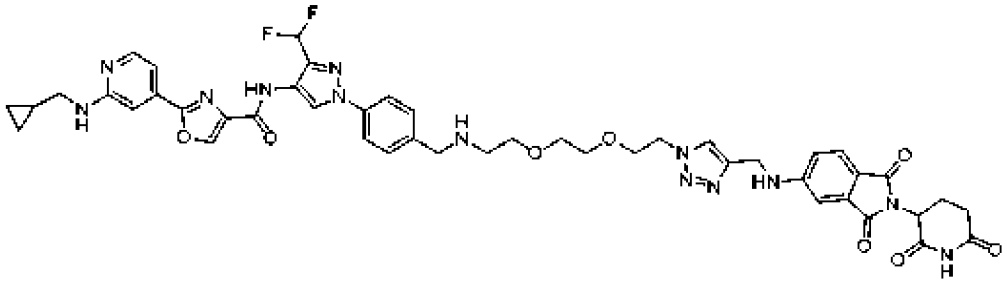
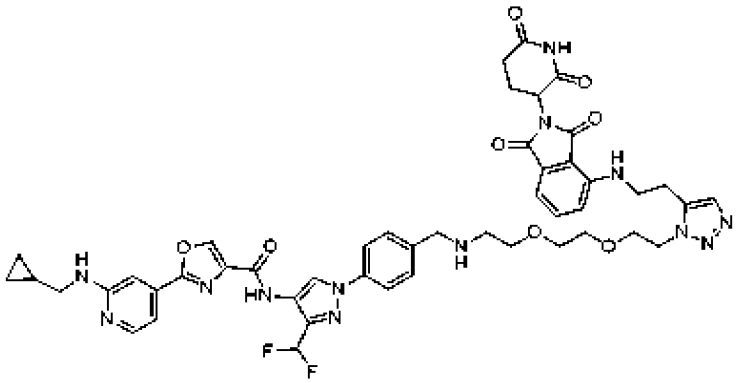
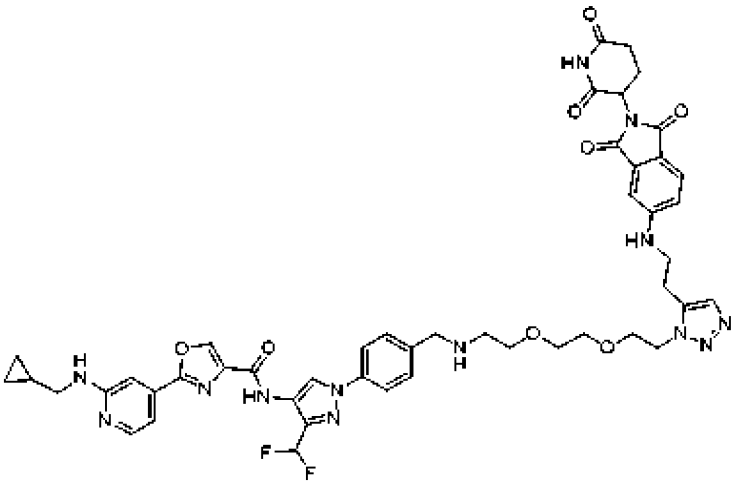
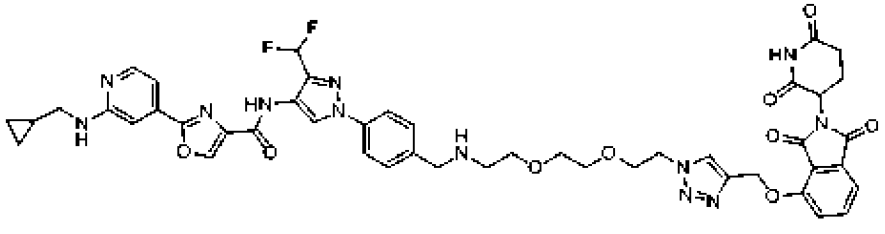
I-308	
I-309	
I-310	
I-311	
I-312	
I-313	
I-314	

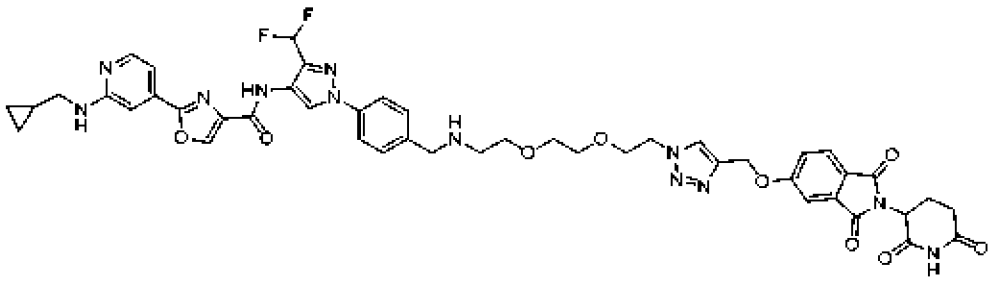
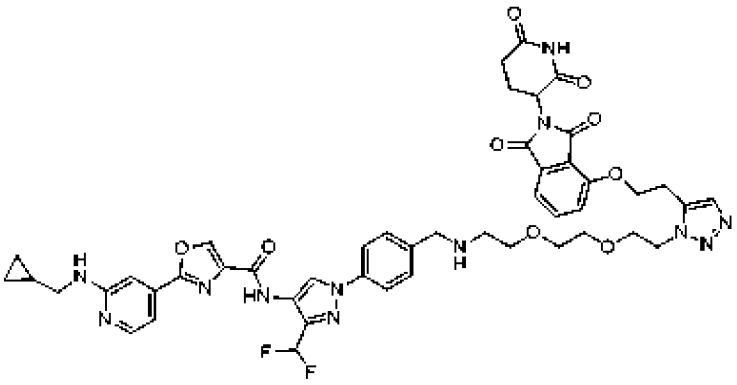
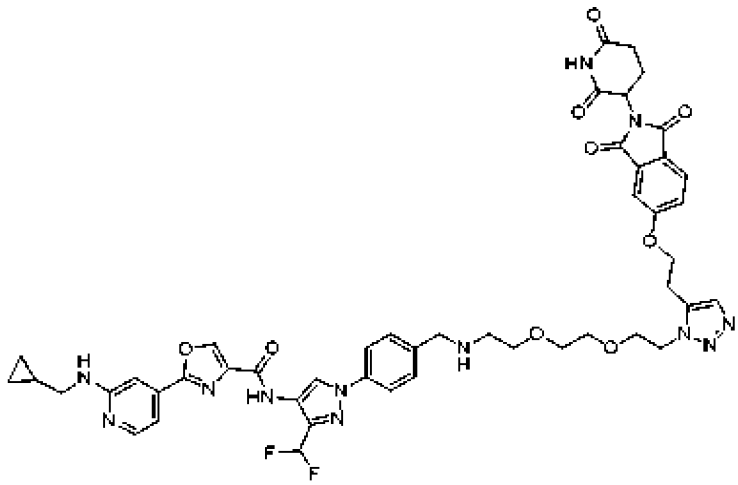
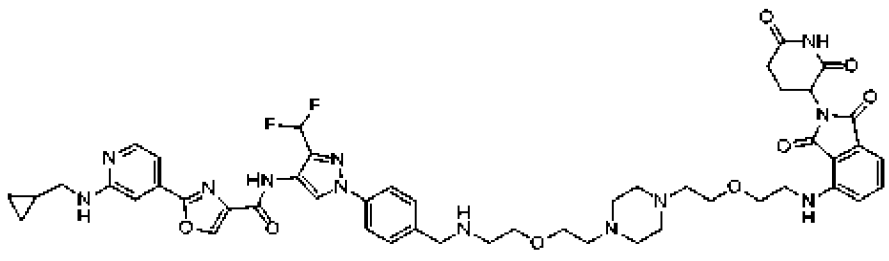
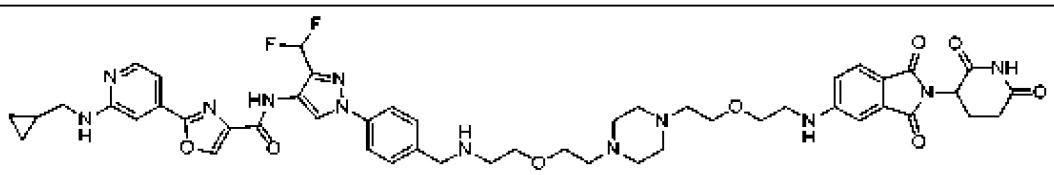
I-315	
I-316	
I-317	
I-318	
I-319	
I-320	

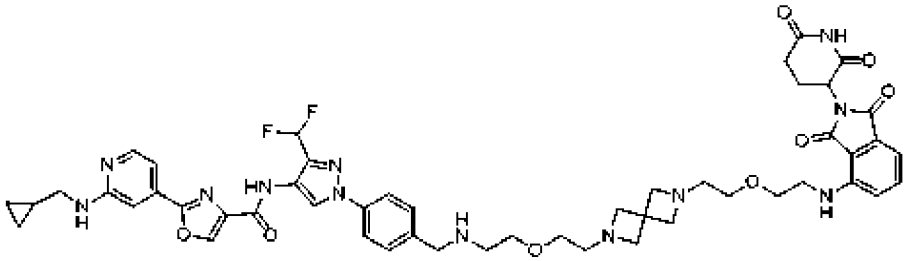
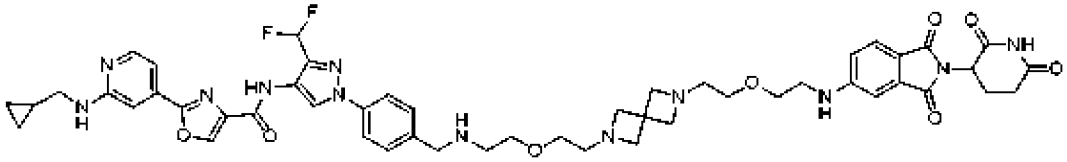
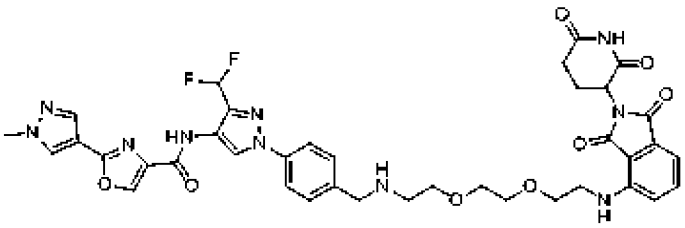
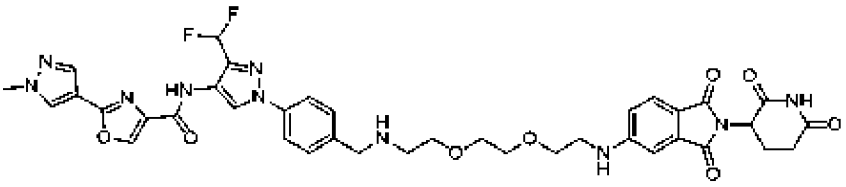
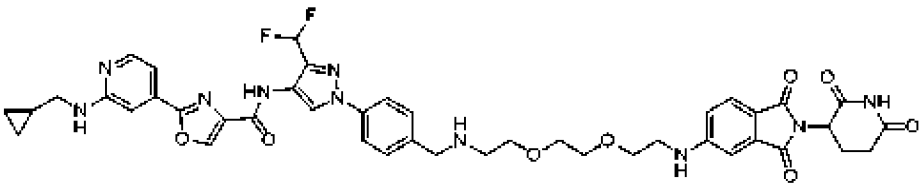
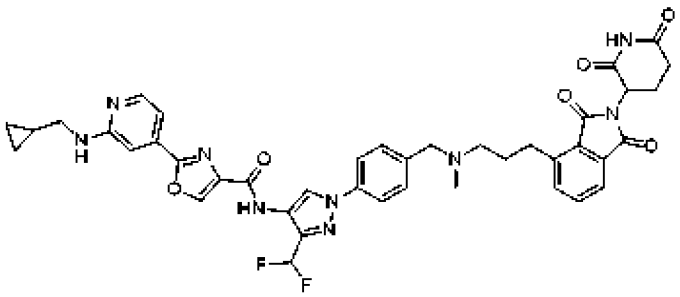
I-321	
I-322	
I-323	
I-324	
I-325	
I-326	

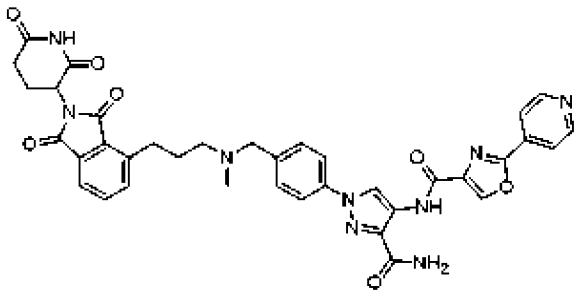
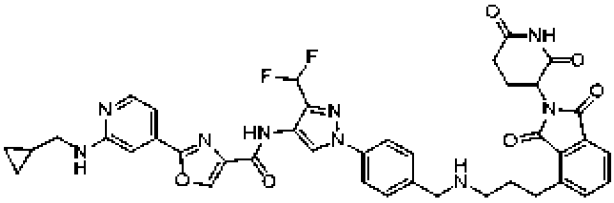
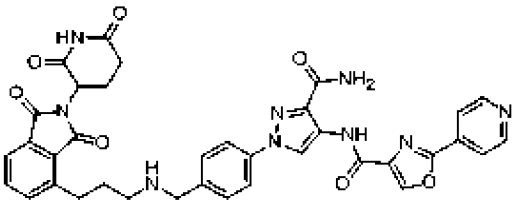
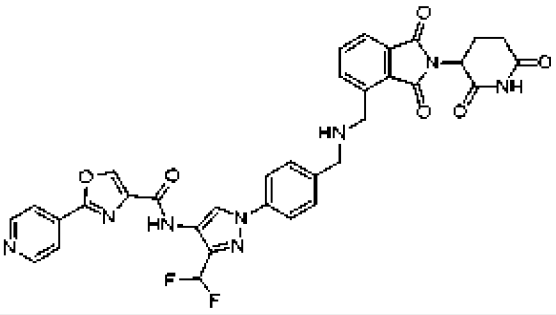
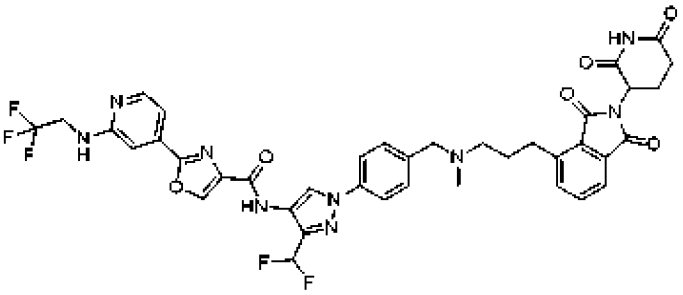
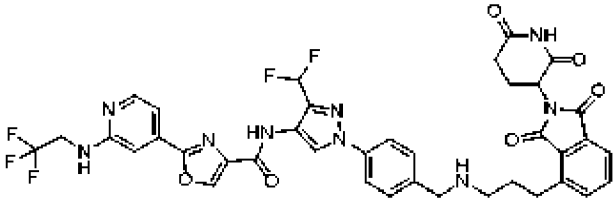
I-327	
I-328	
I-329	
I-330	
I-331	
I-332	
I-333	

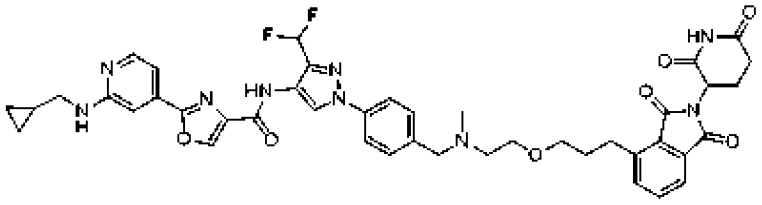
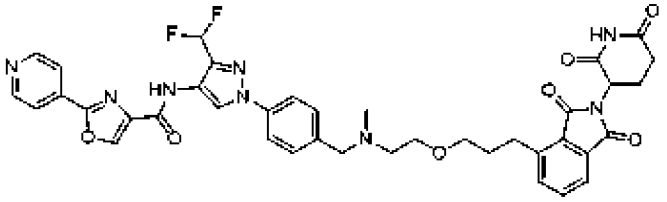
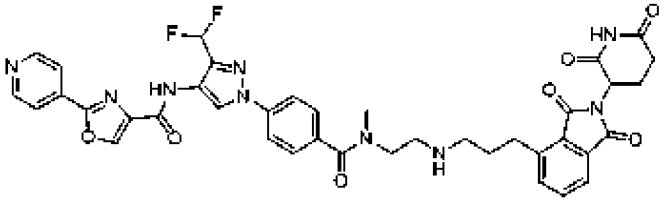
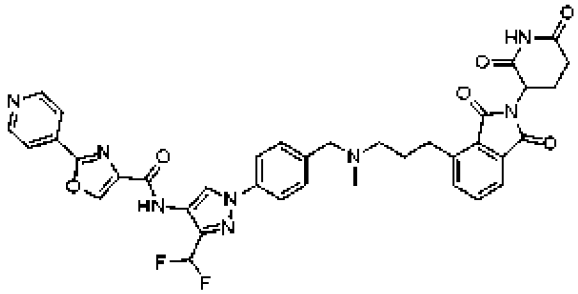
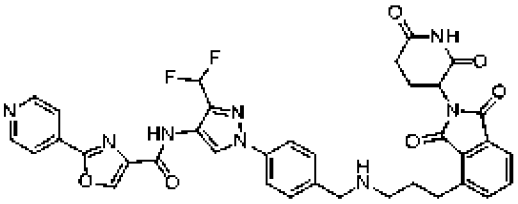
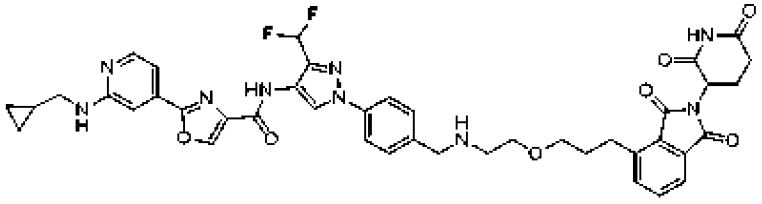
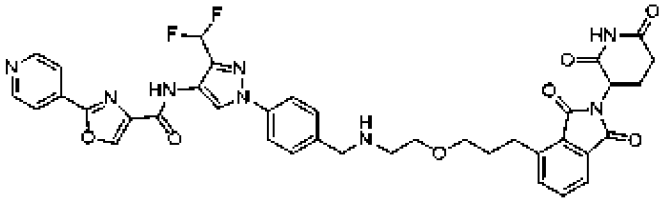
I-334	
I-335	
I-336	
I-337	
I-338	
I-339	

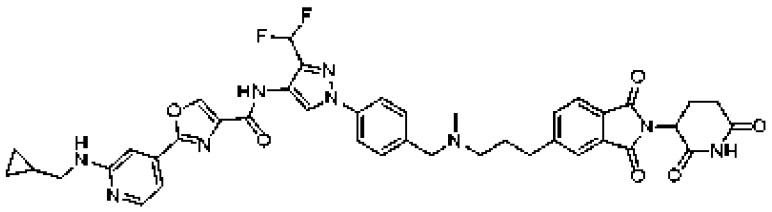
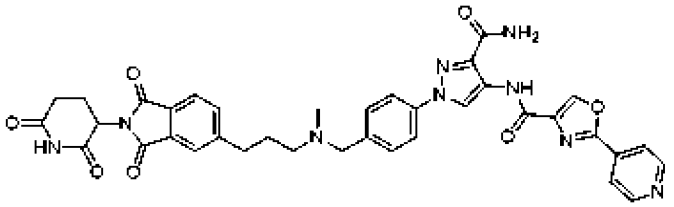
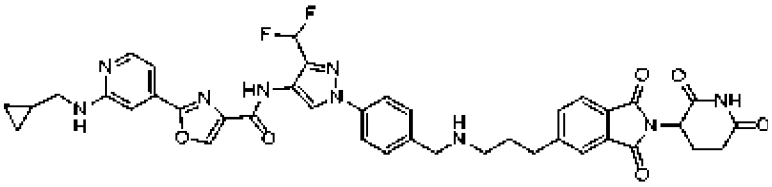
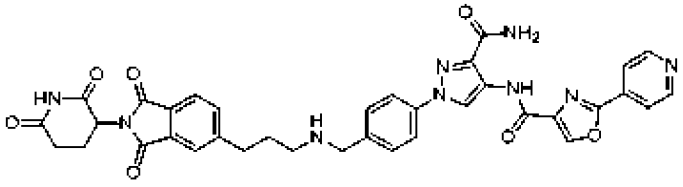
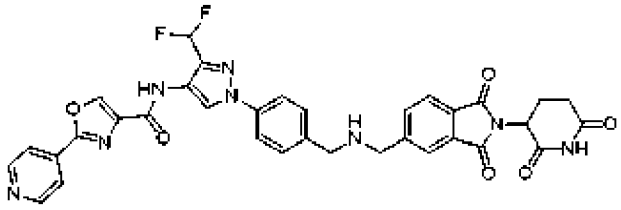
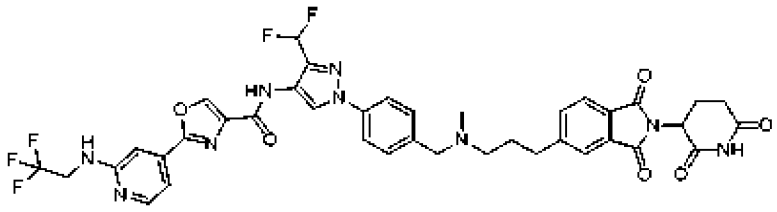
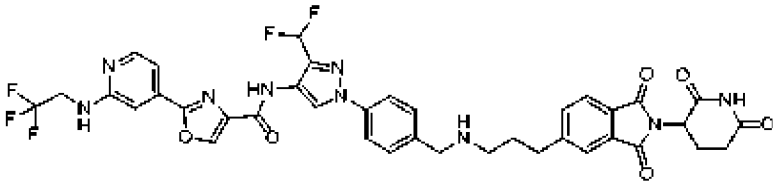
I-340	
I-341	
I-342	
I-343	
I-344	

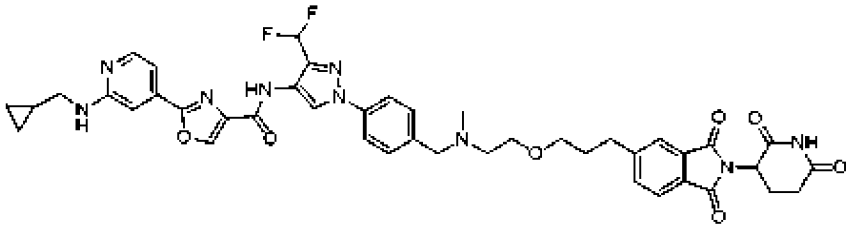
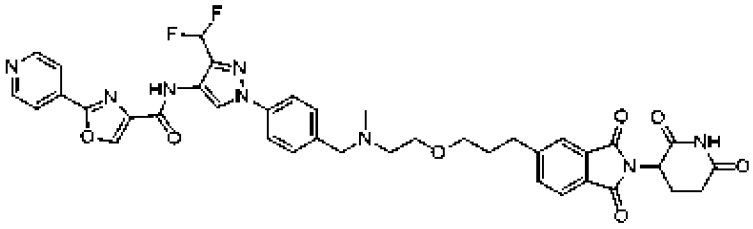
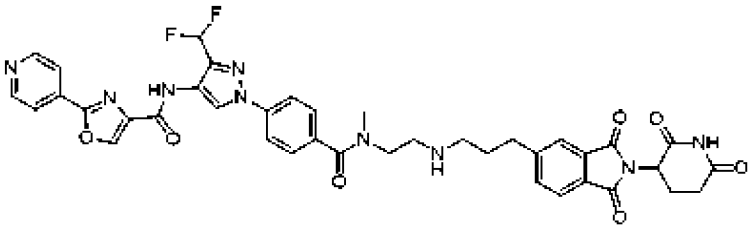
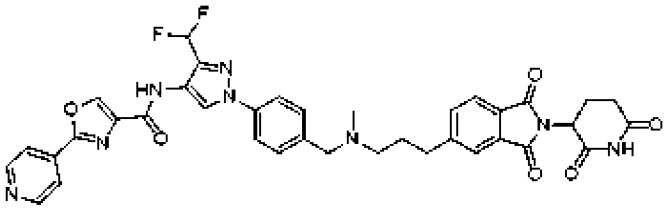
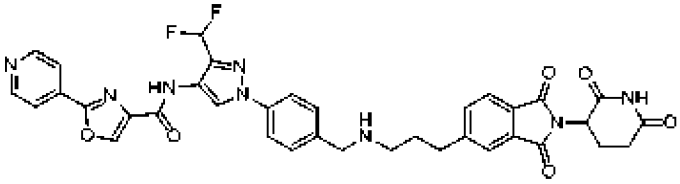
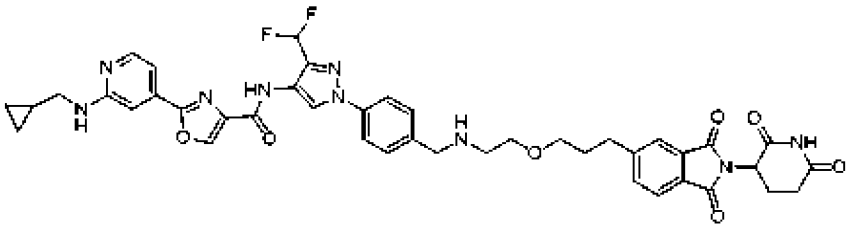
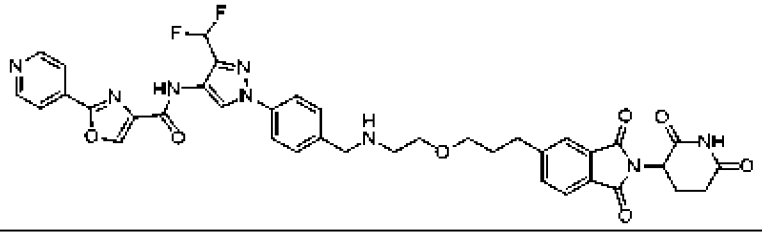
I-345	
I-346	
I-347	
I-348	
I-349	

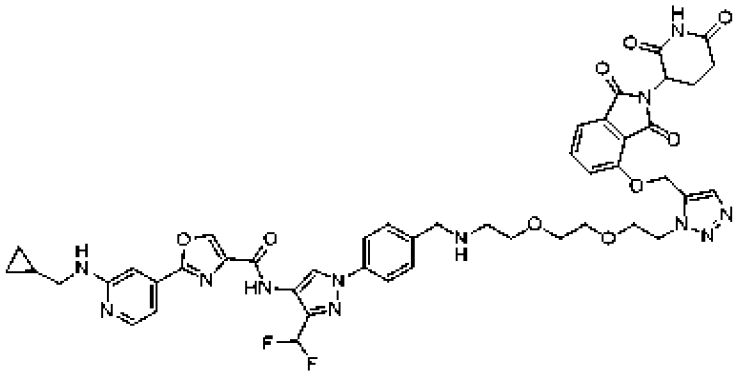
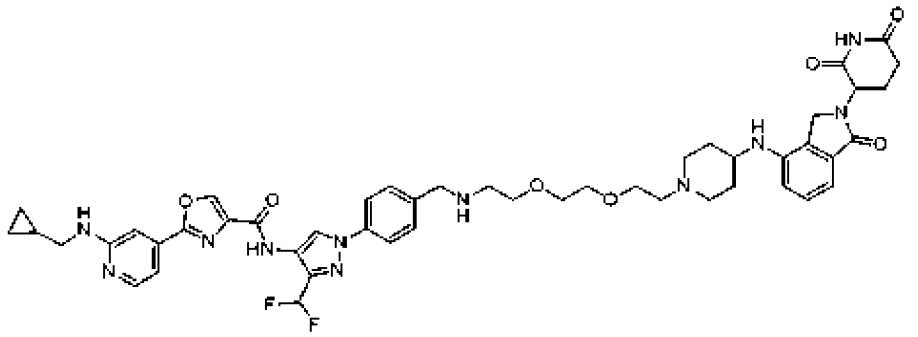
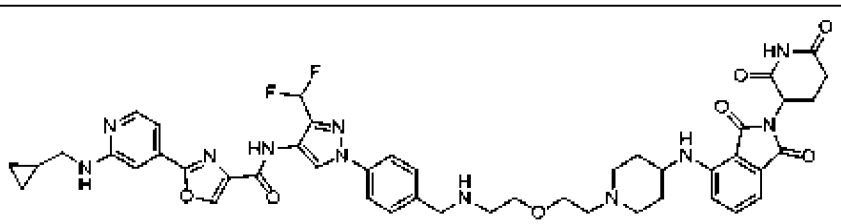
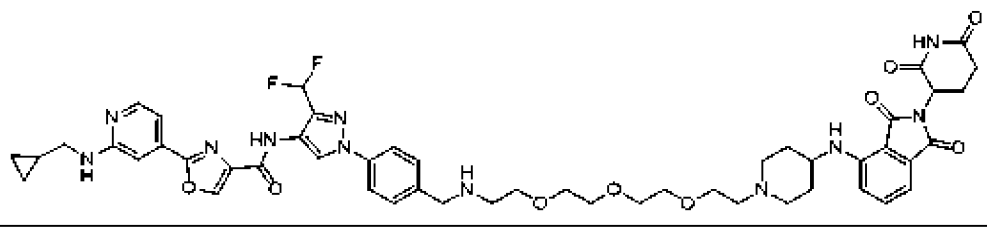
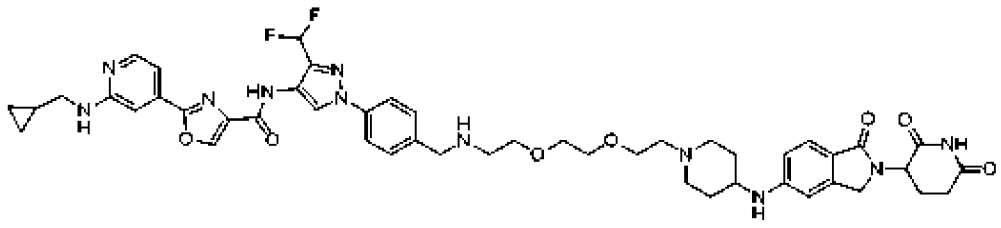
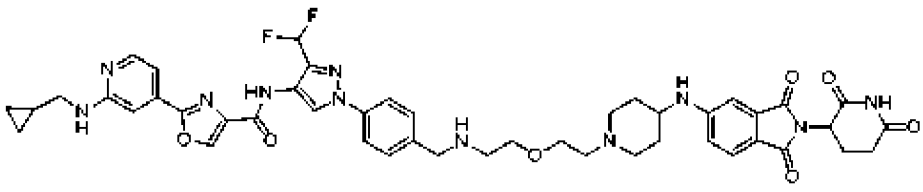
I-350	
I-351	
I-352	
I-353	
I-354	
I-355	

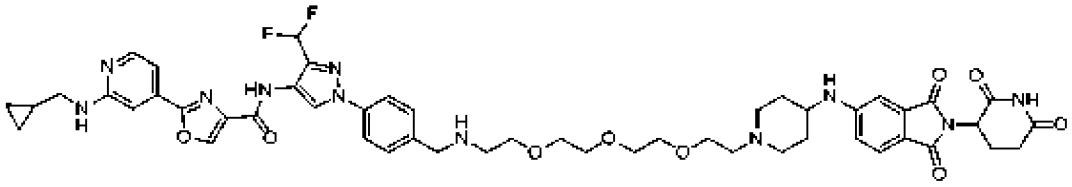
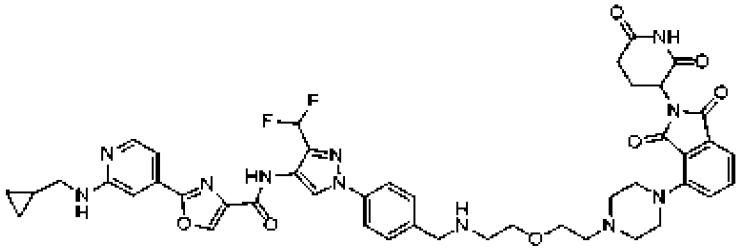
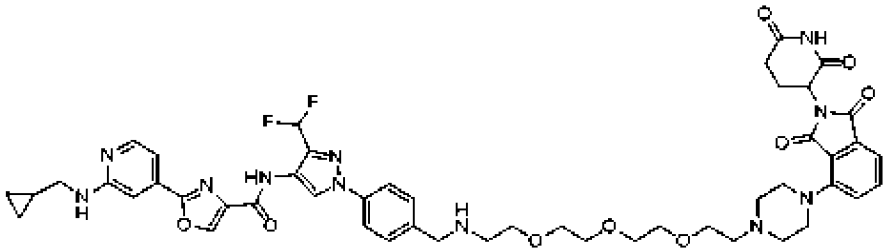
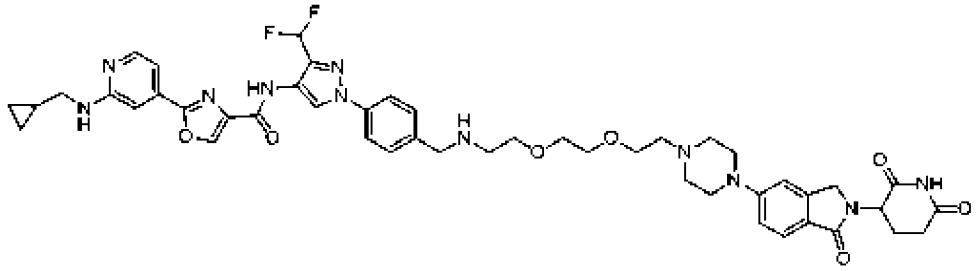
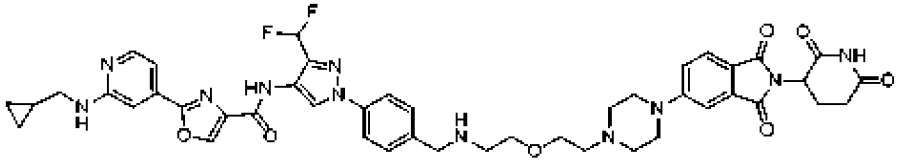
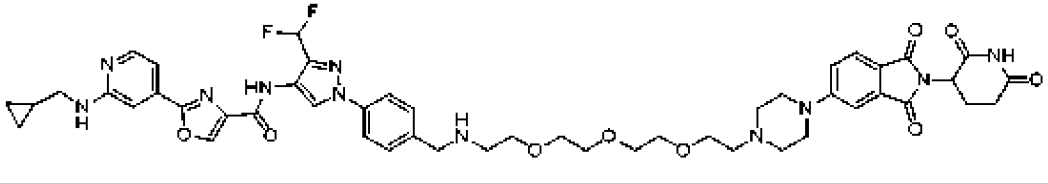
I-356	
I-357	
I-358	
I-359	
I-360	
I-361	

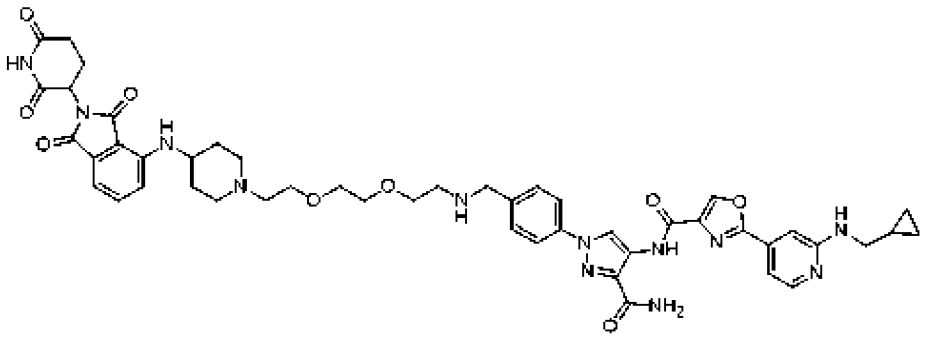
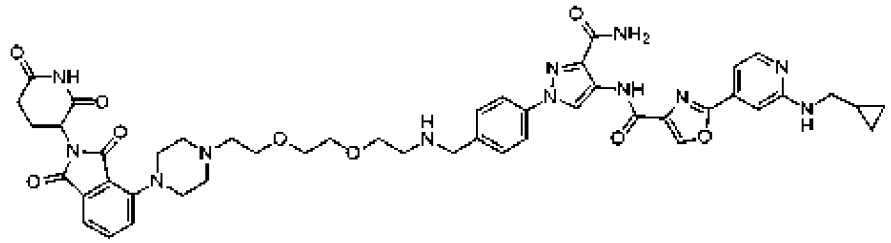
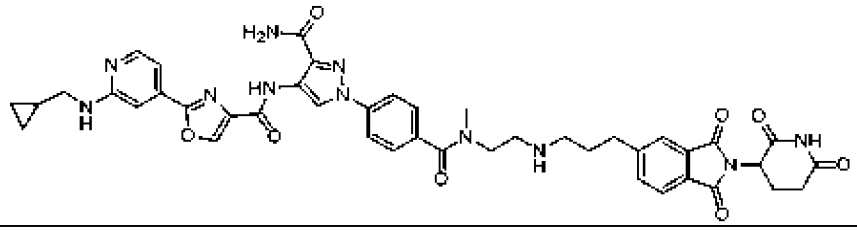
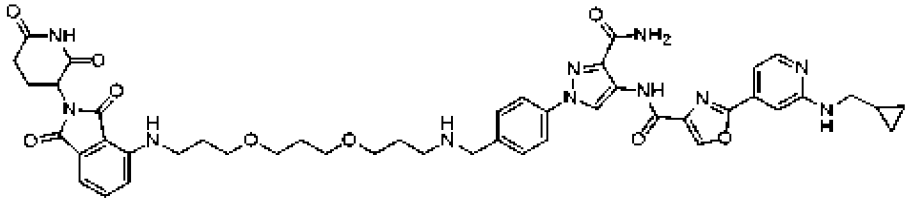
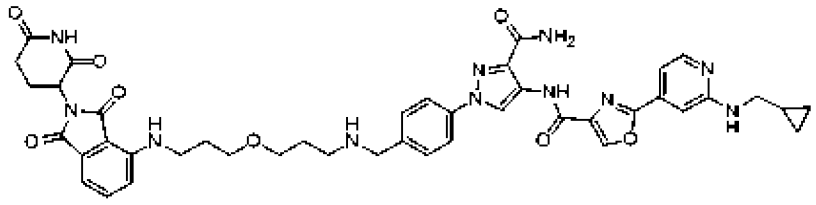
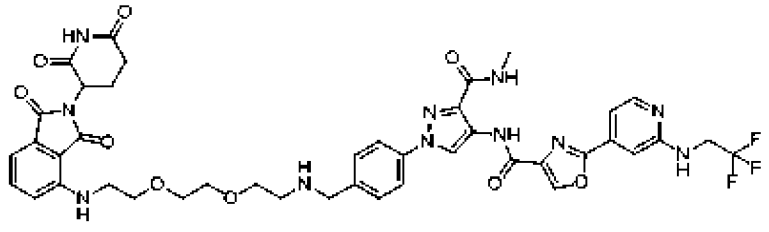
I-362	
I-363	
I-364	
I-365	
I-366	
I-367	
I-368	

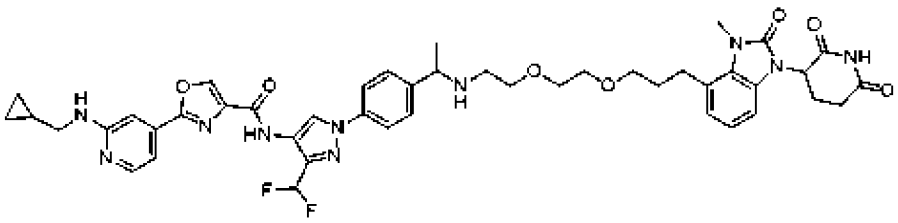
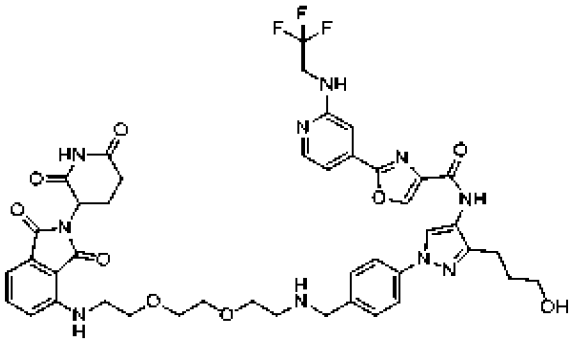
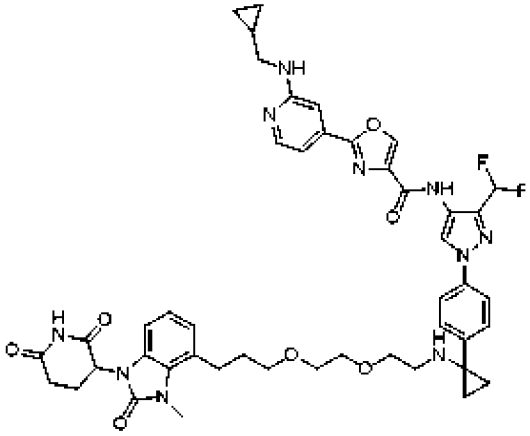
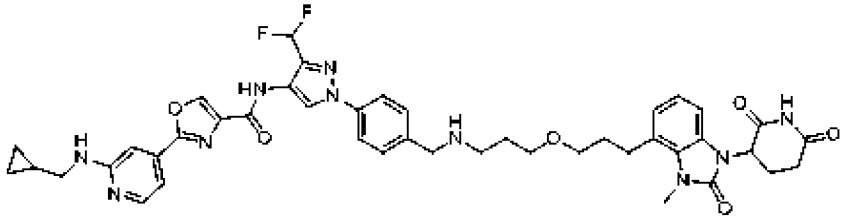
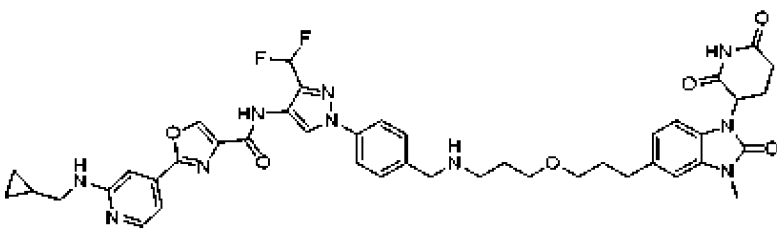
I-369	
I-370	
I-371	
I-372	
I-373	
I-374	
I-375	

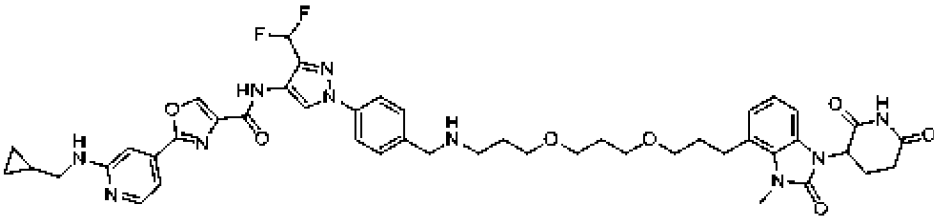
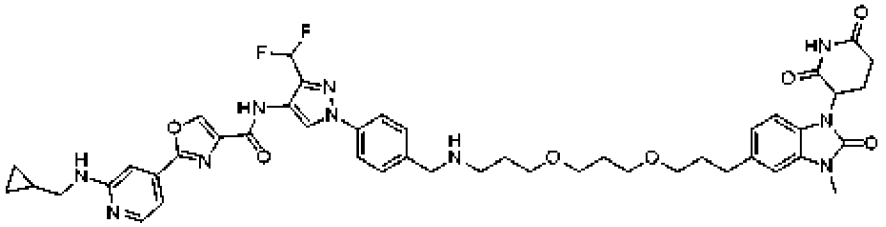
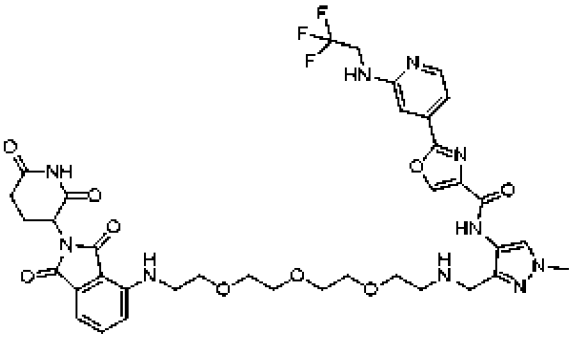
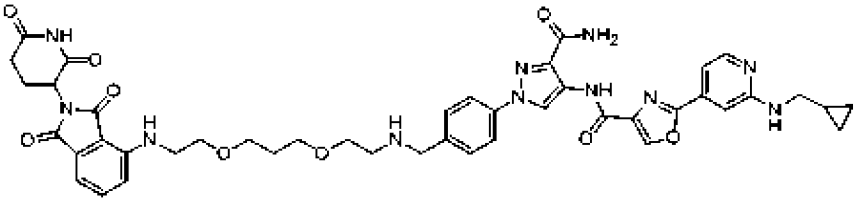
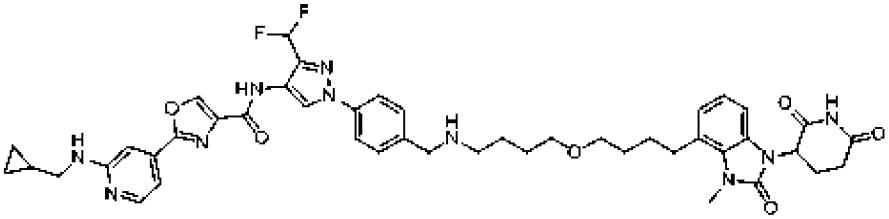
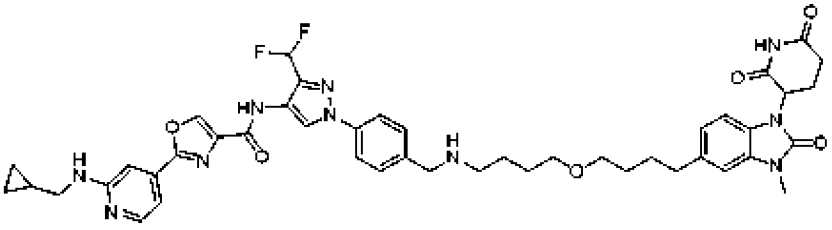
I-376	
I-377	
I-378	
I-379	
I-380	
I-381	
I-382	

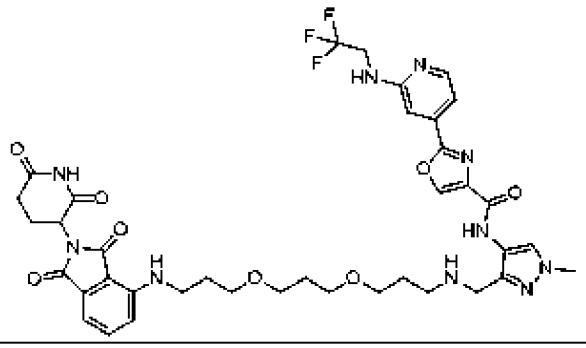
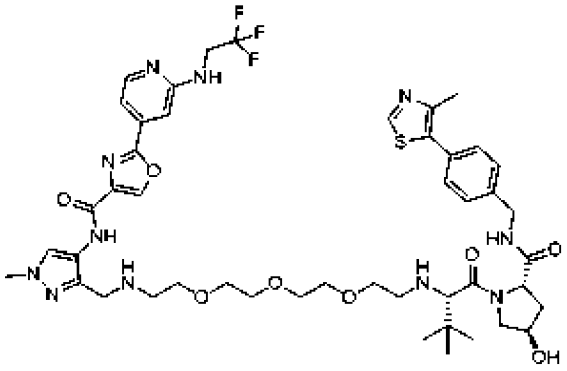
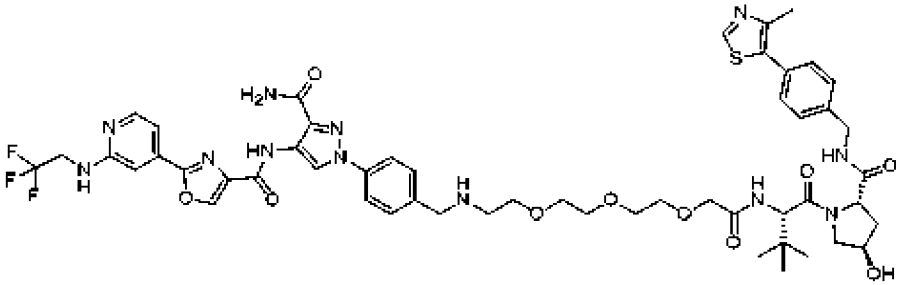
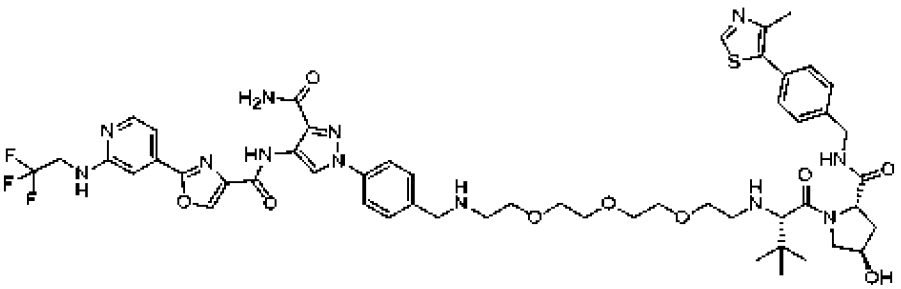
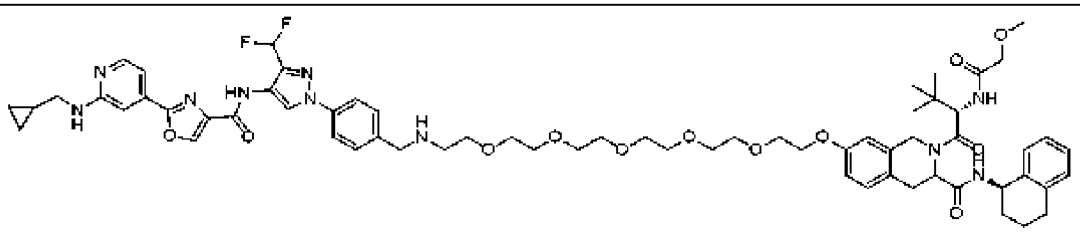
I-383	
I-384	
I-385	
I-386	
I-387	
I-388	

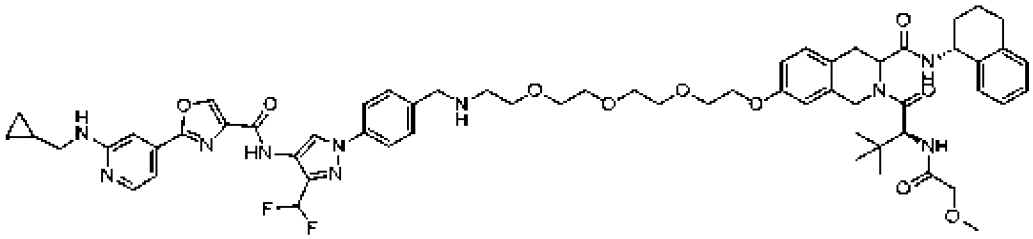
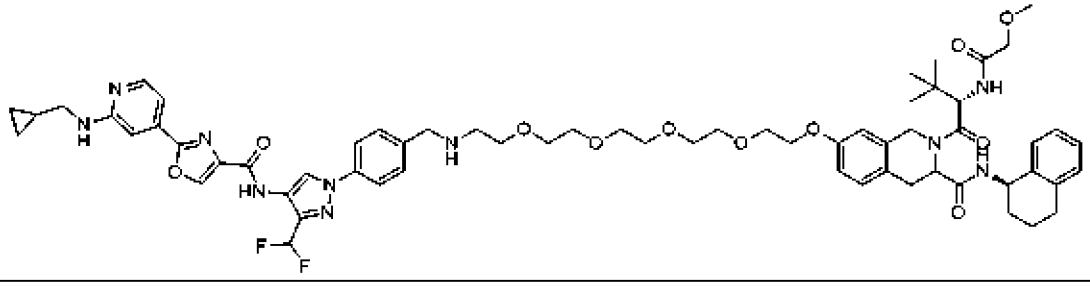
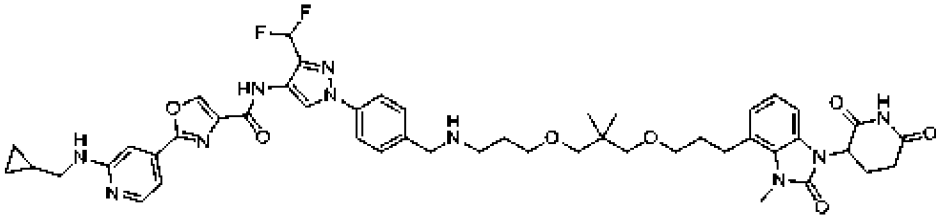
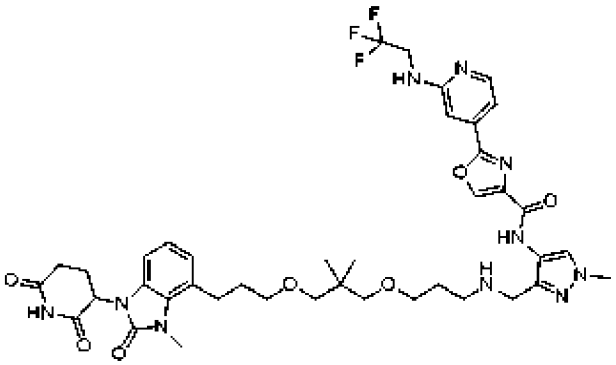
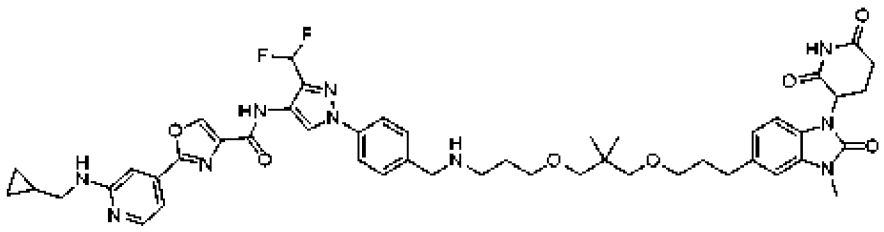
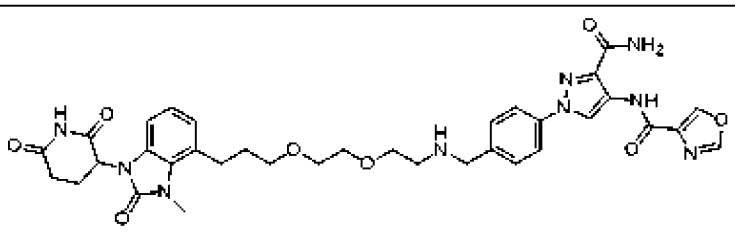
I-389	
I-390	
I-391	
I-392	
I-393	
I-394	

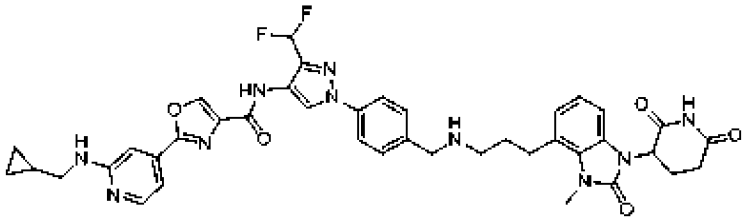
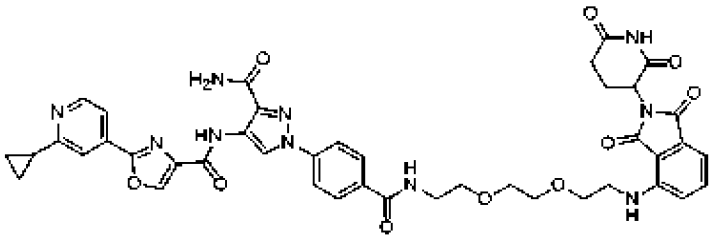
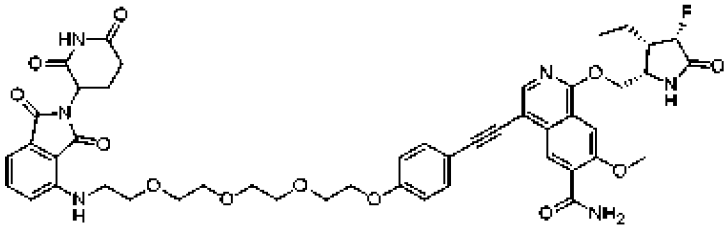
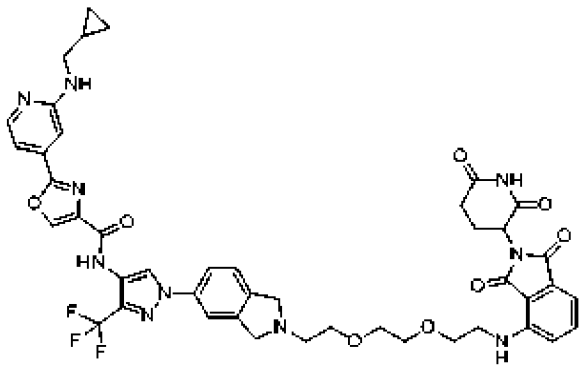
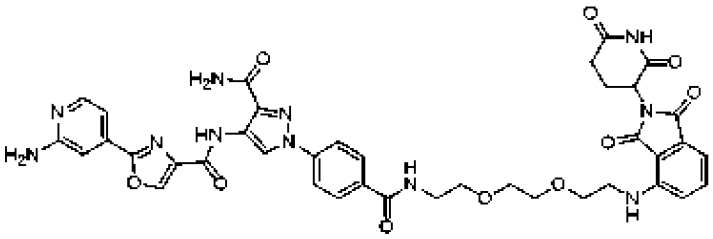
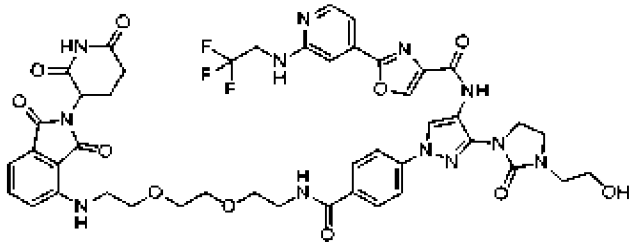
I-395	
I-396	
I-397	
I-398	
I-399	
I-400	

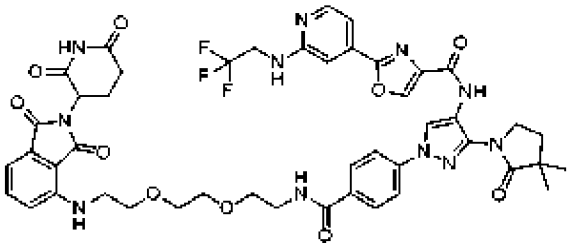
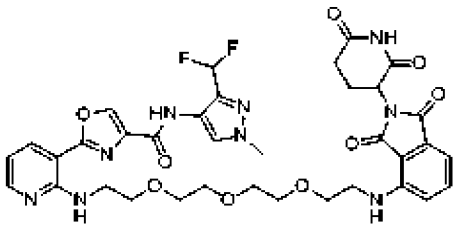
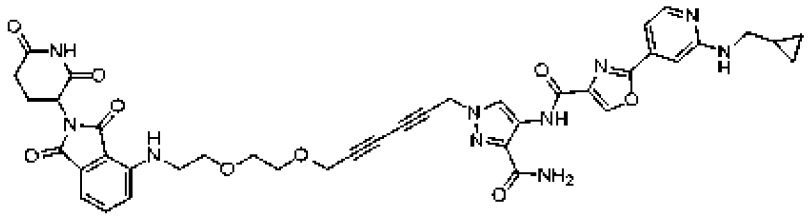
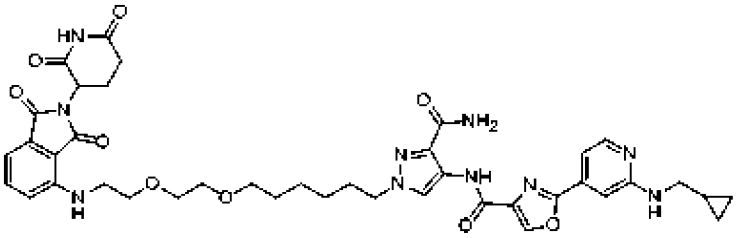
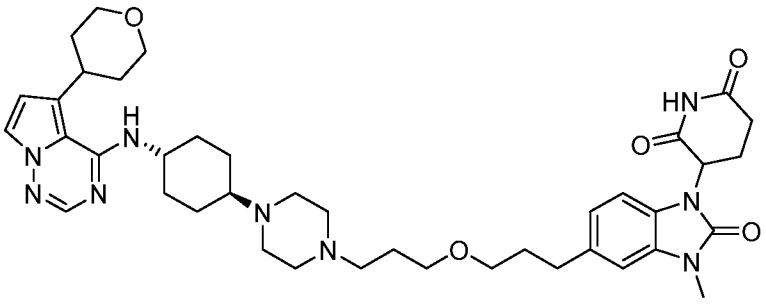
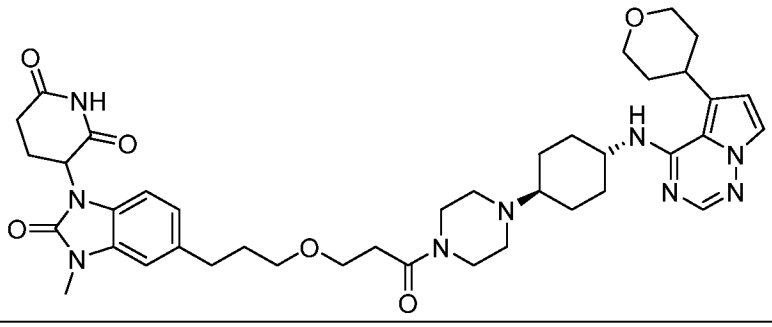
I-401	
I-402	
I-403	
I-404	
I-405	

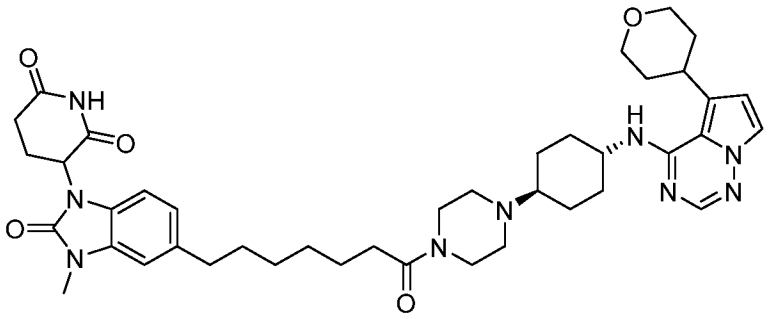
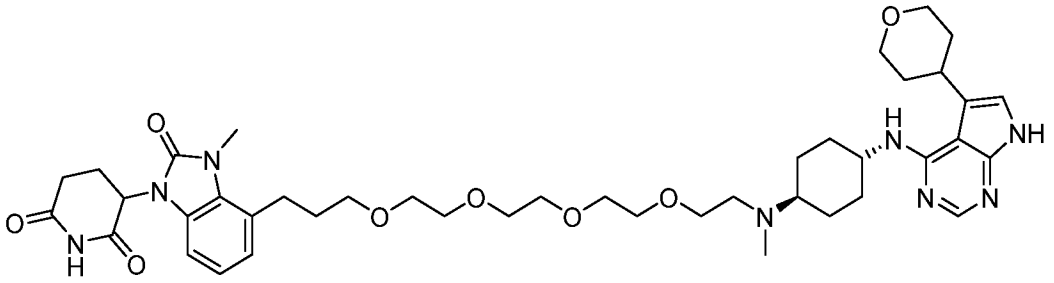
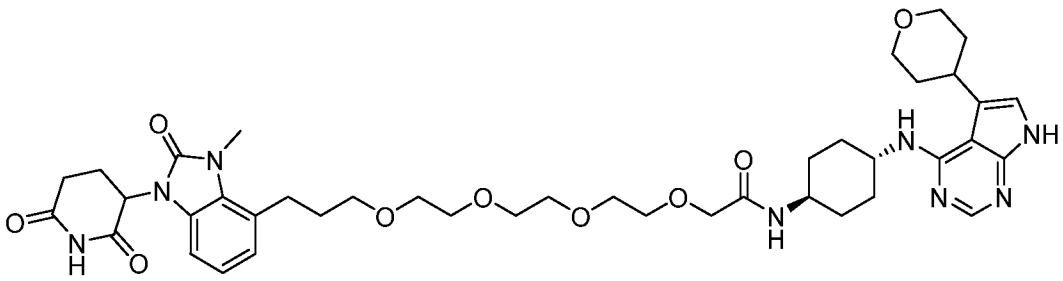
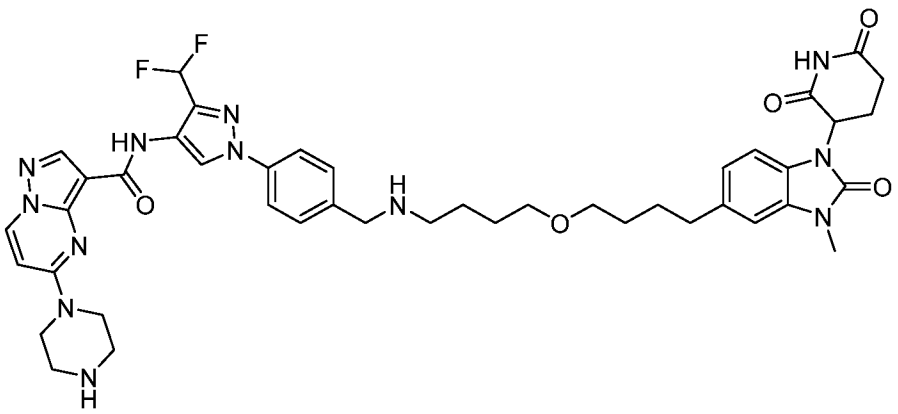
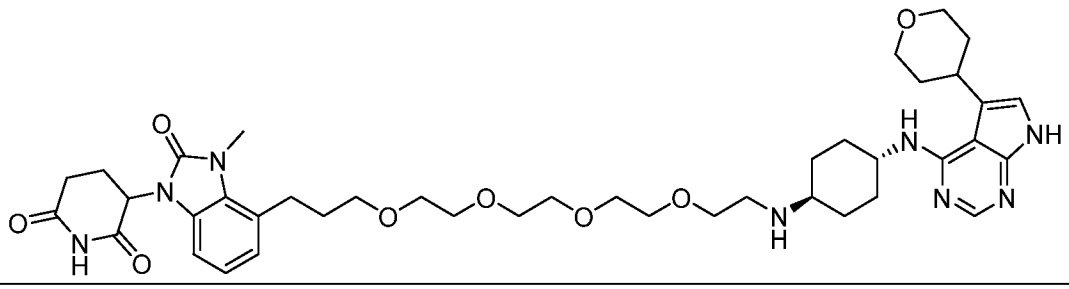
I-406	
I-407	
I-408	
I-409	
I-410	
I-411	

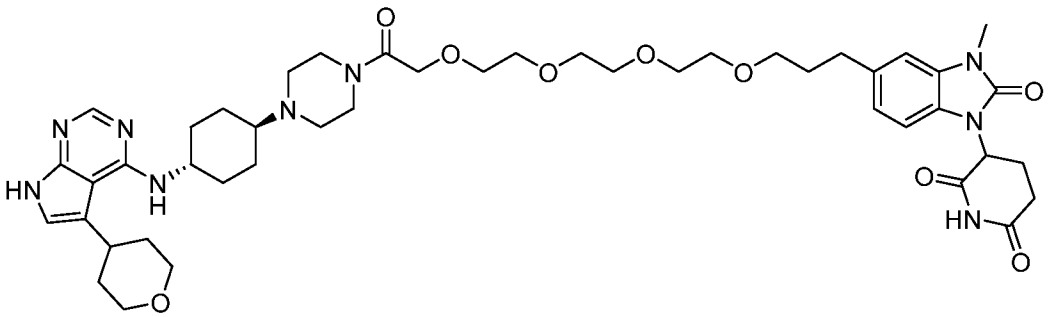
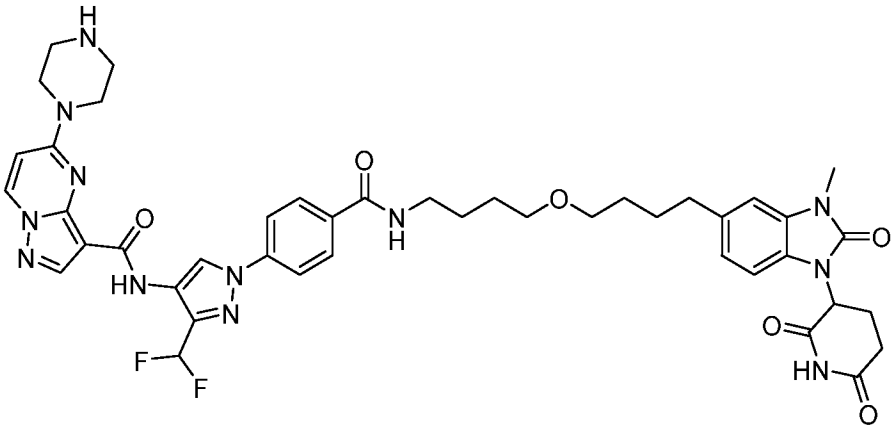
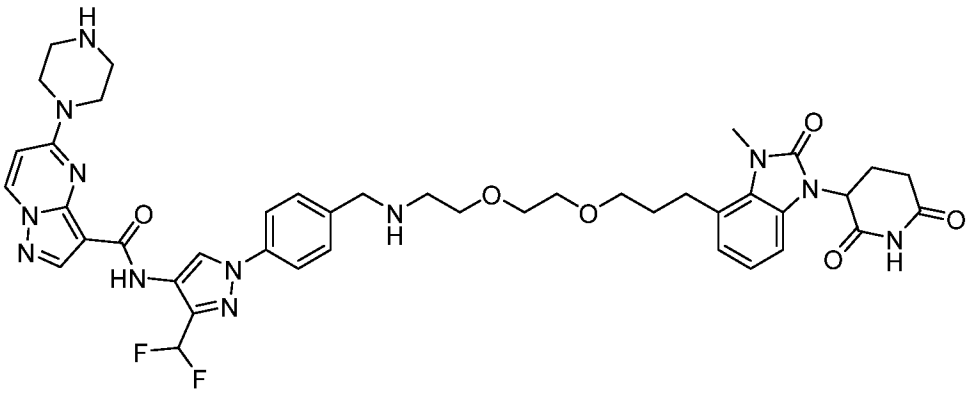
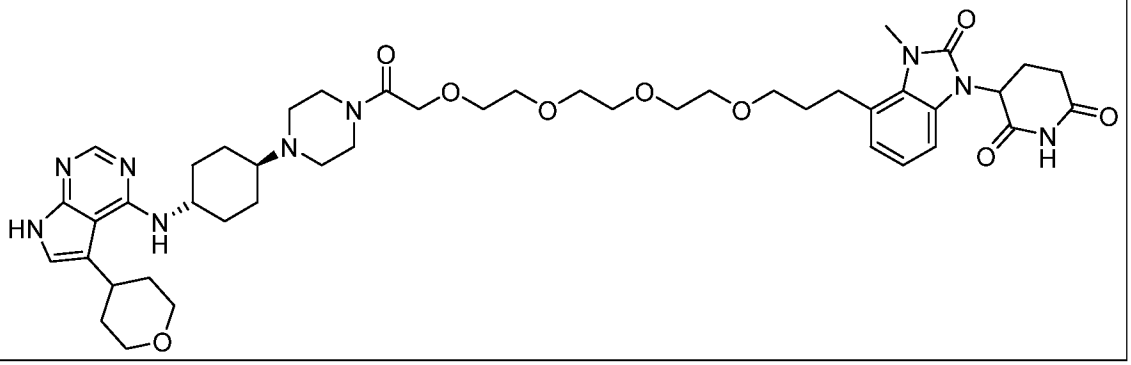
I-412	
I-413	
I-414	
I-415	
I-416	

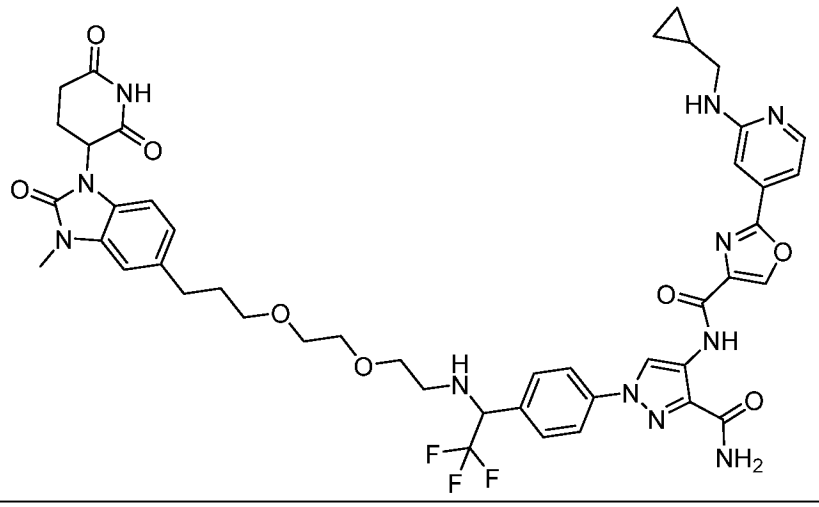
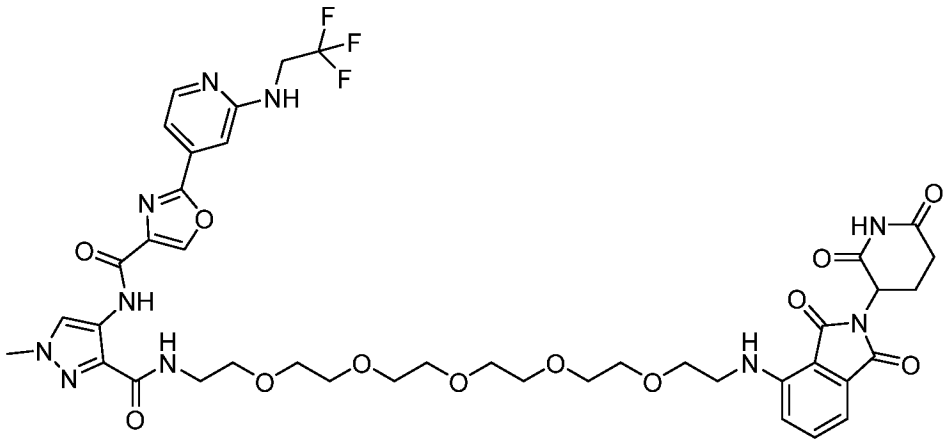
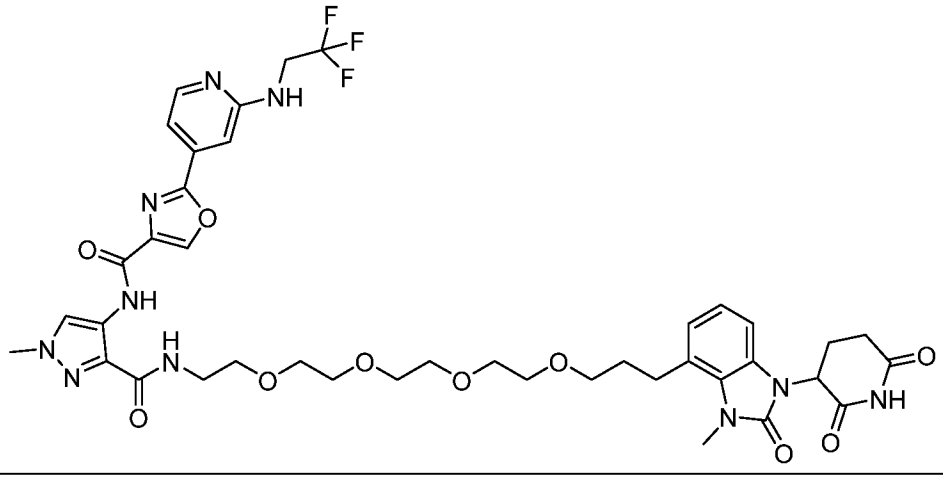
I-417	
I-418	
I-419	
I-420	
I-421	
I-422	

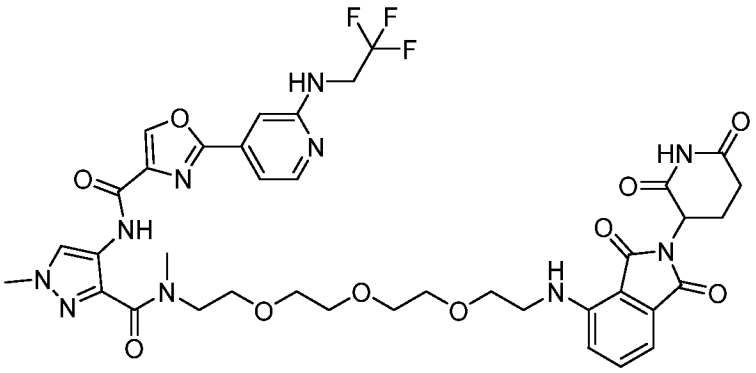
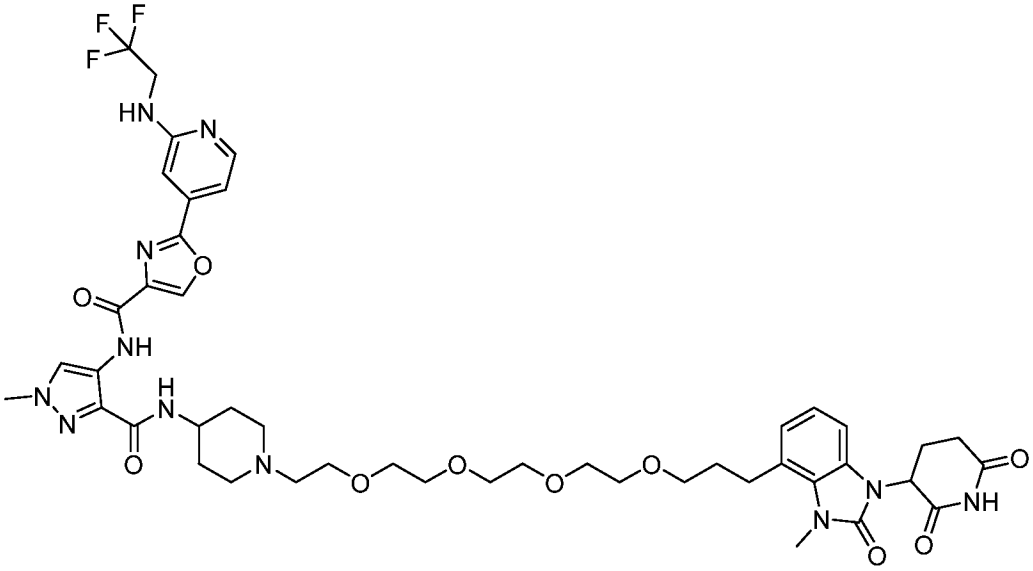
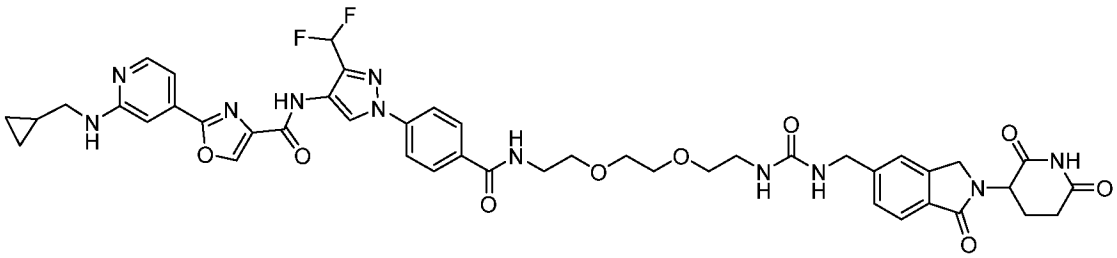
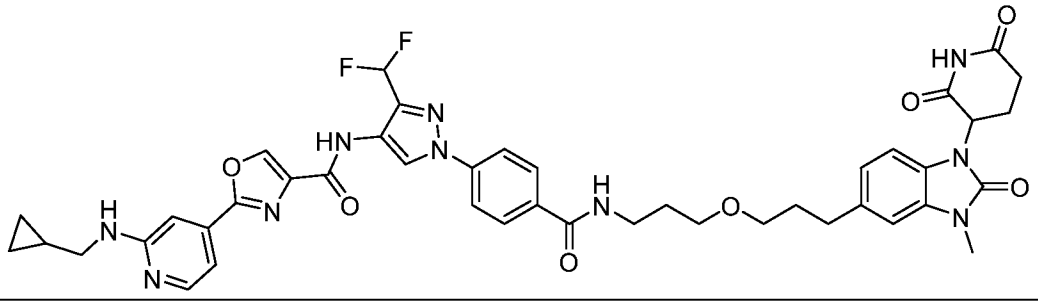
I-423	
I-424	
I-425	
I-426	
I-427	
I-428	

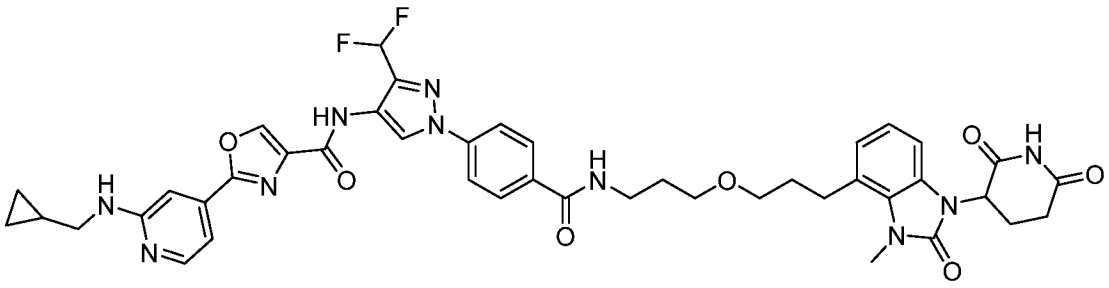
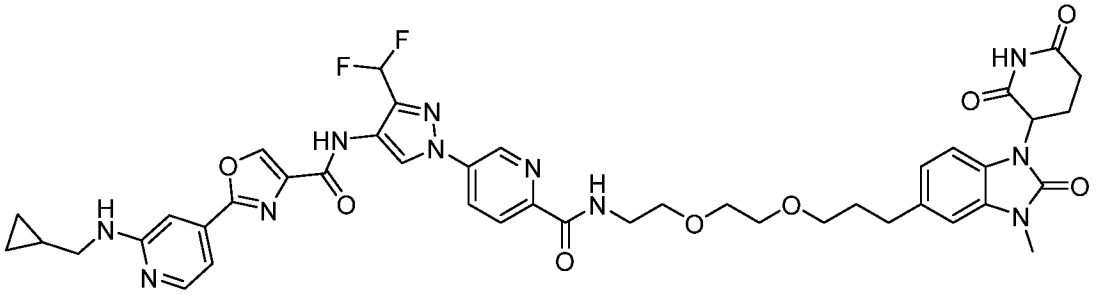
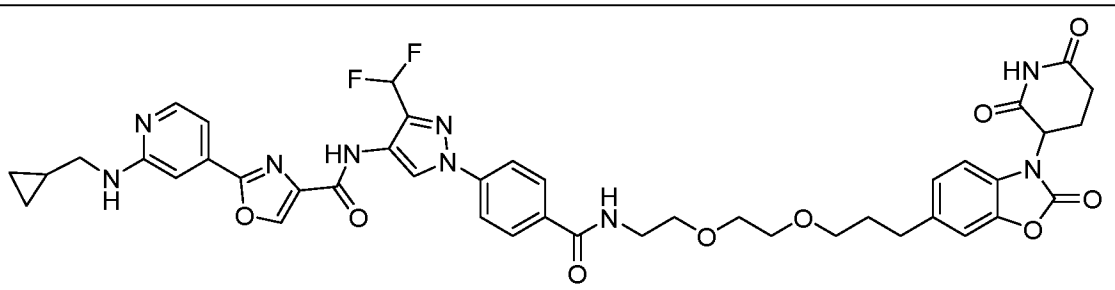
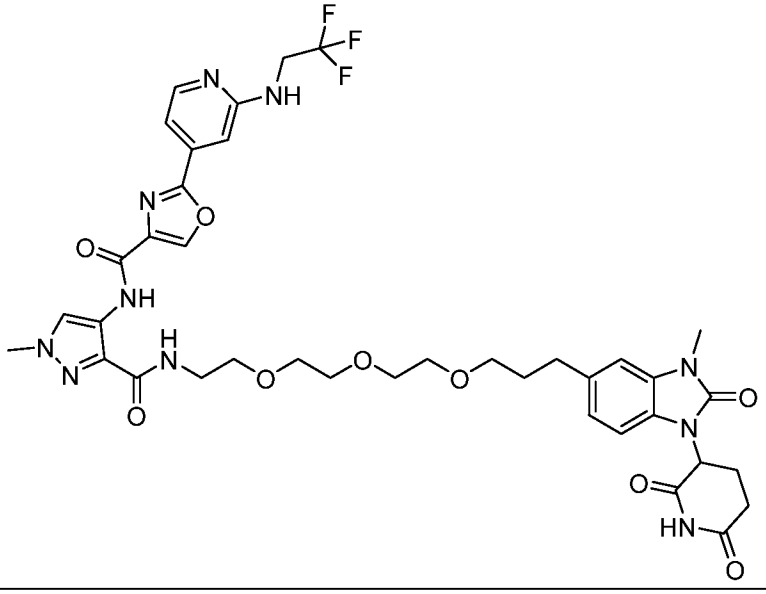
I-429	
I-432	
I-434	
I-435	
I-436	
I-437	

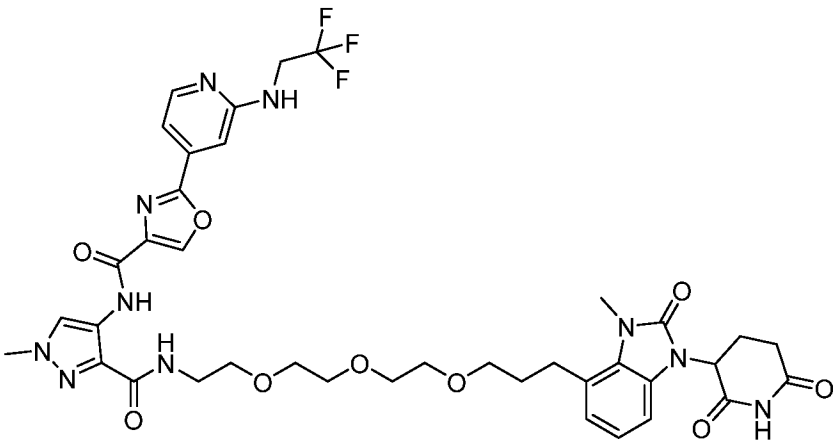
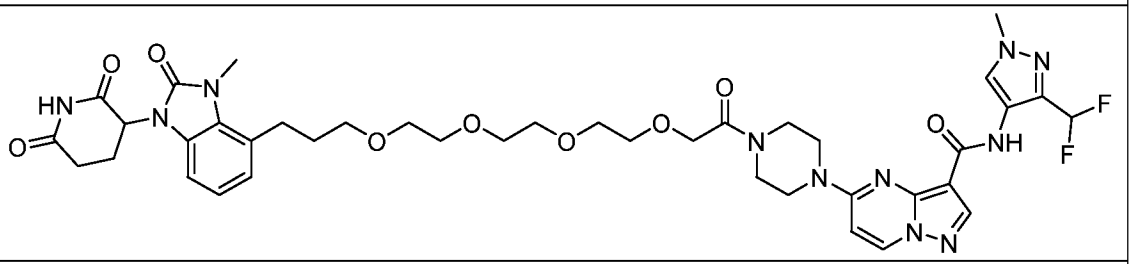
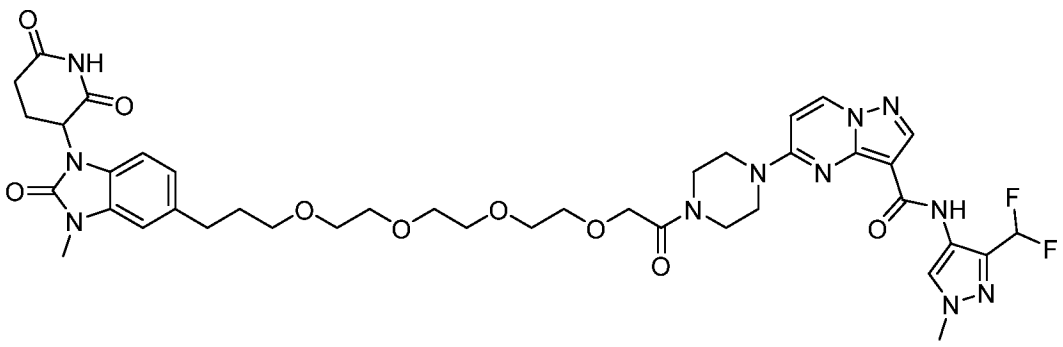
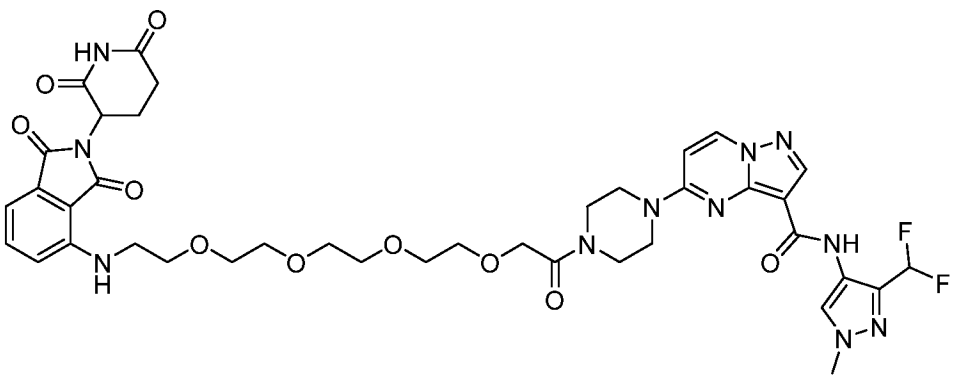
I-438	
I-439	
I-440	
I-441	
I-442	

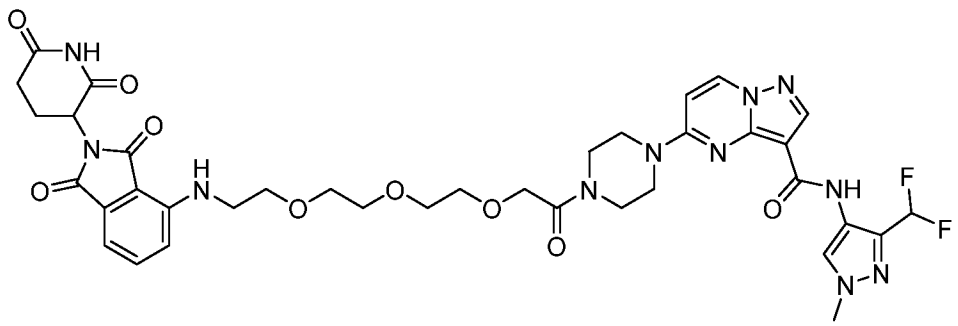
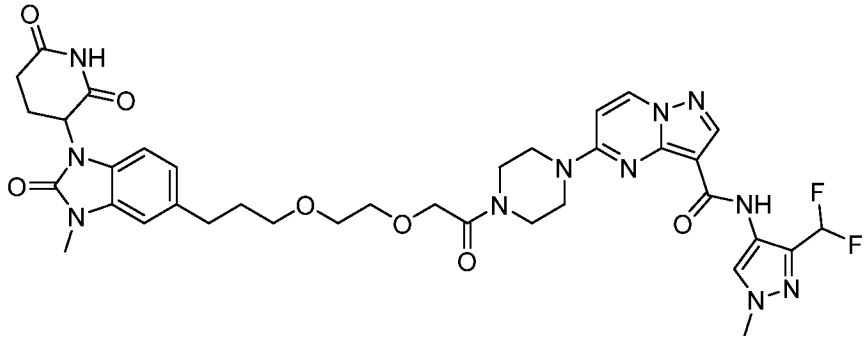
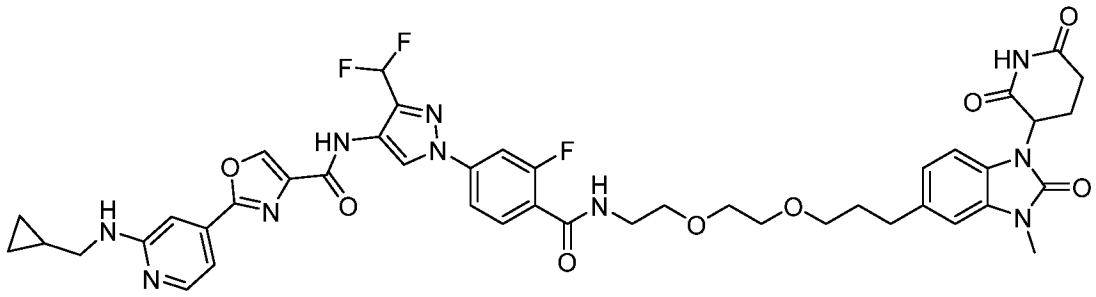
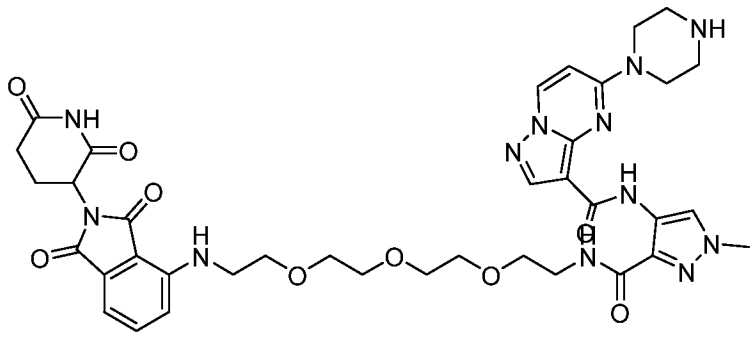
I-444	
I-445	
I-446	
I-447	

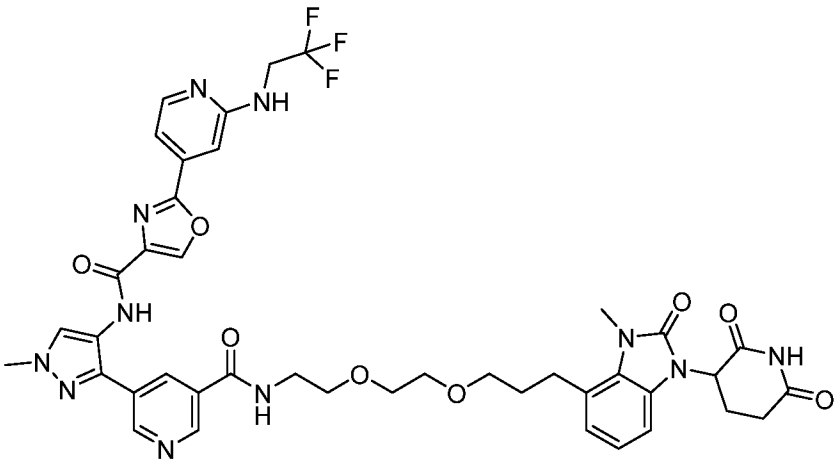
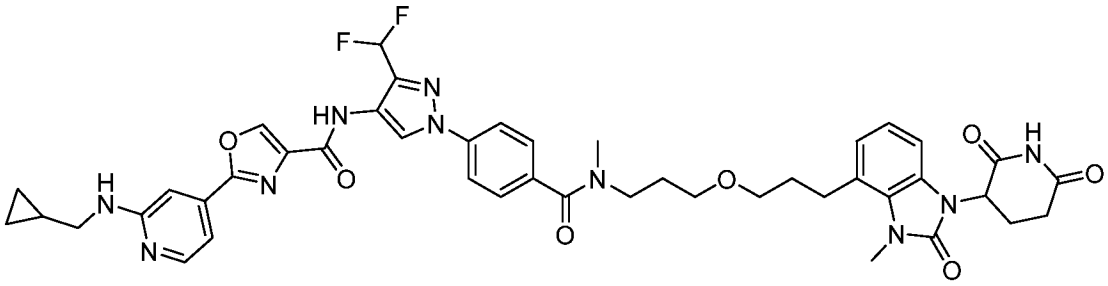
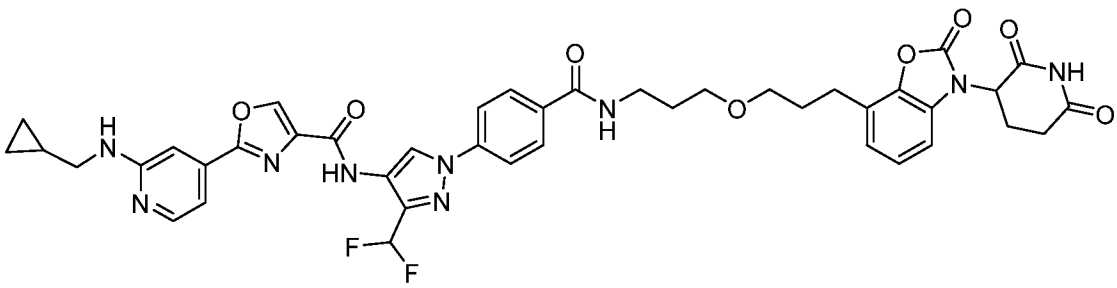
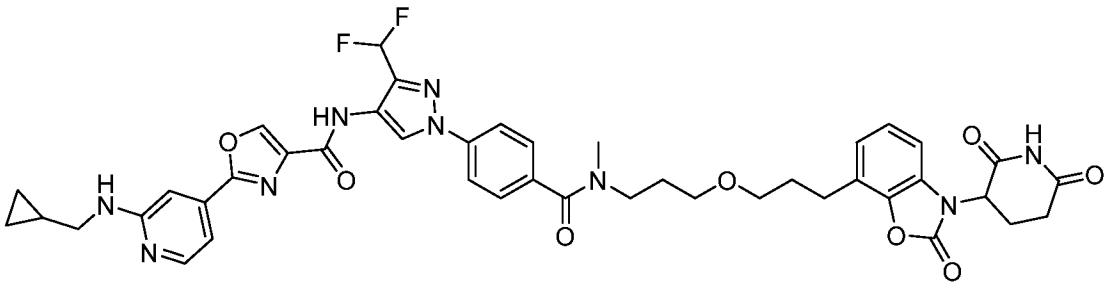
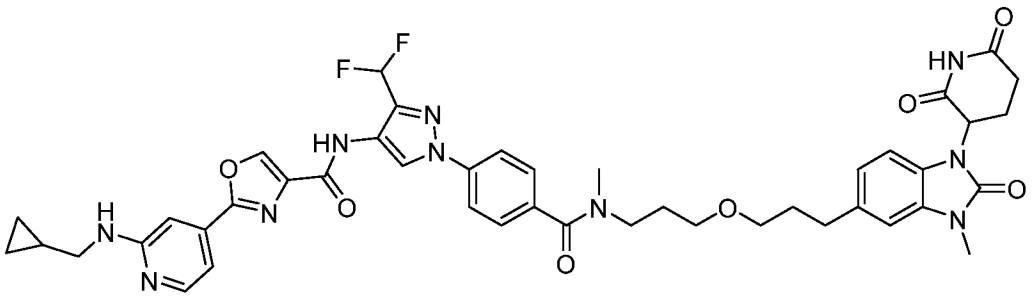
I-448	
I-449	
I-455	

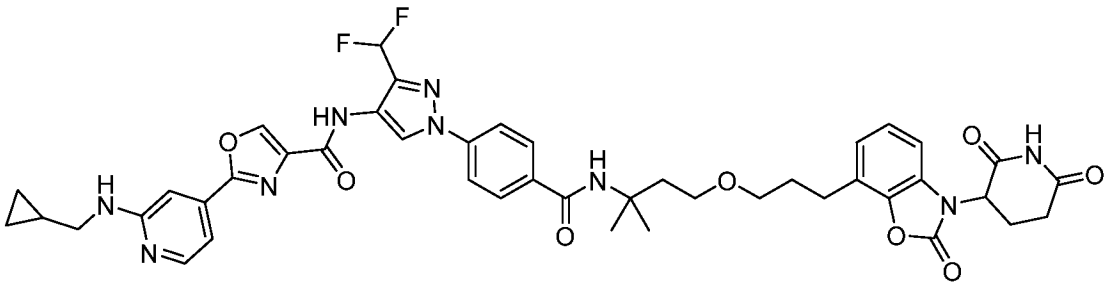
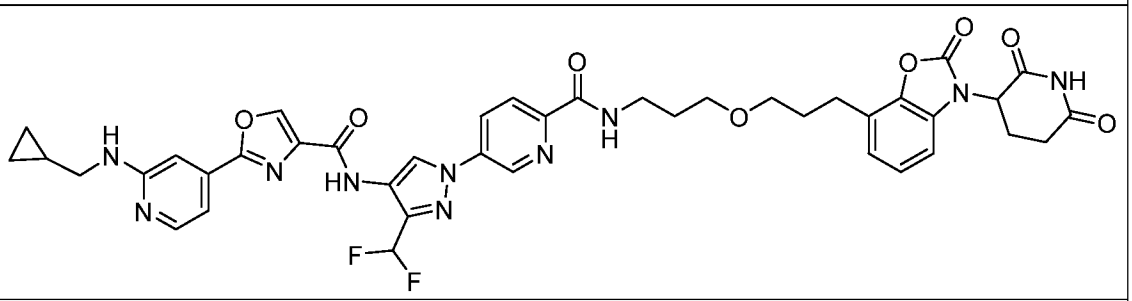
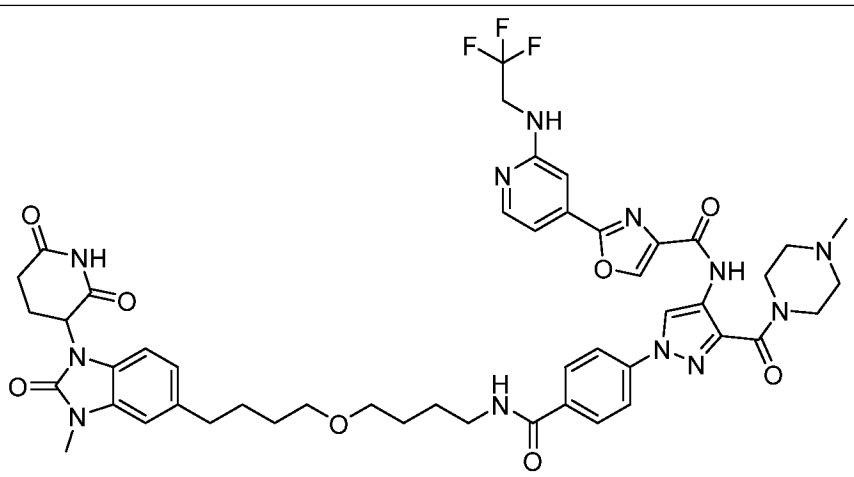
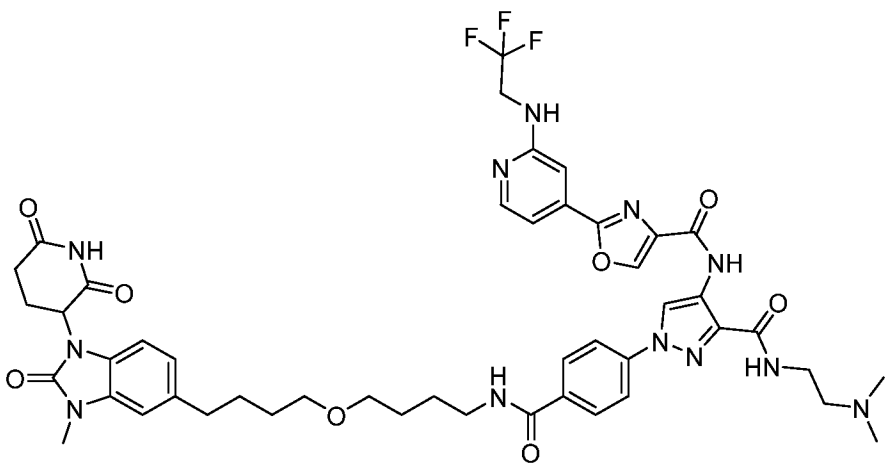
I-456	
I-457	
I-458	
I-459	

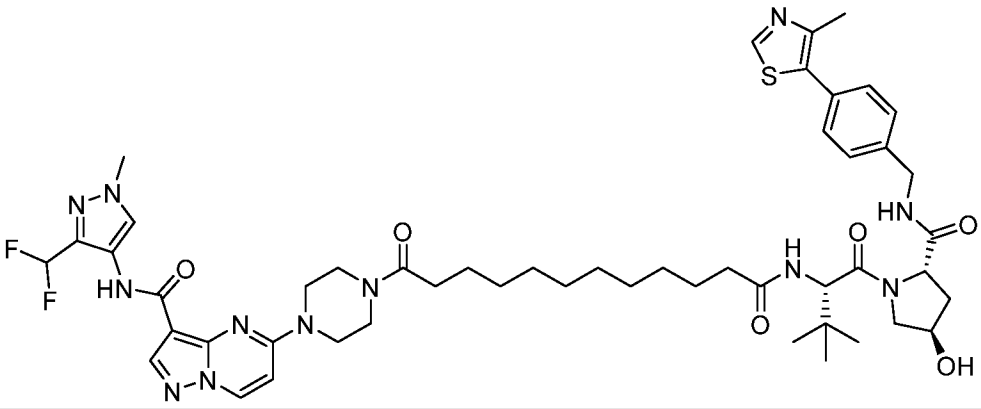
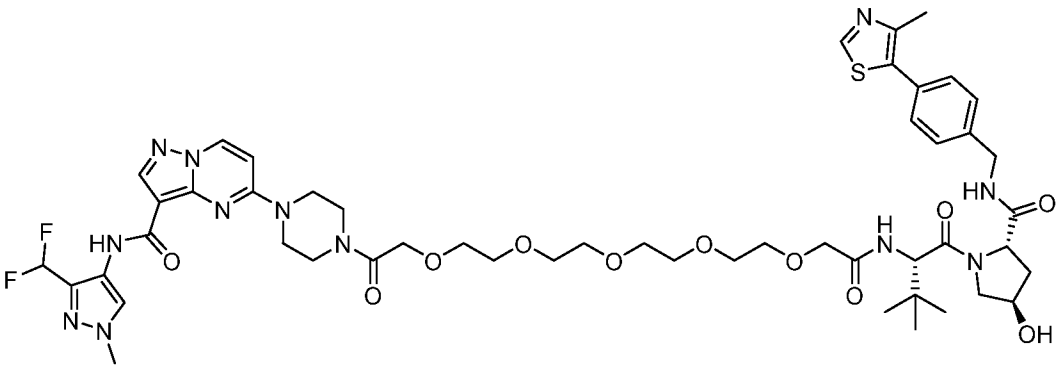
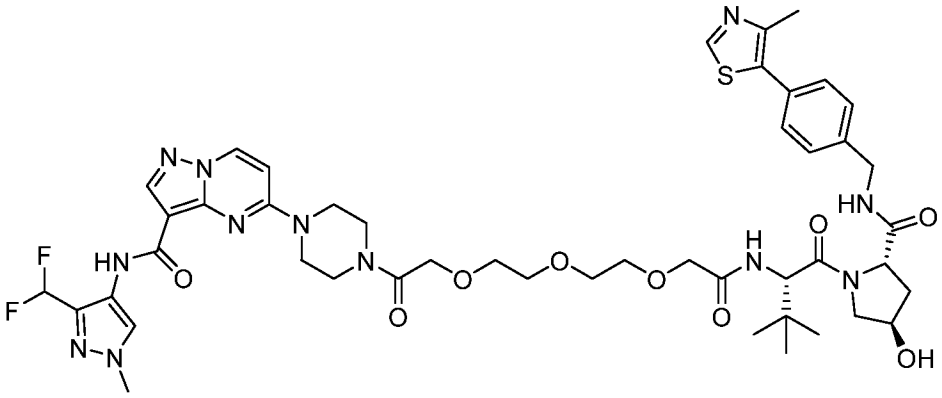
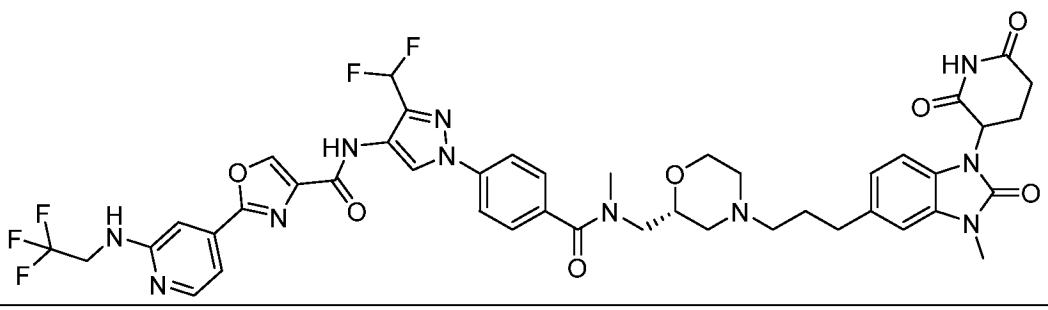
I-460	
I-461	
I-462	
I-463	

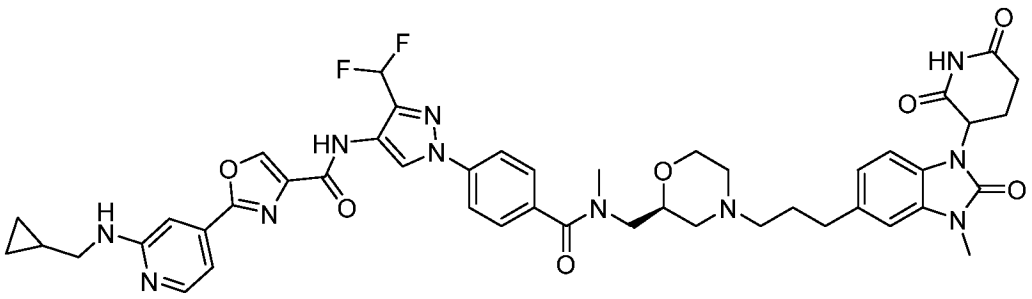
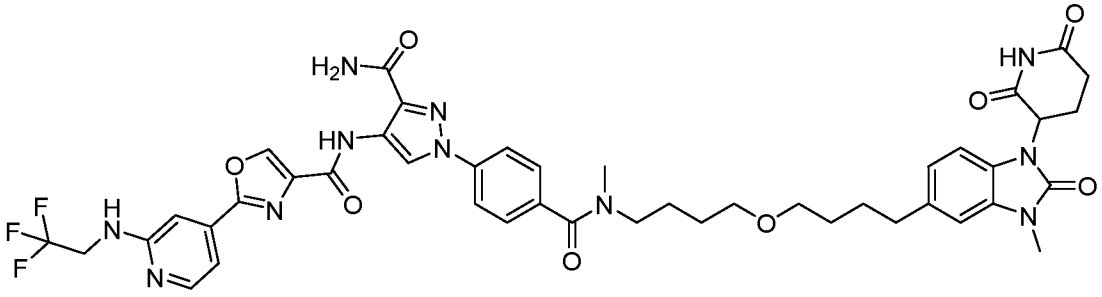
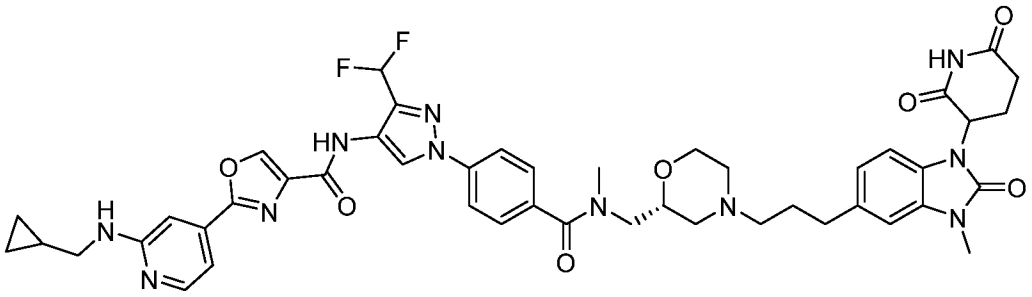
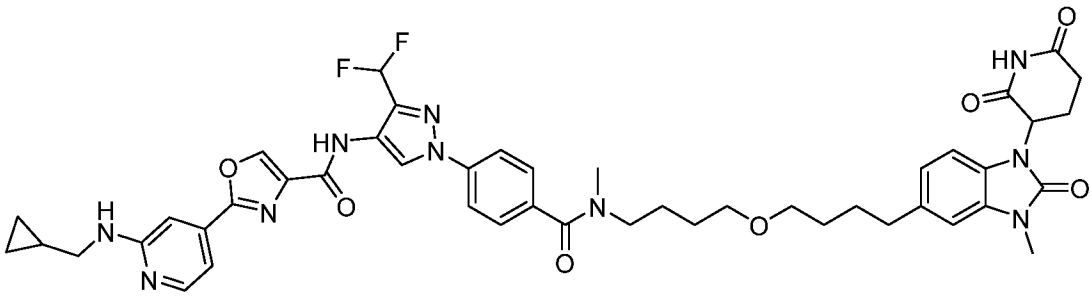
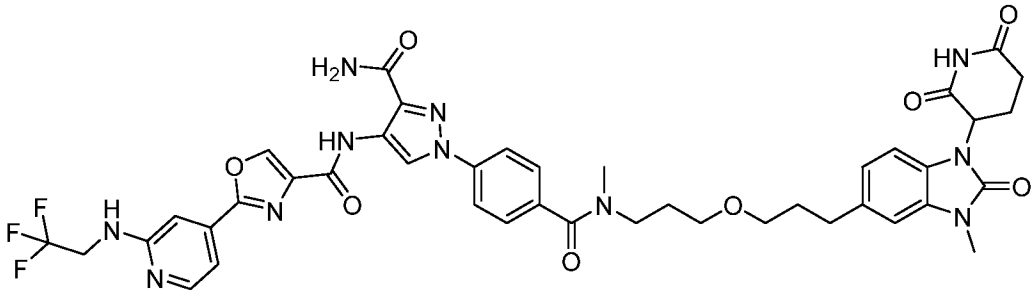
I-464	
I-465	
I-466	
I-467	

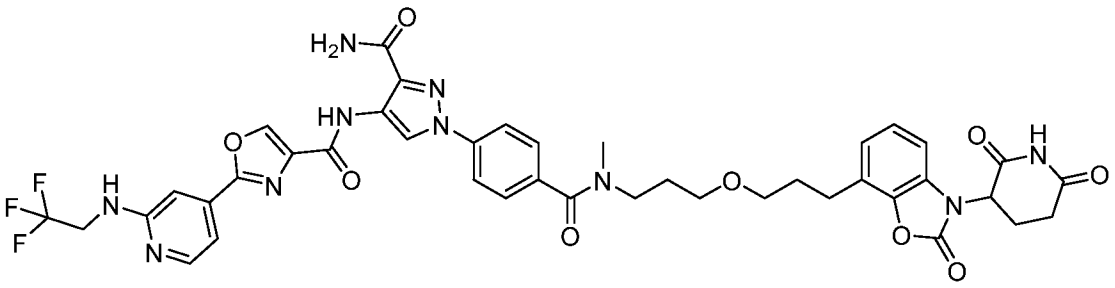
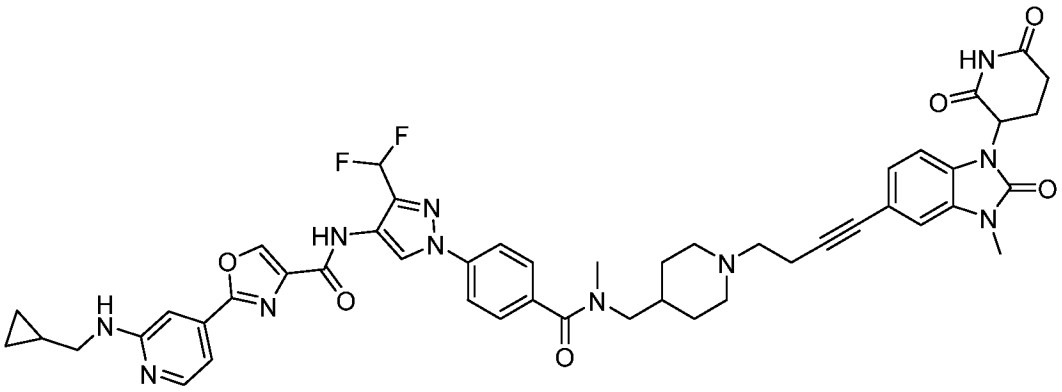
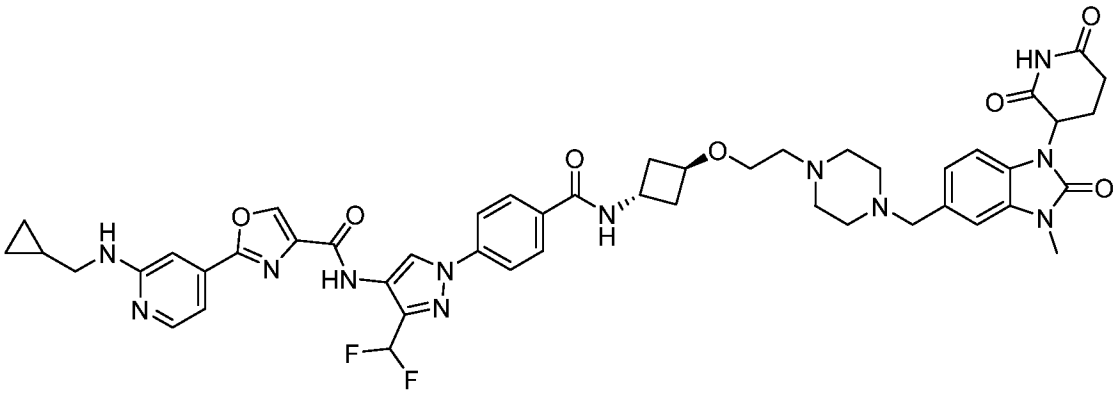
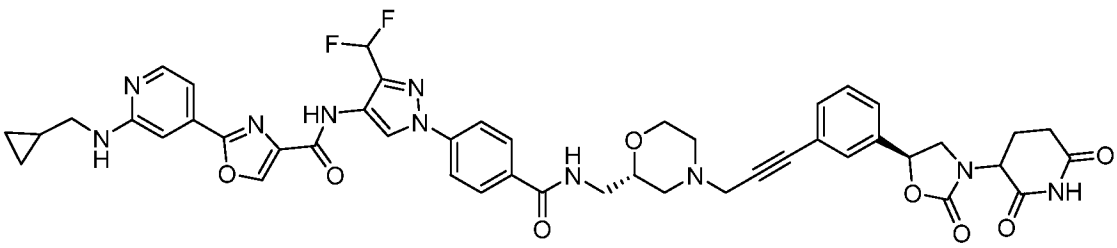
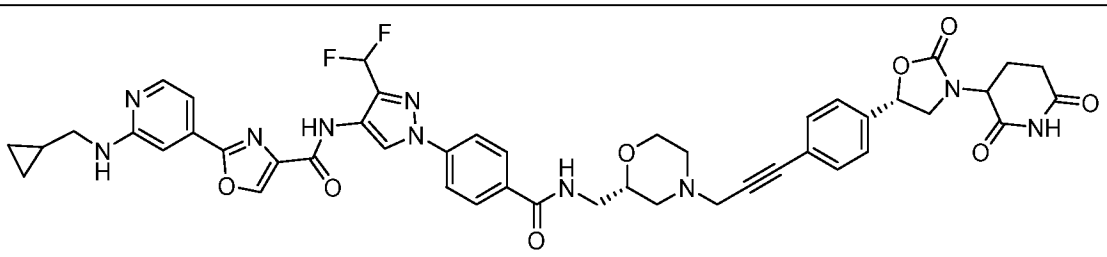
I-468	
I-469	
I-470	
I-471	

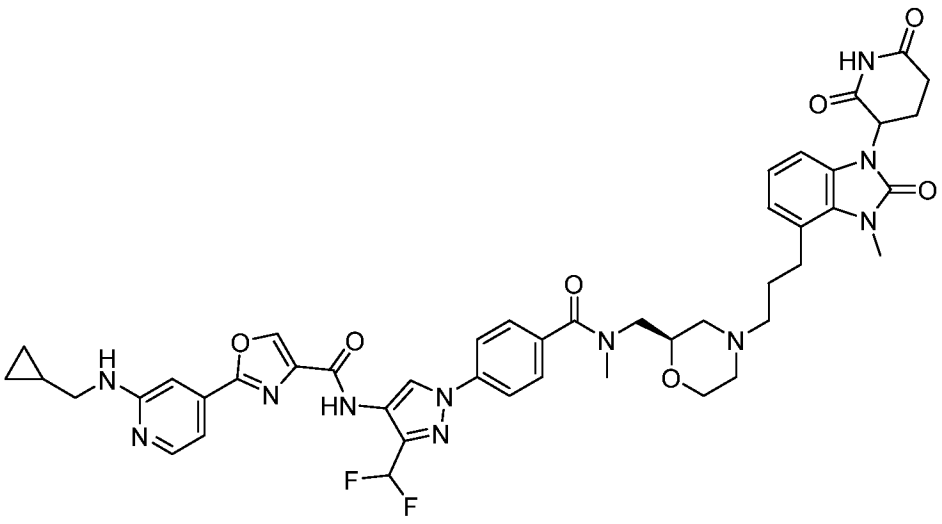
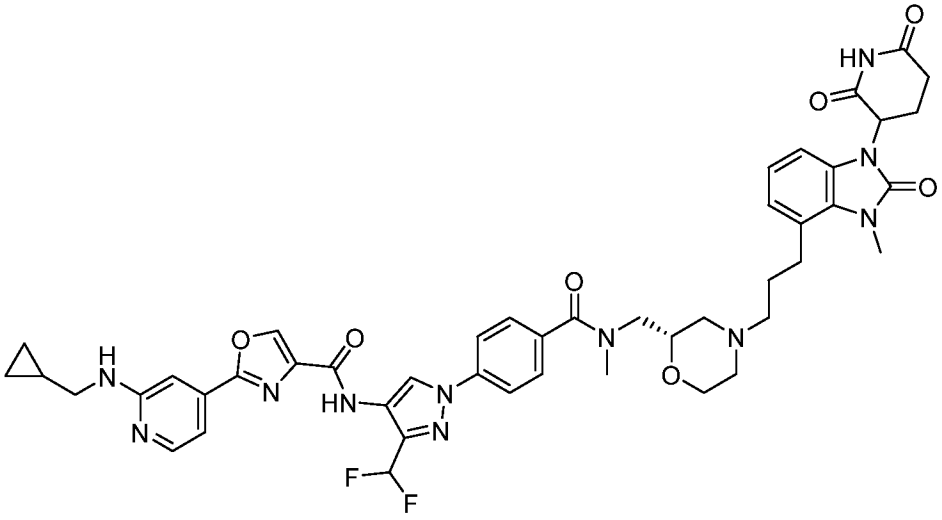
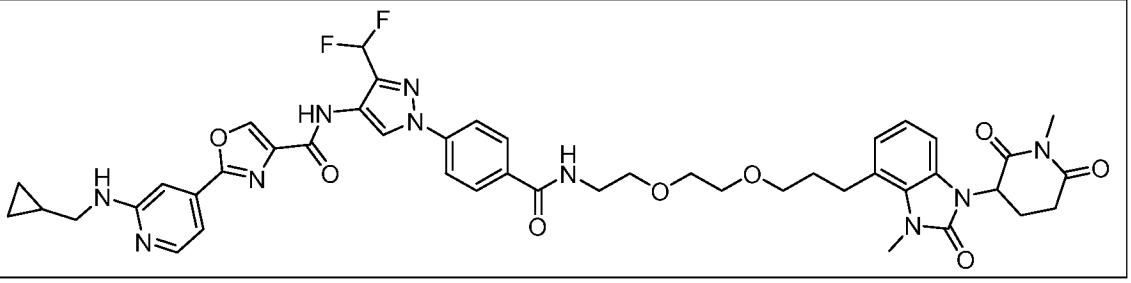
I-472	
I-473	
I-475	
I-476	
I-477	

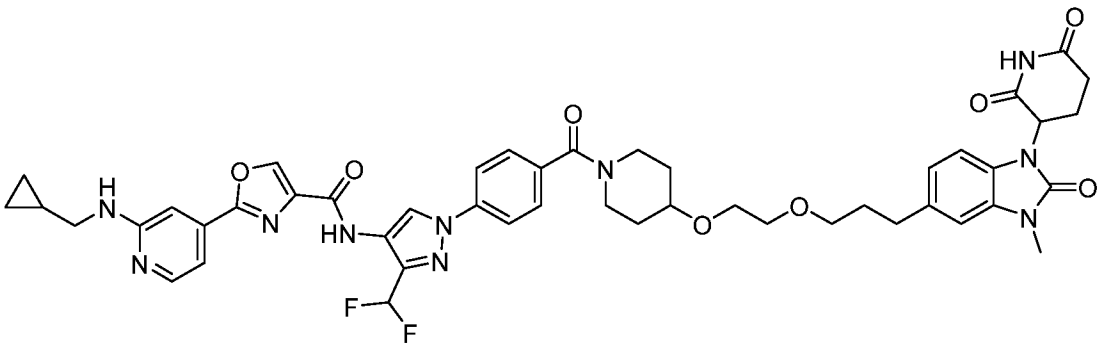
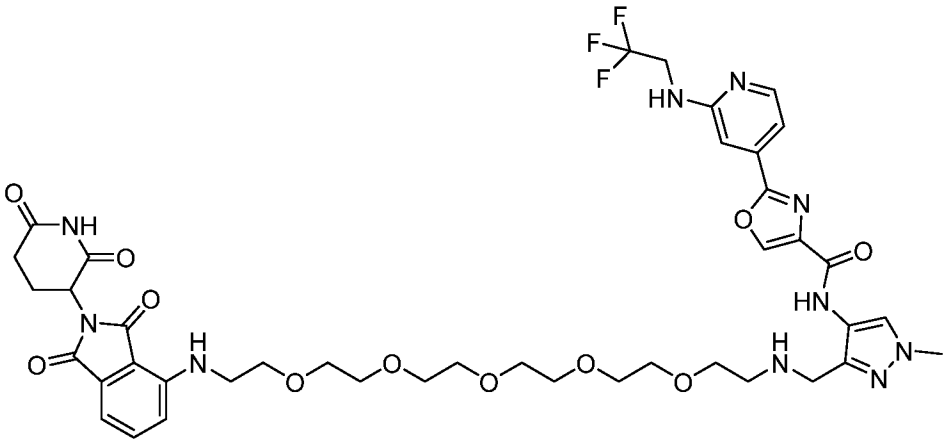
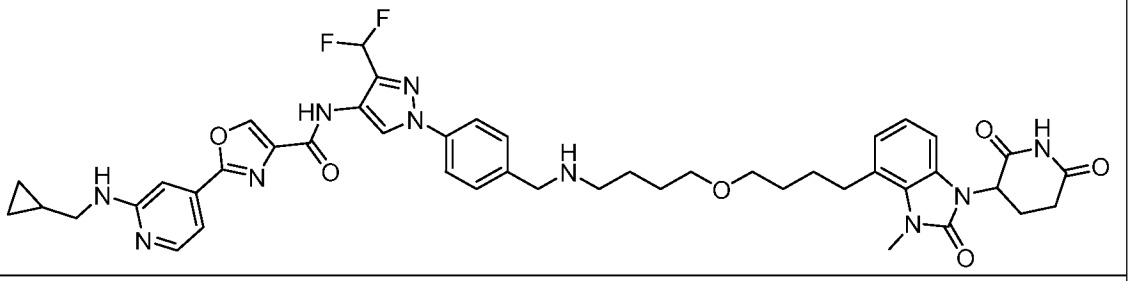
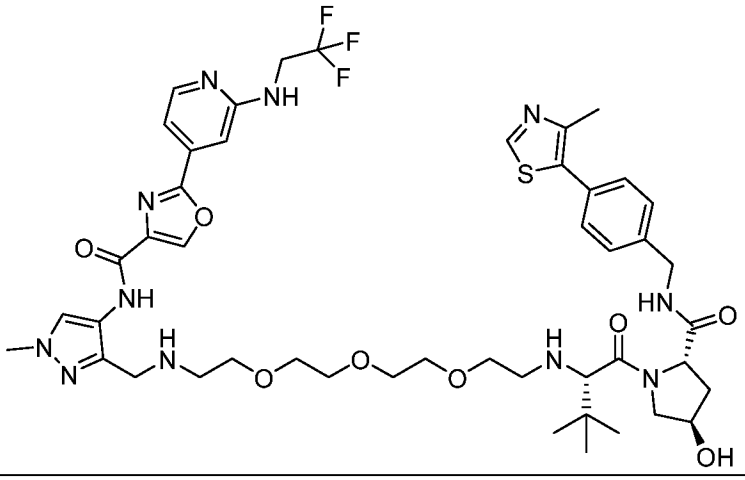
I-478	
I-479	
I-481	
I-482	

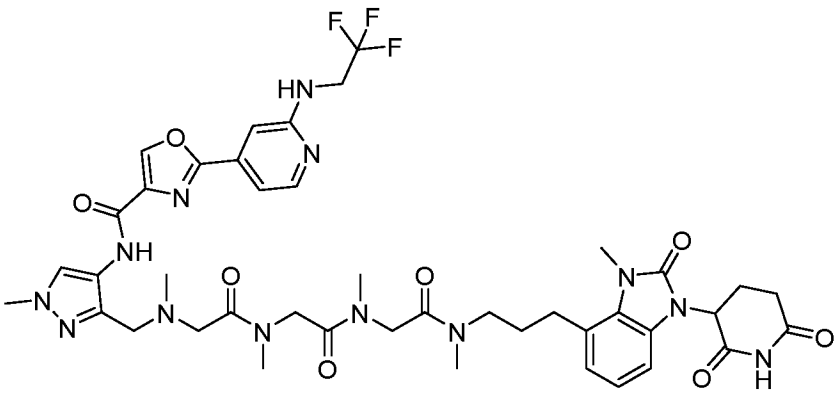
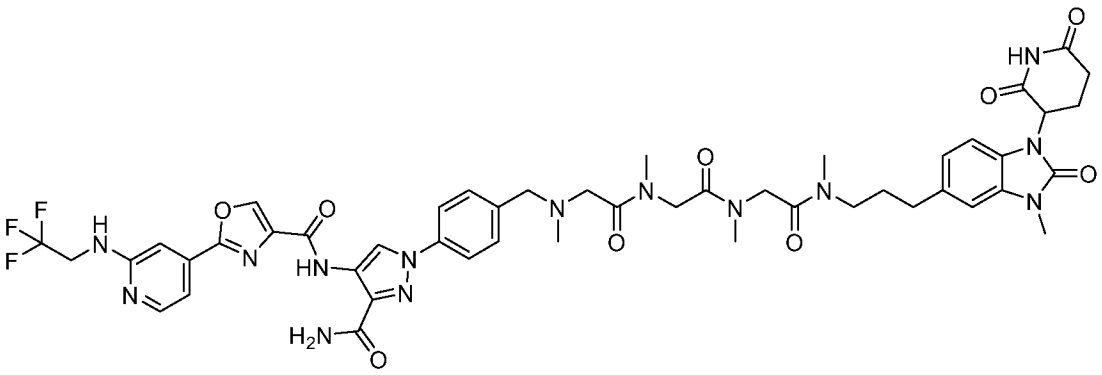
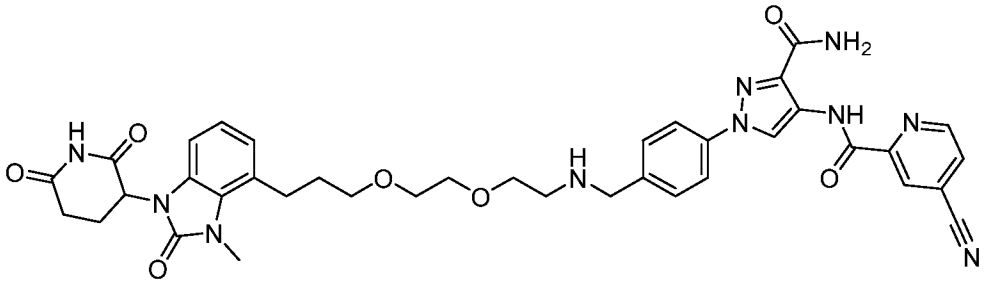
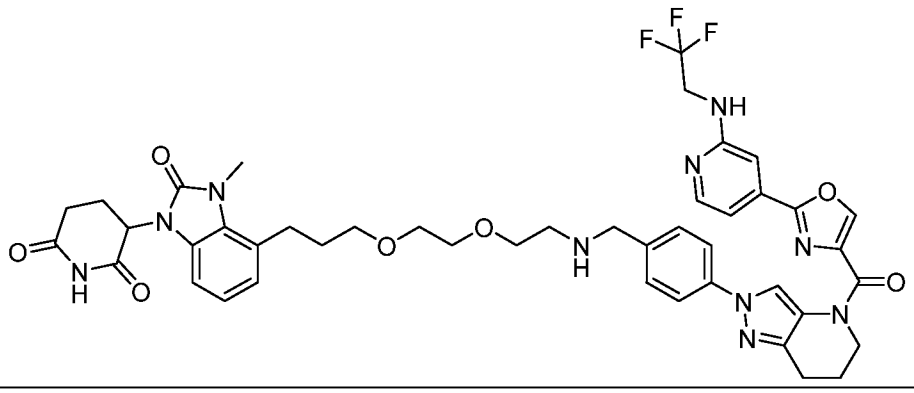
I-483	
I-484	
I-485	
I-487	

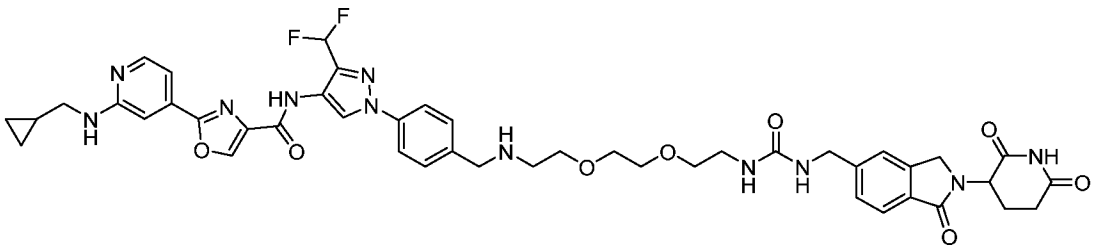
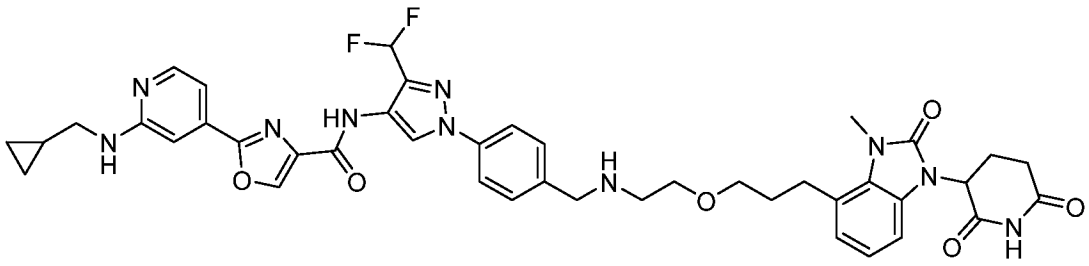
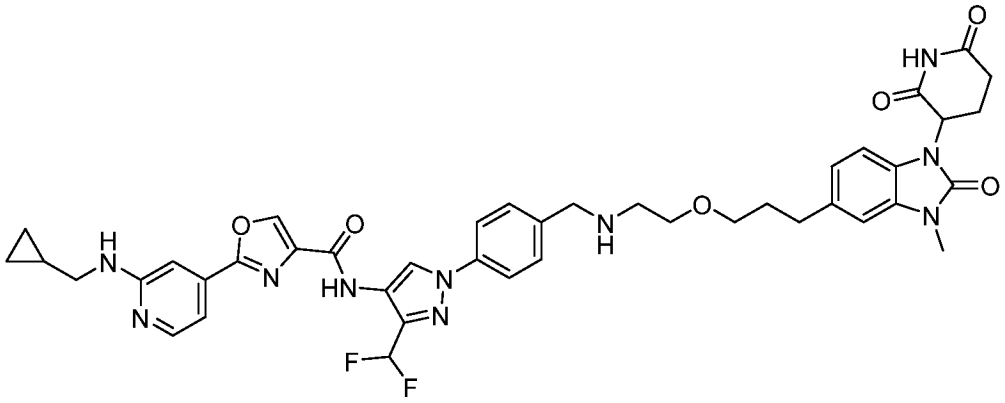
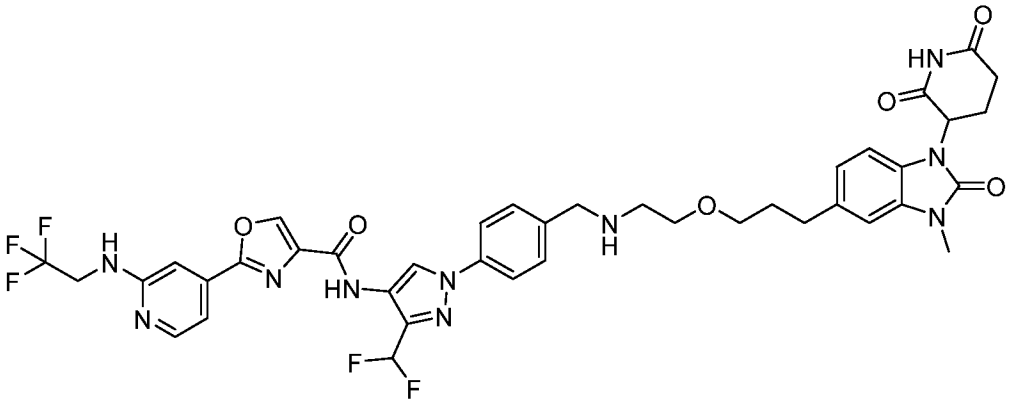
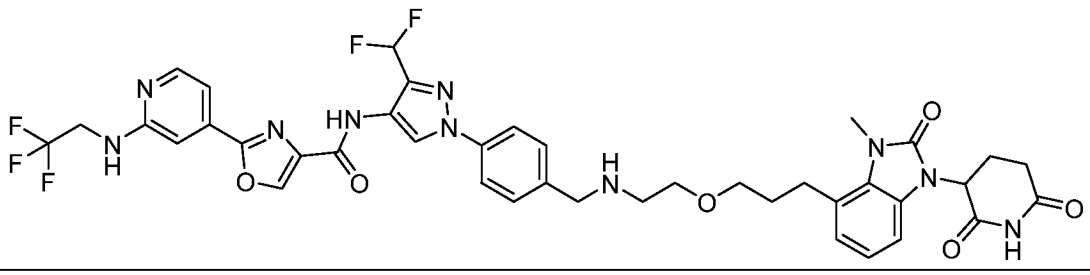
I-488	
I-489	
I-490	
I-491	
I-494	

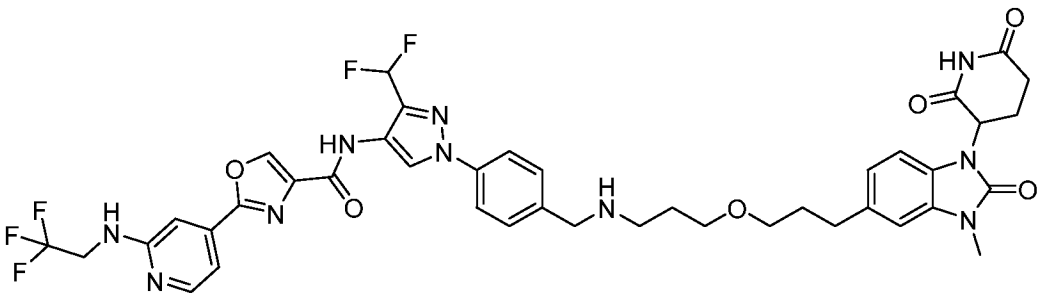
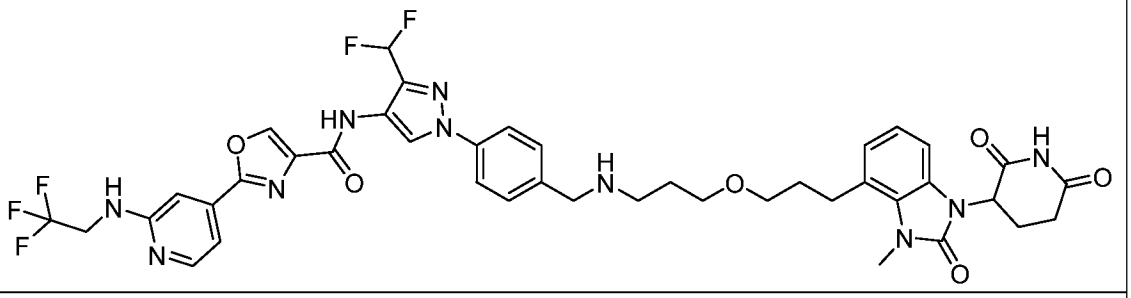
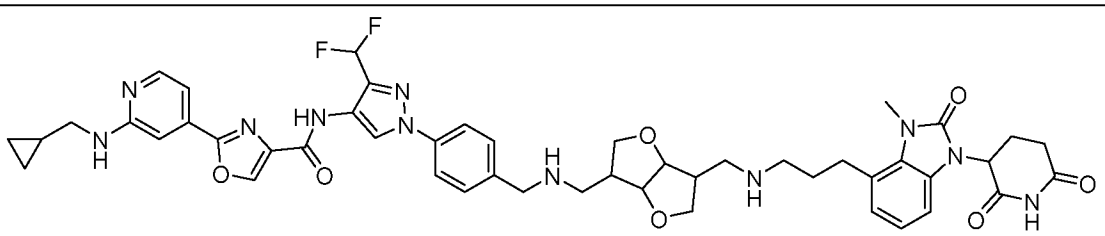
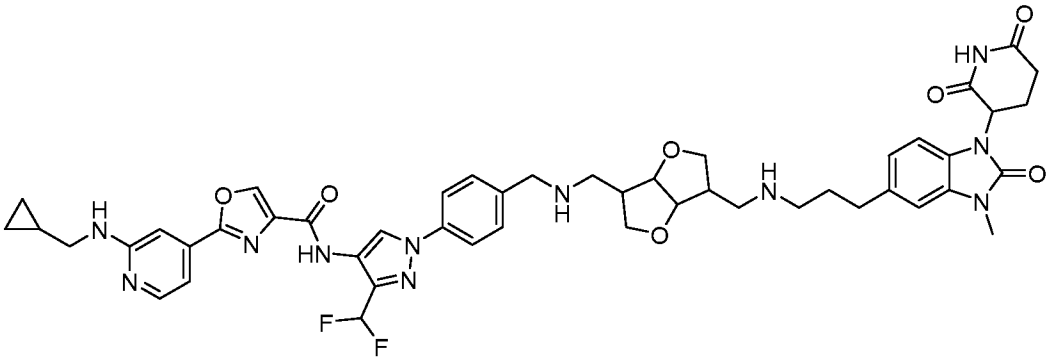
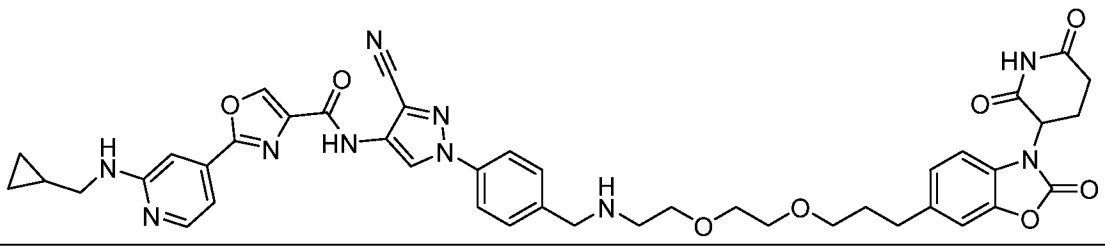
I-495	
I-504	
I-506	
I-508	
I-509	

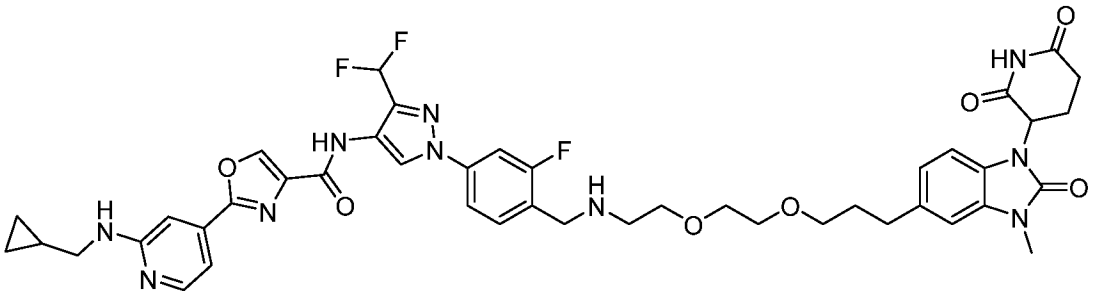
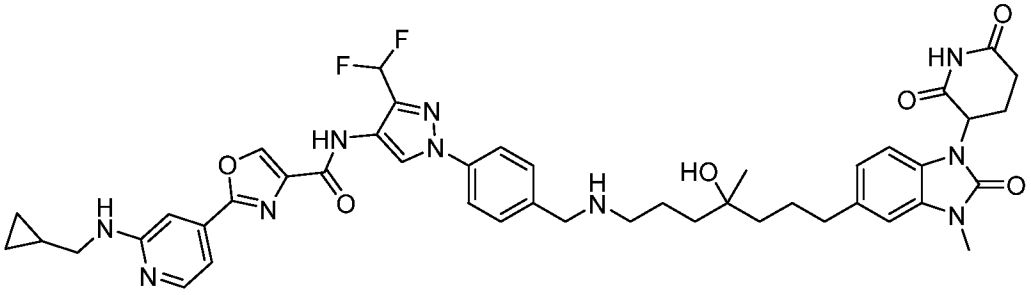
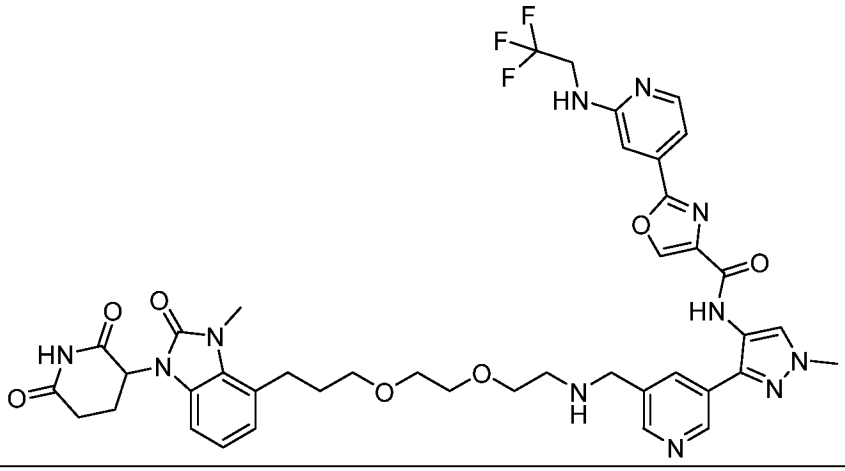
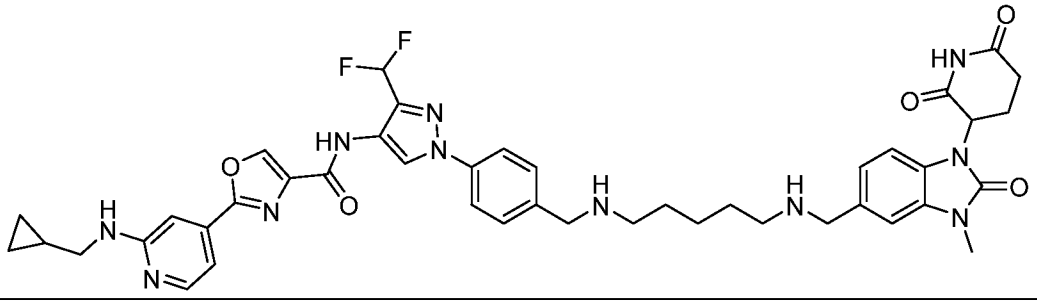
I-513	
I-514	
I-515	

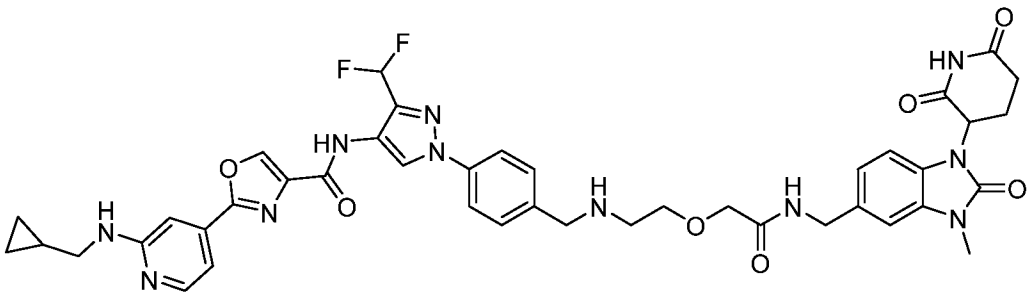
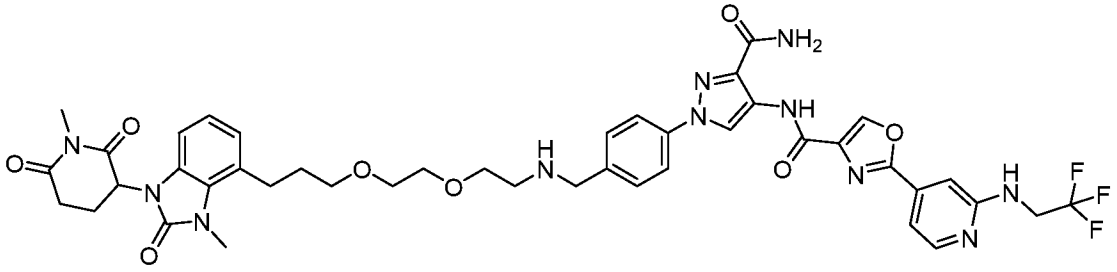
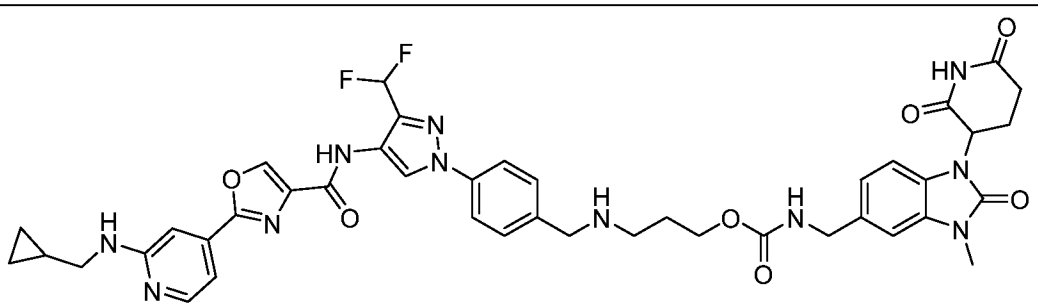
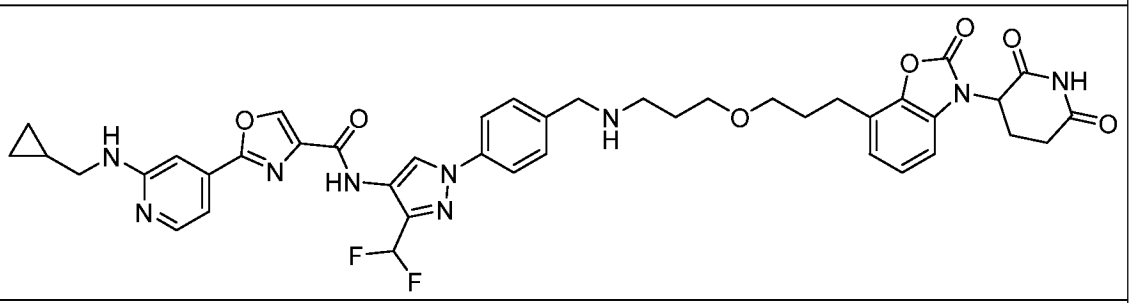
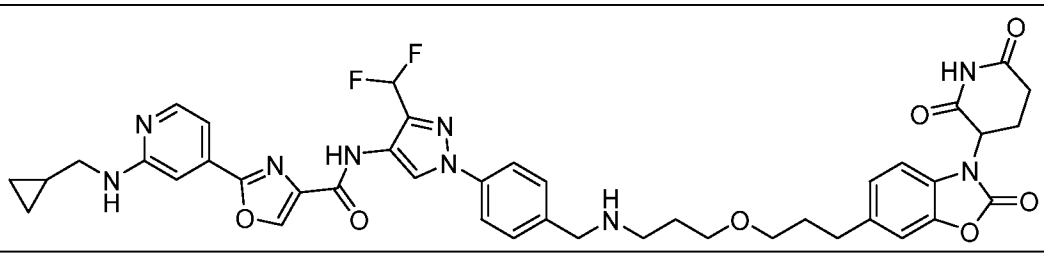
I-517	
I-522	
I-523	
I-524	

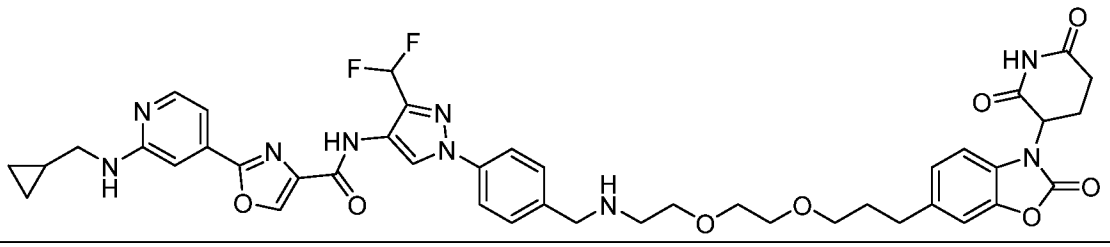
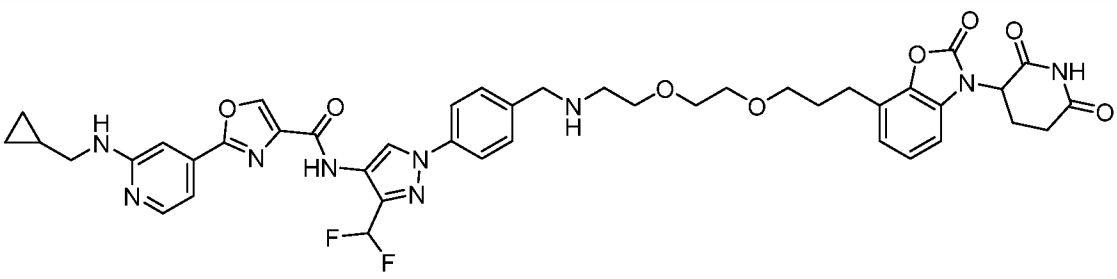
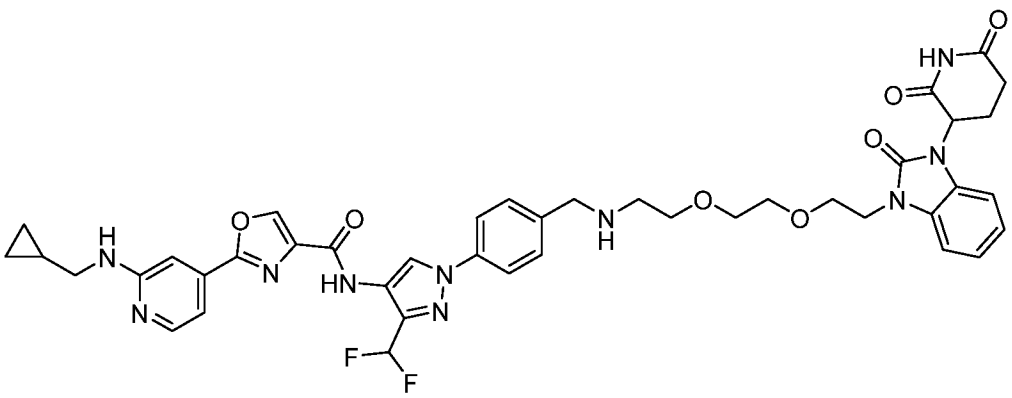
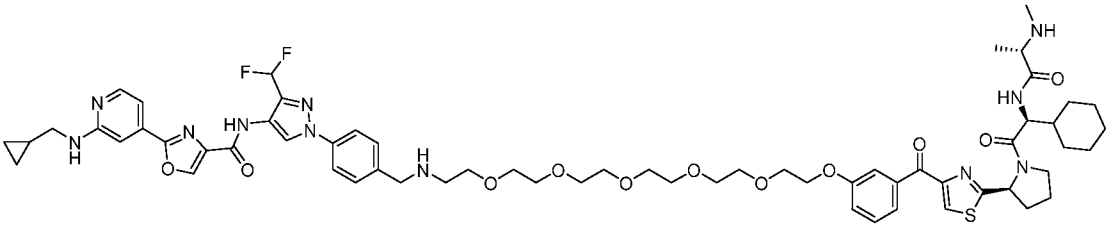
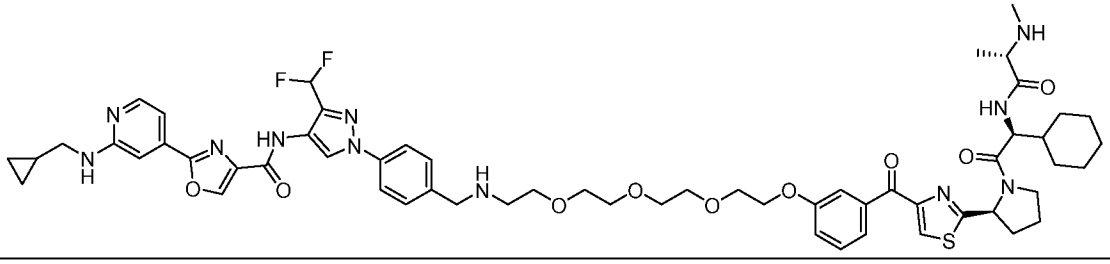
I-525	
I-526	
I-527	
I-528	

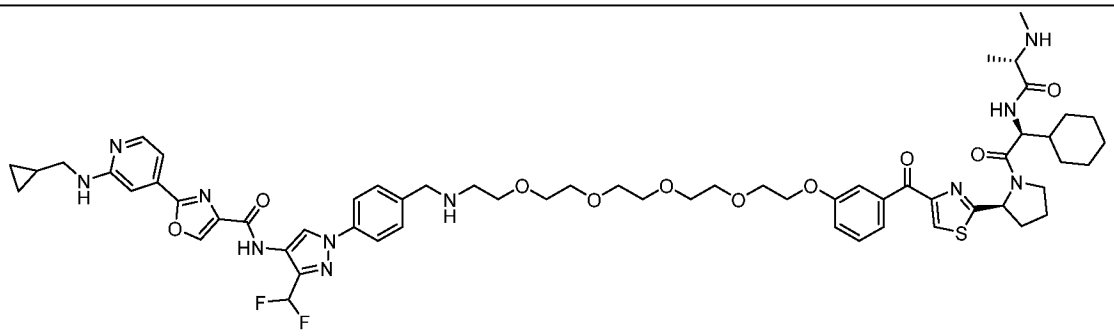
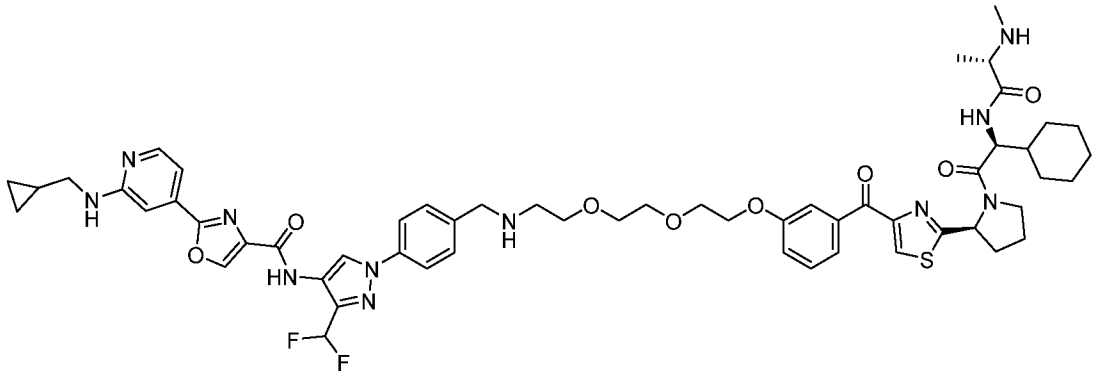
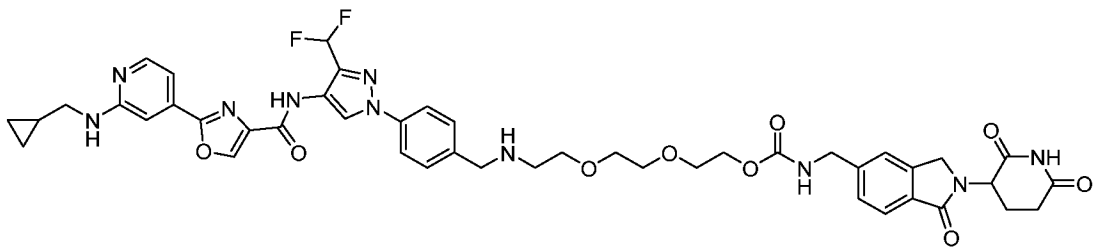
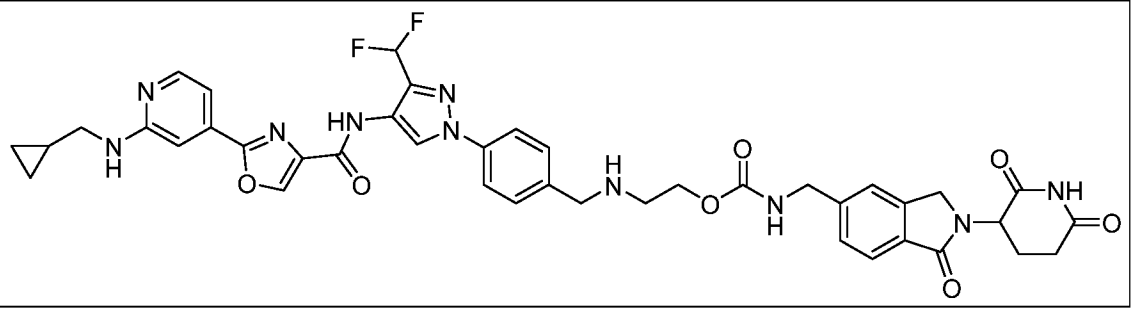
I-529	
I-530	
I-531	
I-532	
I-533	

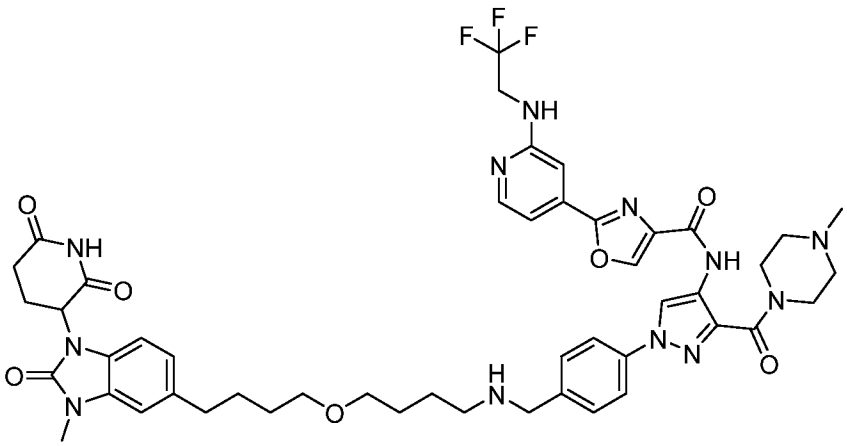
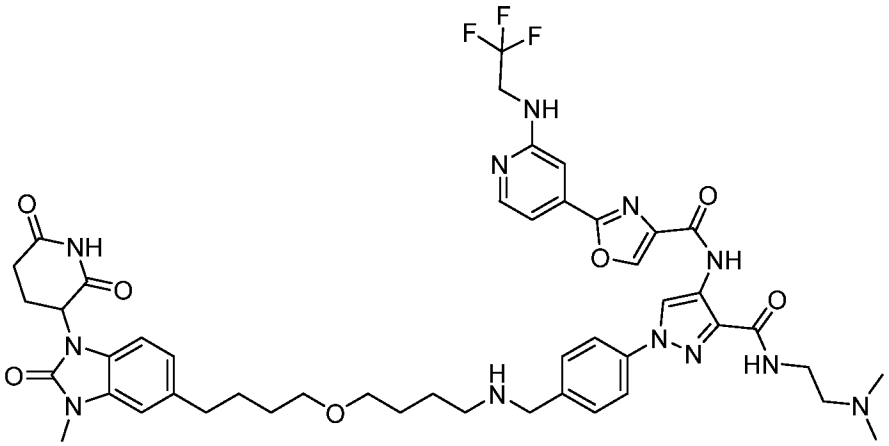
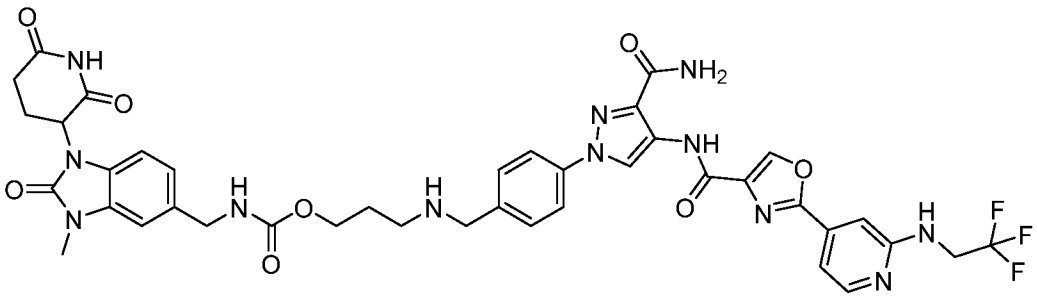
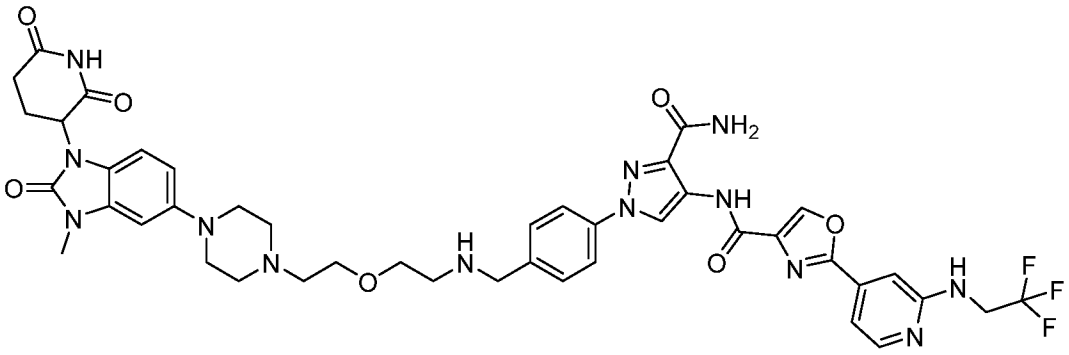
I-534	
I-535	
I-536	
I-537	
I-538	

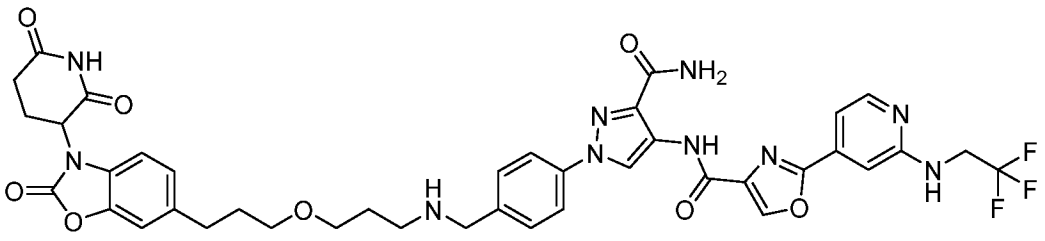
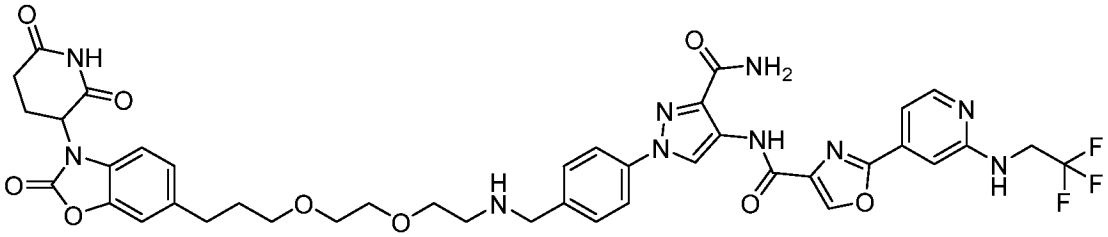
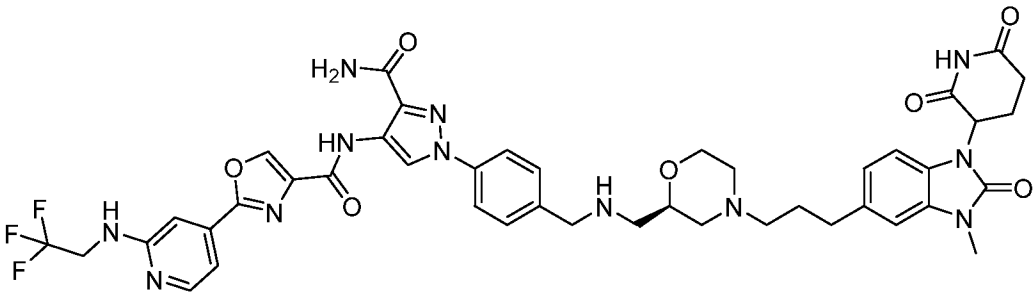
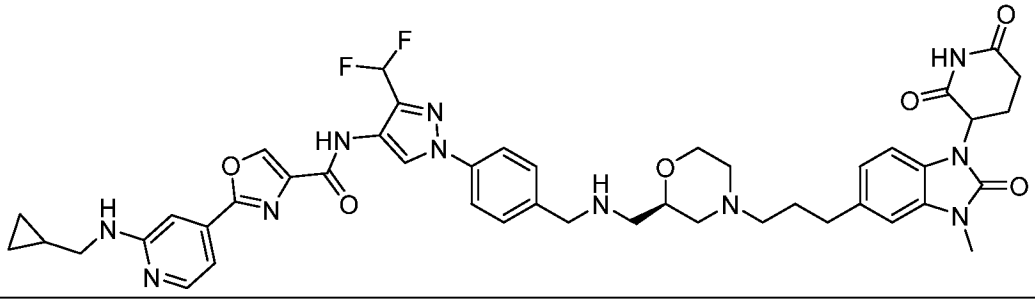
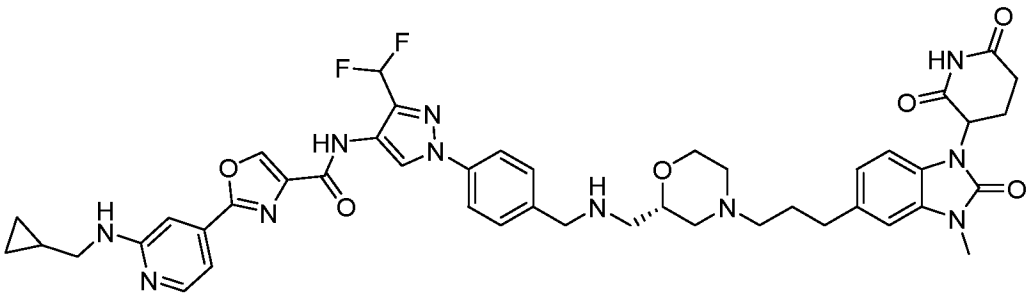
I-539	
I-540	
I-541	
I-542	

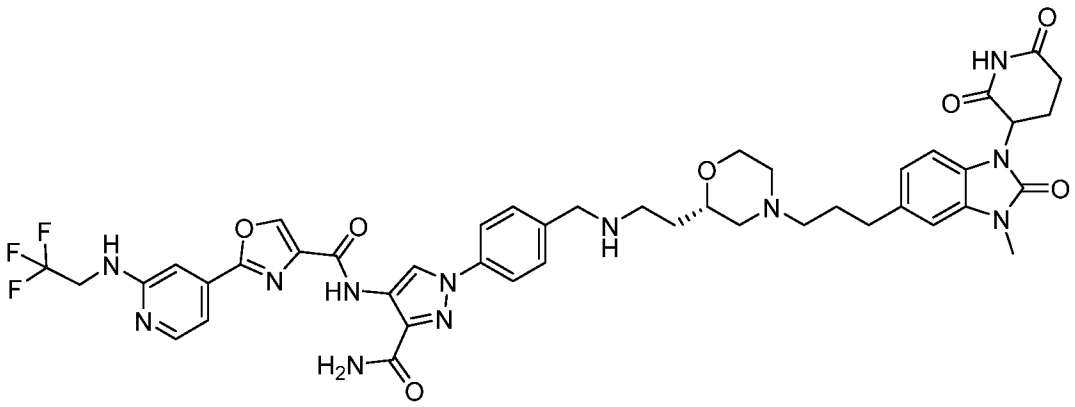
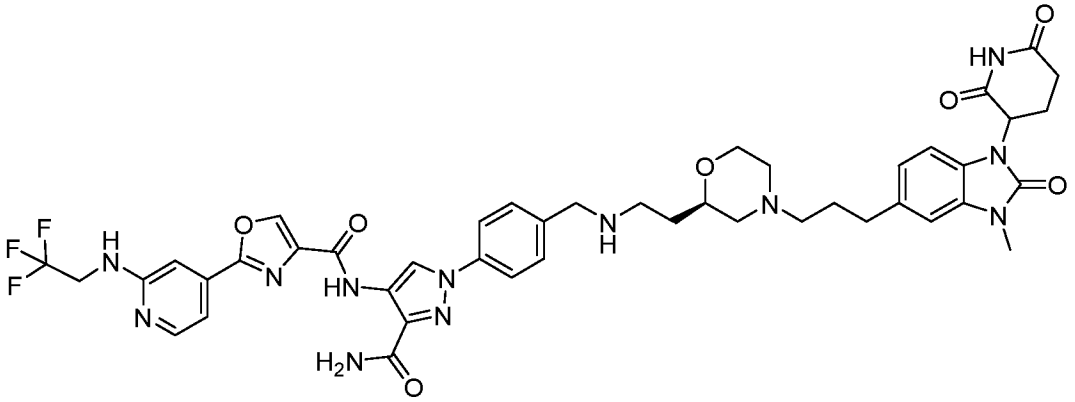
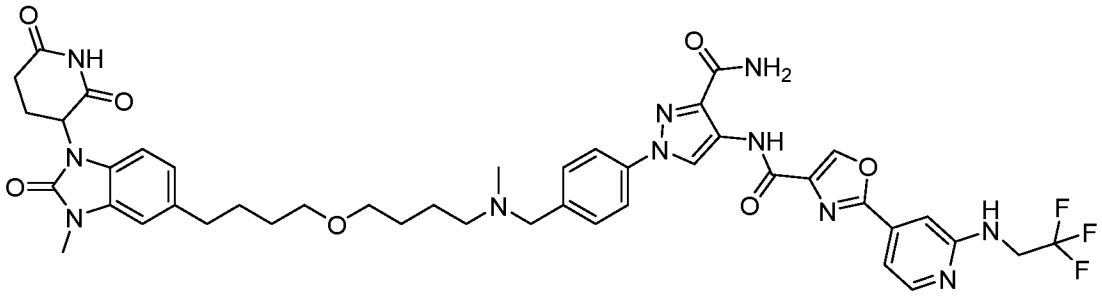
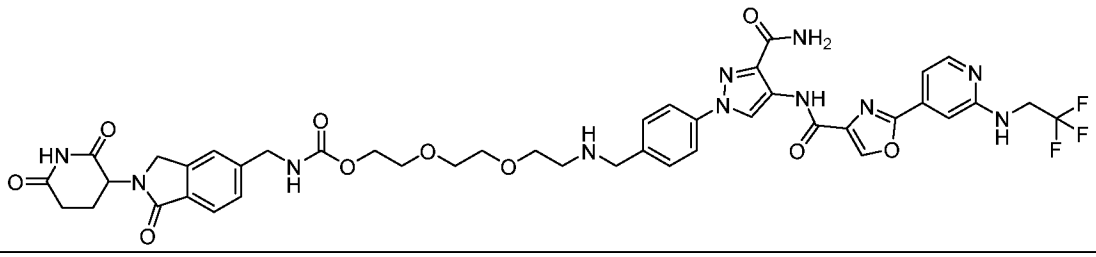
I-543	
I-544	
I-545	
I-548	
I-549	

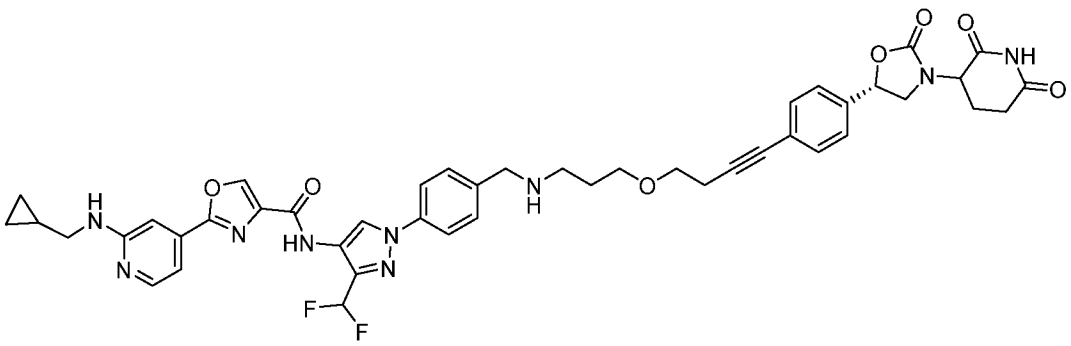
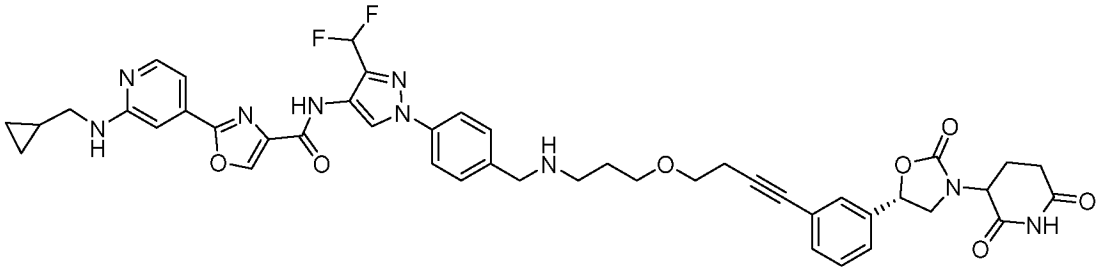
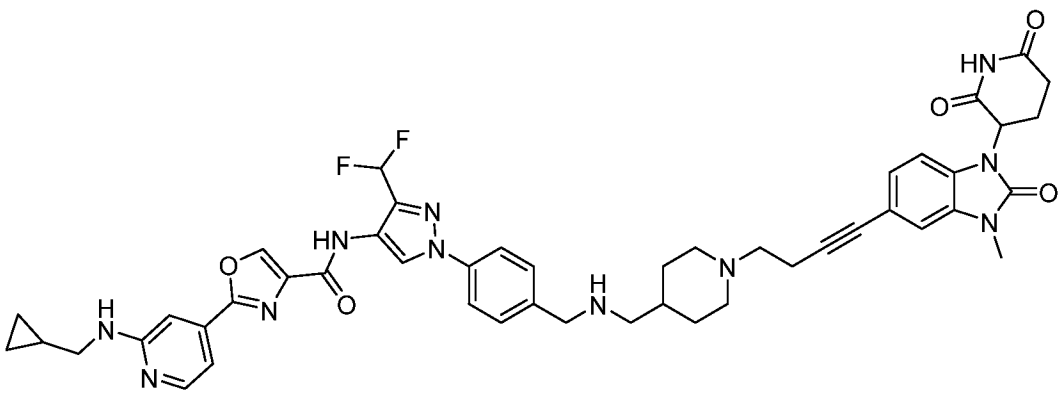
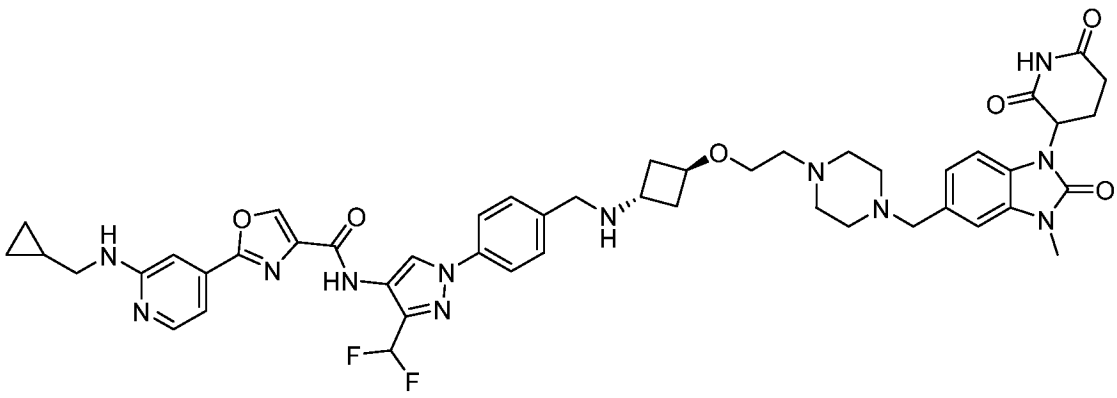
I-550	
I-551	
I-552	
I-553	
I-554	

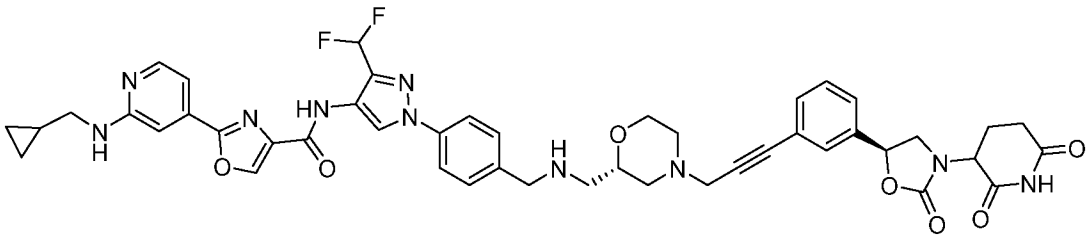
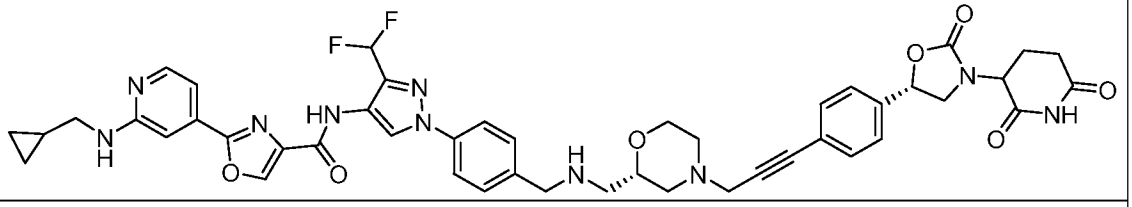
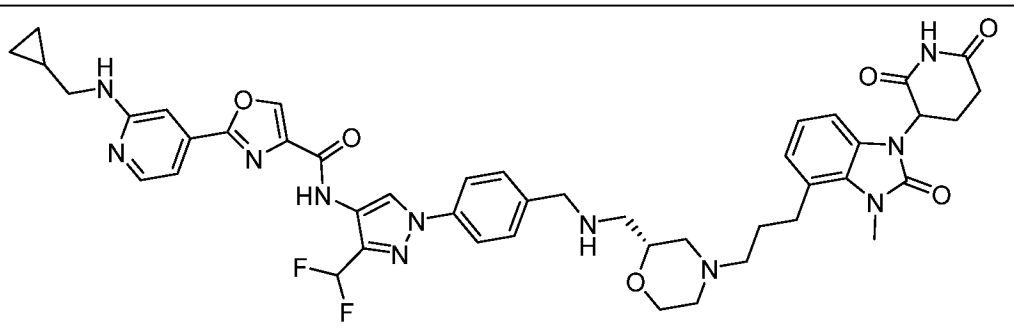
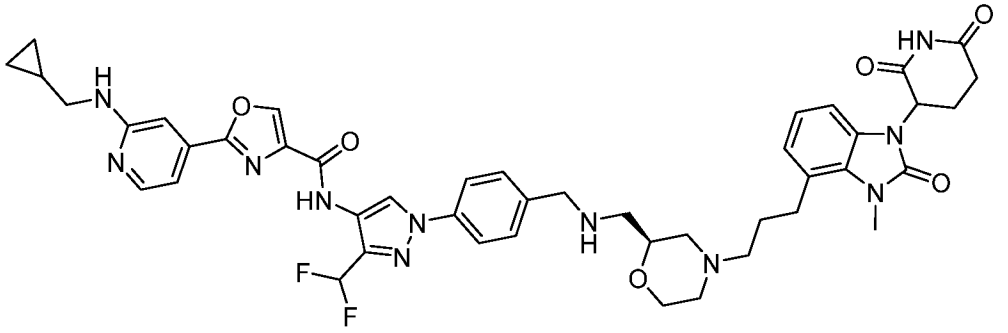
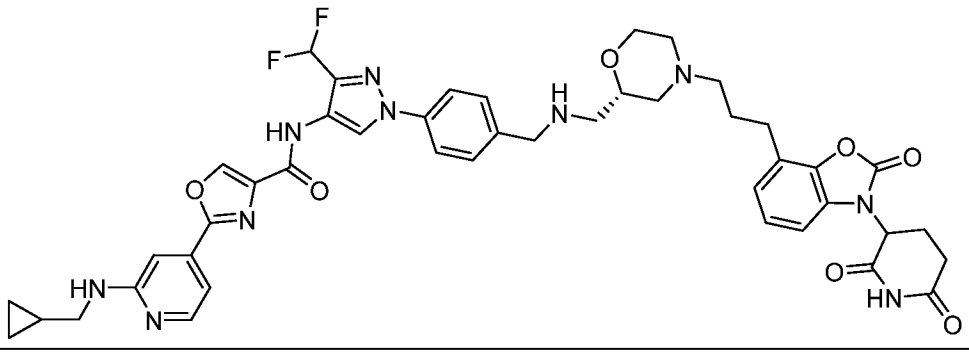
I-555	
I-556	
I-557	
I-558	

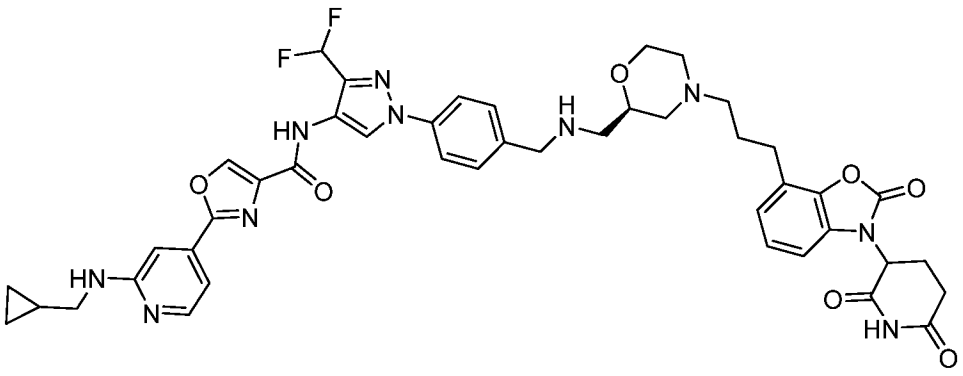
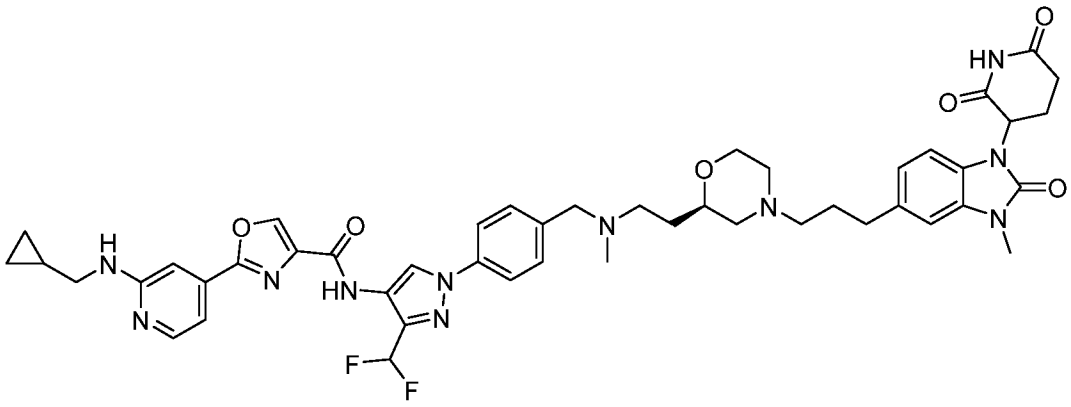
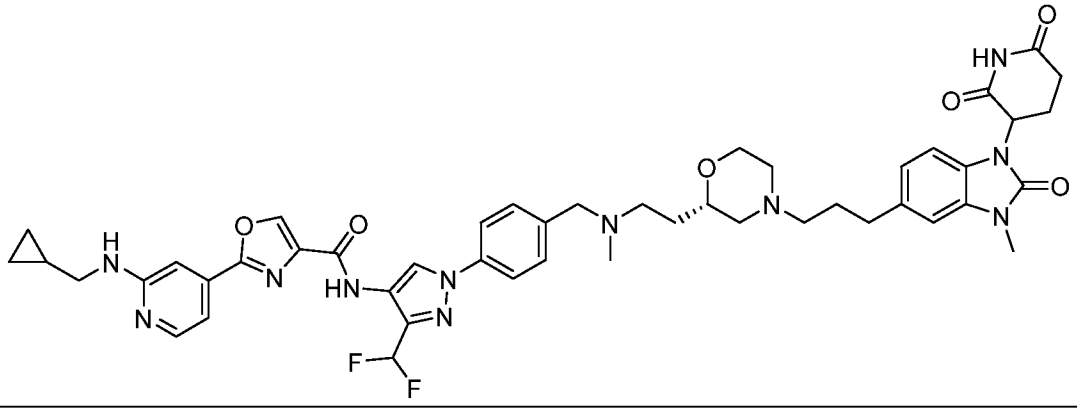
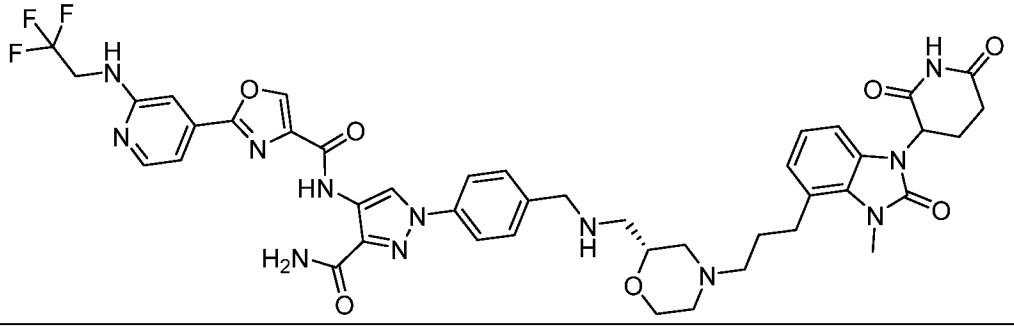
I-559	
I-560	
I-563	
I-564	

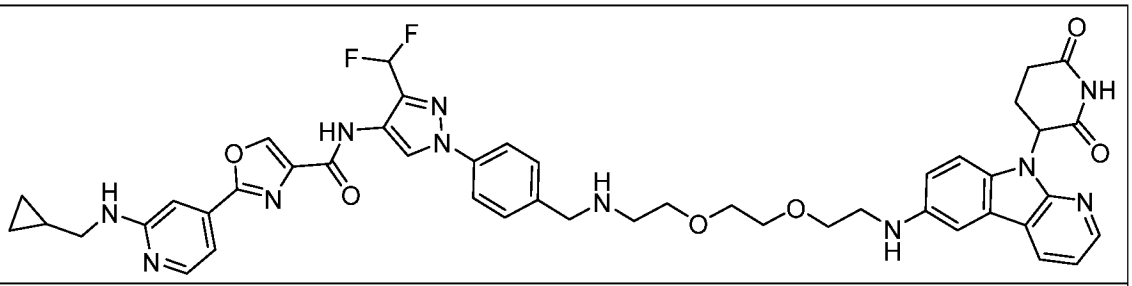
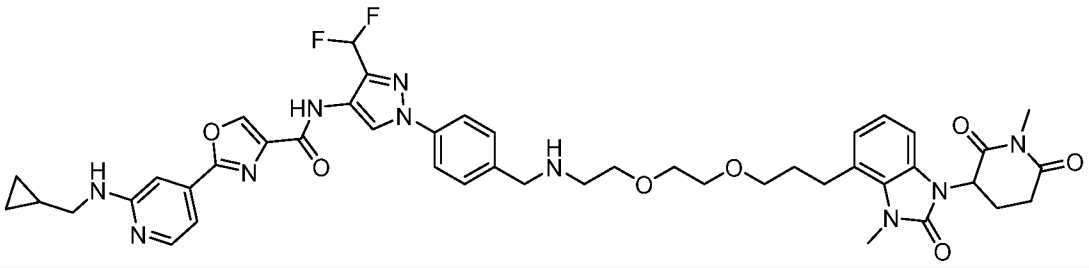
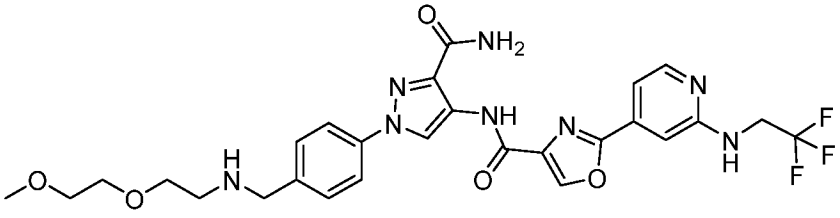
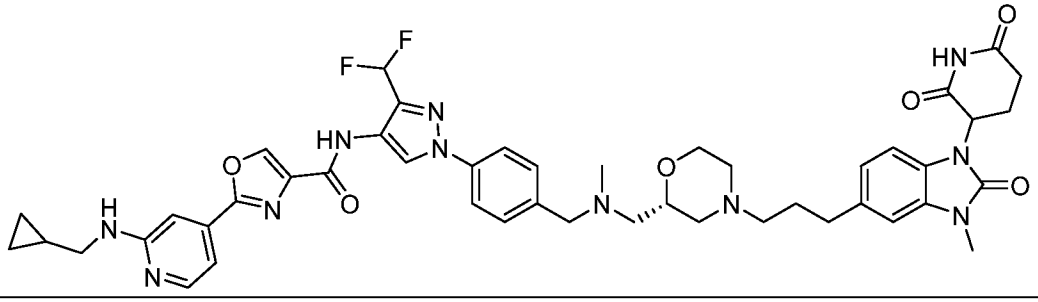
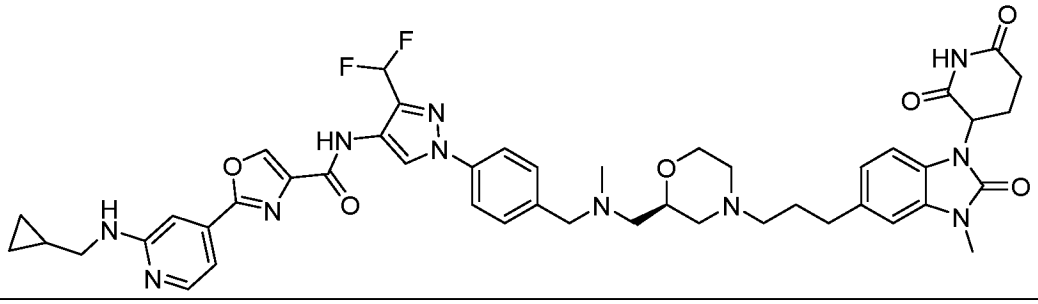
I-567	
I-568	
I-572	
I-573	
I-574	

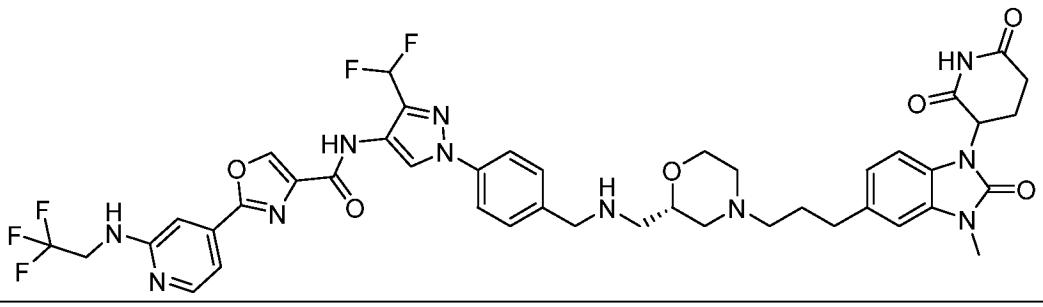
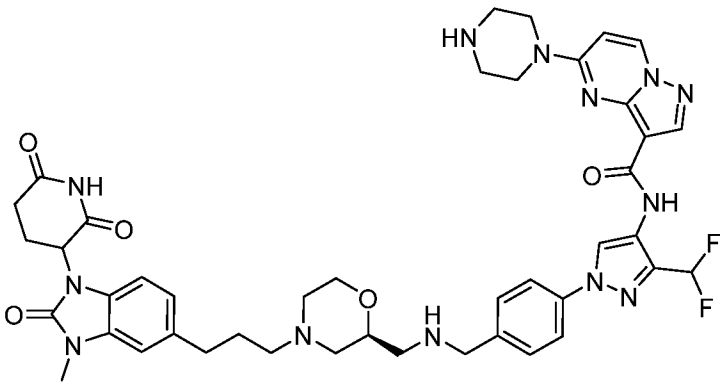
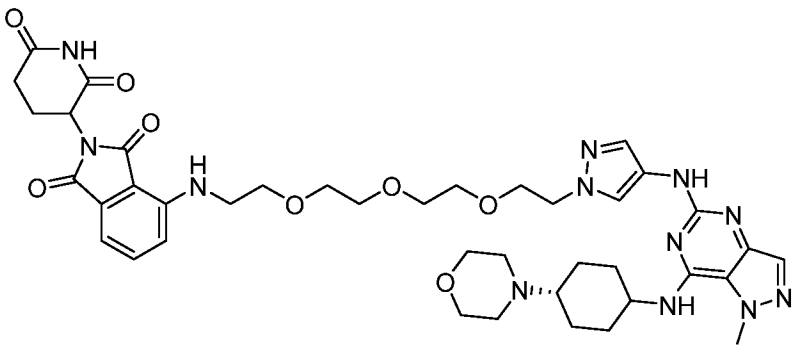
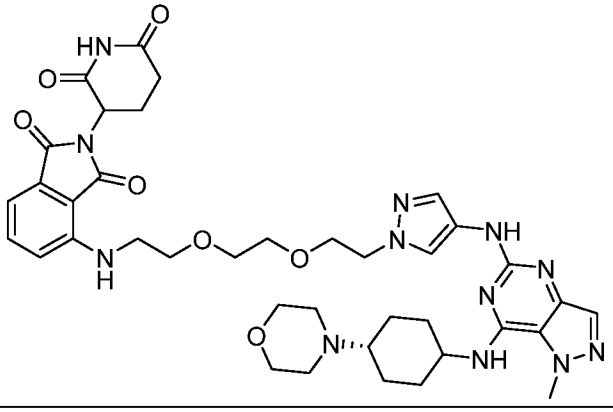
I-575	
I-576	
I-578	
I-579	

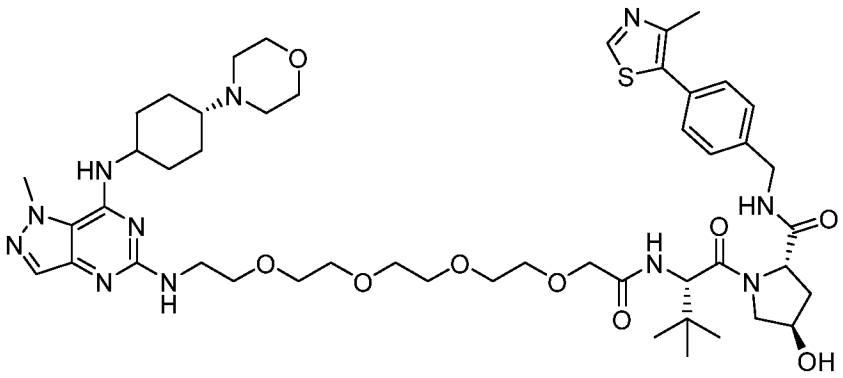
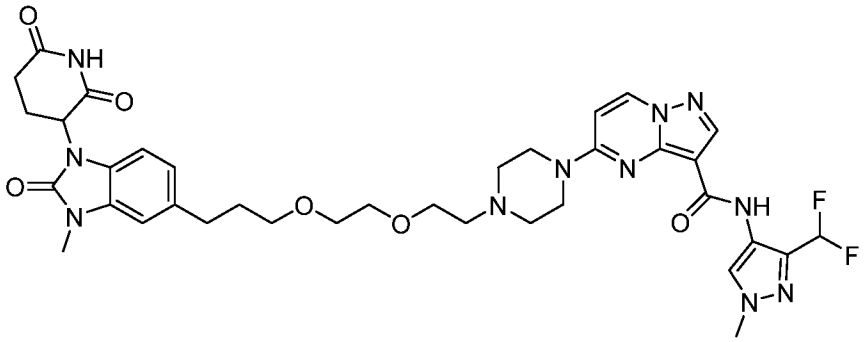
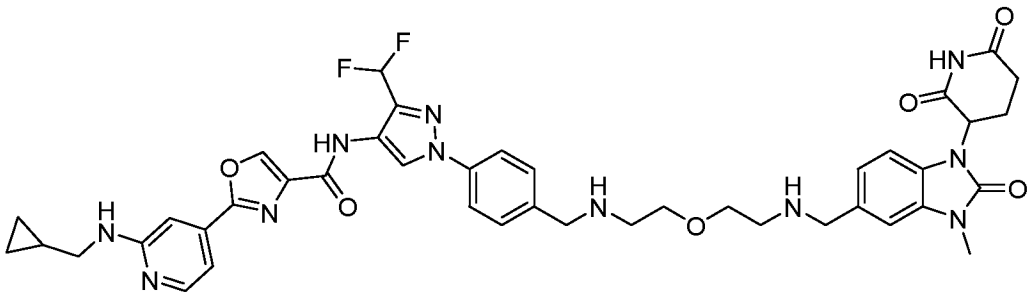
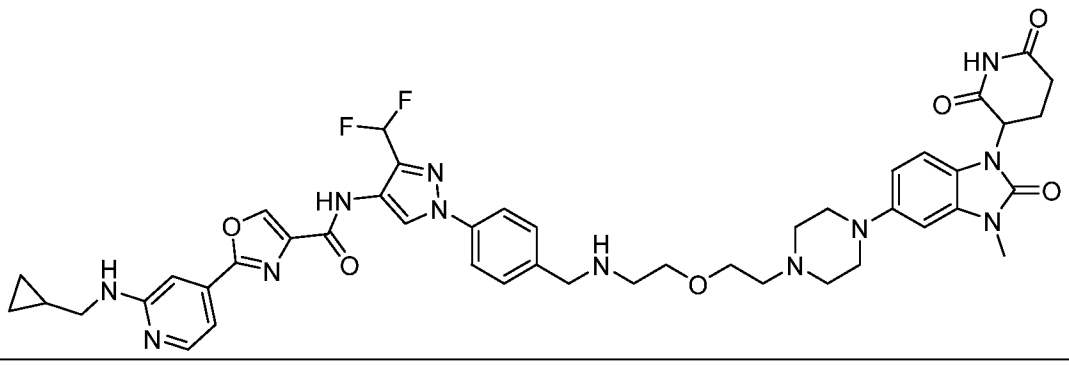
I-580	
I-581	
I-582	
I-583	

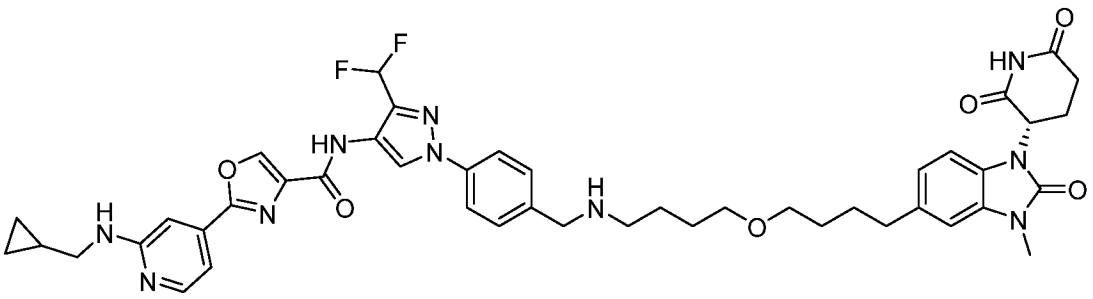
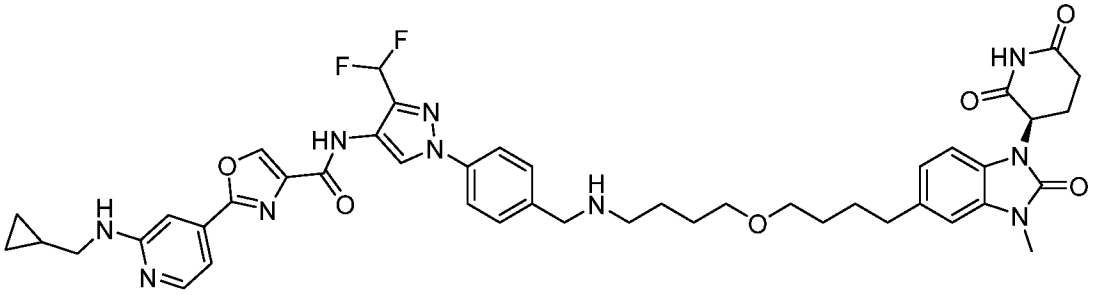
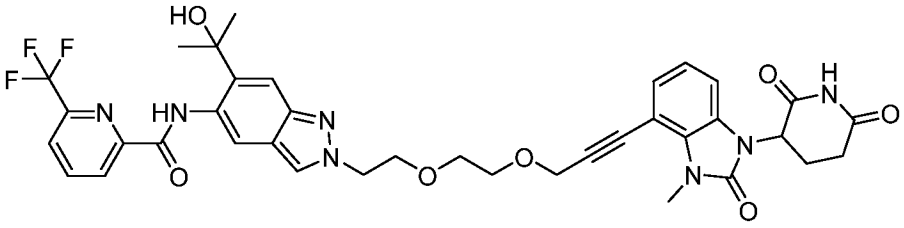
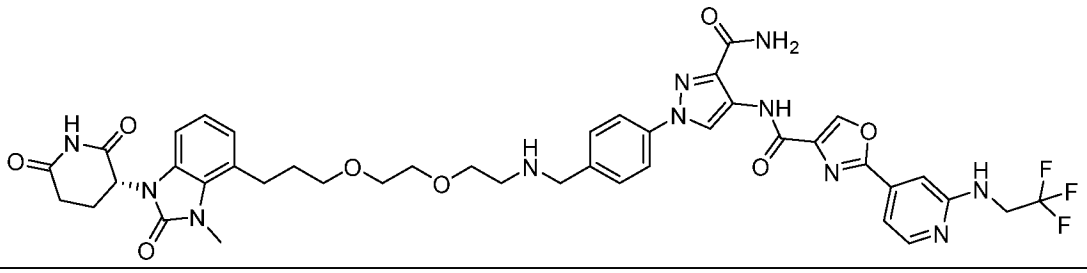
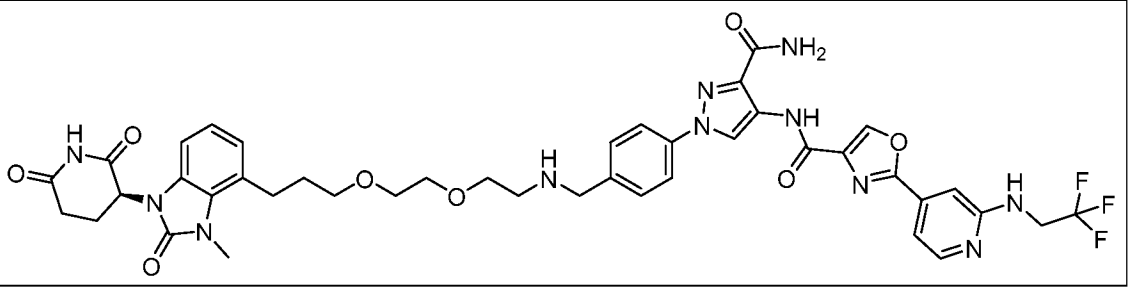
I-584	
I-585	
I-587	
I-588	
I-589	

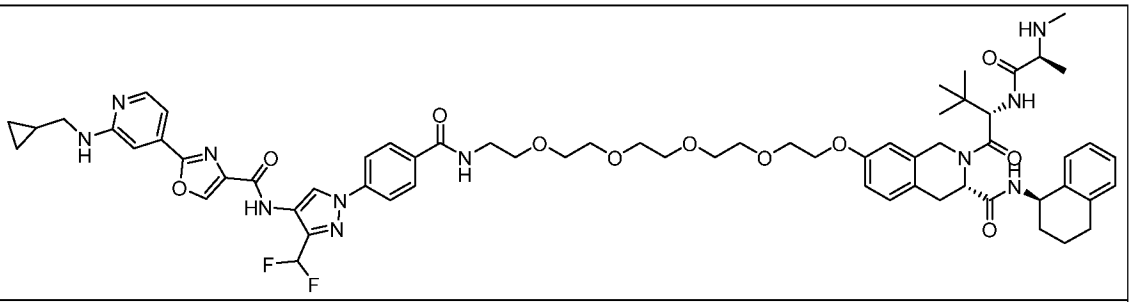
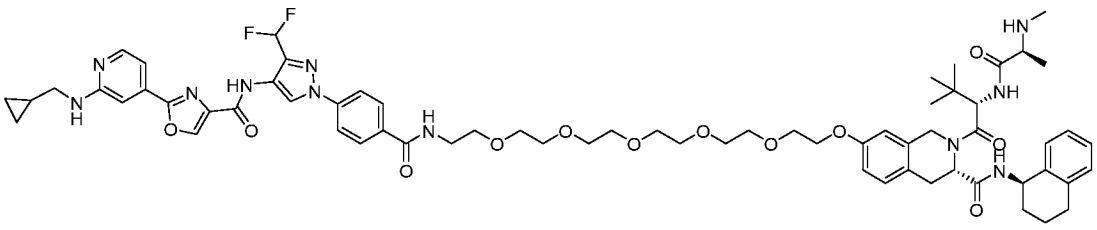
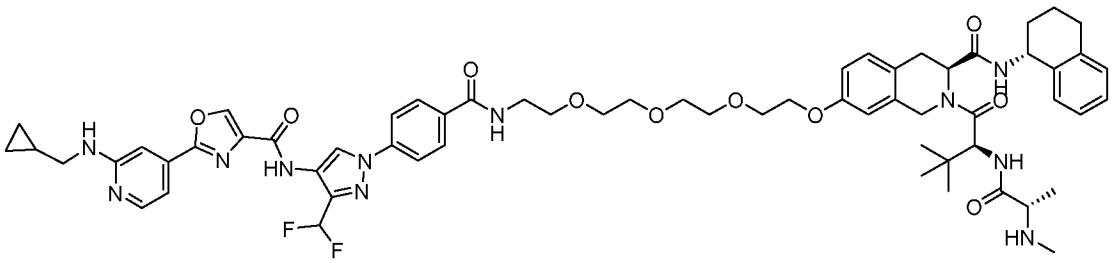
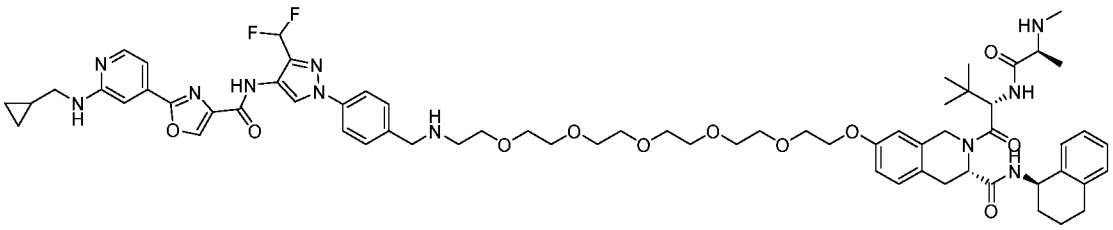
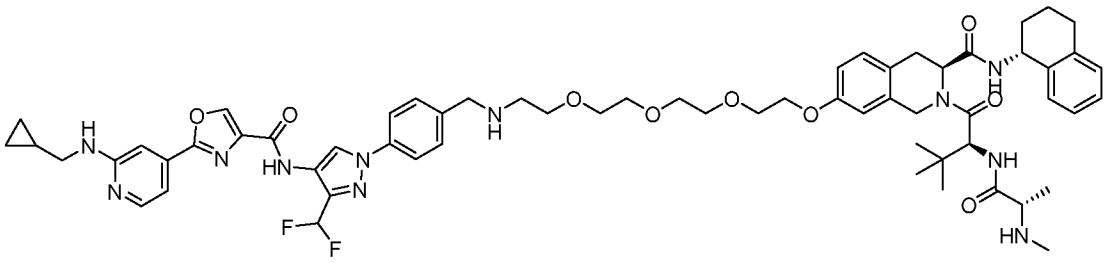
I-590	
I-591	
I-592	
I-593	

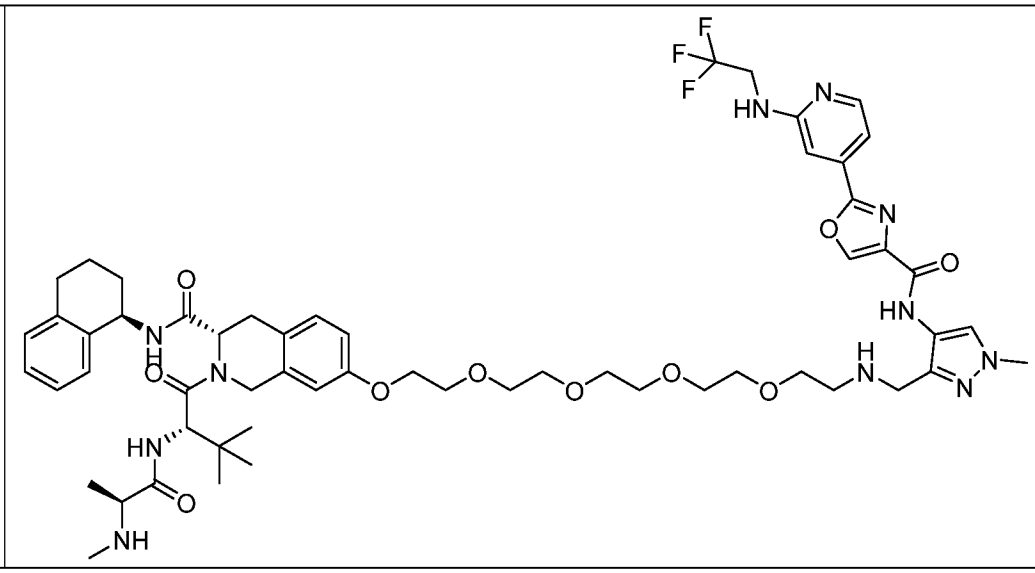
I-595	
I-596	
I-597	
I-598	
I-599	

I-614	
I-617	
I-691	
I-692	

I-693	
I-694	
I-684	
I-685	

I-699	
I-700	
I-688	
I-689	
I-690	

I-519	
I-520	
I-521	
I-680	
I-681	

I-682	

[00383] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, указанное в таблице **1** выше или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Общие способы получения соединений согласно настоящему изобретению

[00384] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены или выделены с помощью общих синтетических и/или полусинтетических способов, известных специалистам в данной области техники в отношении аналогичных соединений, и способов, подробно описанных в разделе «Примеры» настоящего описания.

[00385] На приведенных ниже схемах, в случае, если изображена конкретная защитная группа, уходящая группа или условия превращения, среднему специалисту в данной области техники будет очевидно, что другие защитные группы, уходящие группы и условия превращения также являются подходящими и включены в настоящее изобретение. Такие группы и превращения подробно описаны в источниках *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00386] В контексте настоящего описания фраза «кислородзащитная группа» включает,

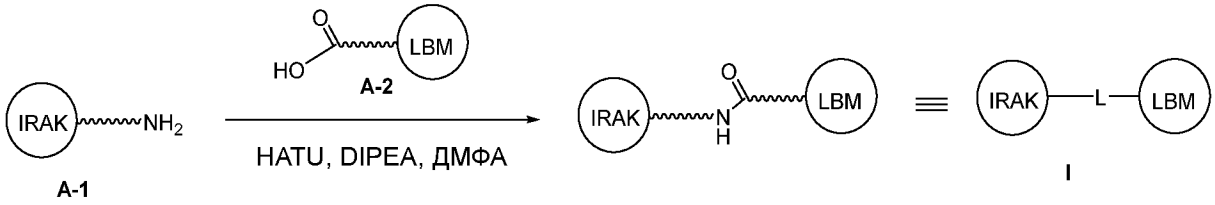
например, карбонилзащитные группы, гидроксилзащитные группы и т. д. Гидроксилзащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в источнике *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Примеры подходящих гидроксилзащитных групп включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, аллиловые простые эфиры, простые эфиры, силиловые простые эфиры, алкиловые простые эфиры, арилалкиловые простые эфиры и алкоксиалкиловые простые эфиры. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалоат (триметилацетил), кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-бенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2- (фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких силиловых простых эфиров включают триметилсилил, триэтилсилил, т-бутилдиметилсилил, т-бутилдифенилсилил, триизопропилсилил и другие триалкилсилиловые эфиры. Алкиловые простые эфиры включают метиловые, бензиловые, п-метоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, т-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбониловые простые эфиры или производные. Алкоксиалкиловые простые эфиры включает ацетали, такие как метоксиметиловые, метилтиометиловые, (2-метоксиэтокси)метиловые, бензилоксиметиловые, бета-(триметилсилил)этоксиметиловые и тетрагидропираниловые простые эфиры. Примеры арилалкиловых простых эфиров включают бензил, п-метоксибензил (MPM), 3,4-диметоксибензил, О-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил и 2- и 4-пиколил.

[00387] Аминозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в источнике *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Подходящие аминозащитные группы включают, но не ограничиваются ими, аралкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и тому подобное. Примеры таких групп включают т-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил,

трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксокарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и тому подобное.

[00388] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, как правило, получают в соответствии со схемой 1, представленной ниже:

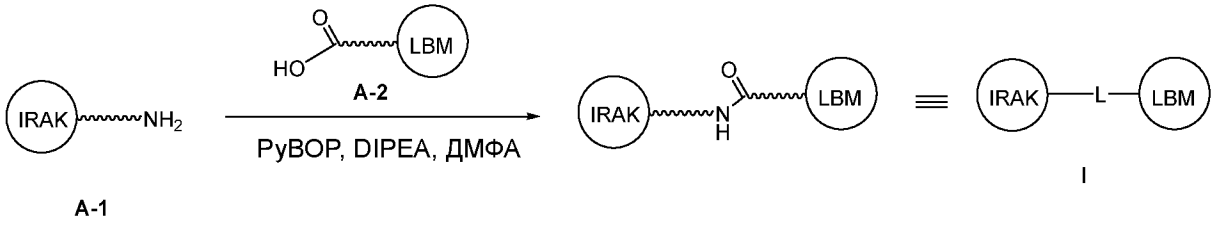
Схема 1: Синтез Соединения формулы I



[00389] Как изображено на схеме 1 выше, амин **A-1** подвергают реакции сочетания с кислотой **A-2** с применением агента сочетания HATU в присутствии основания DIPEA в ДМФА с получением соединения формулы **I** с линкером, содержащим амидную связь. Волнистая линия, ~~~, представляет собой часть линкера между IRAK и концевой аминогруппой **A-1** или часть линкера между LBM и концевой карбоксильной группой **A-2**, соответственно. Кроме того, амидная связь может быть образована с применением реагентов сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь ими, DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

[00390] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, как правило, получают в соответствии со схемой 2, представленной ниже:

Схема 2: Синтез соединения формулы I

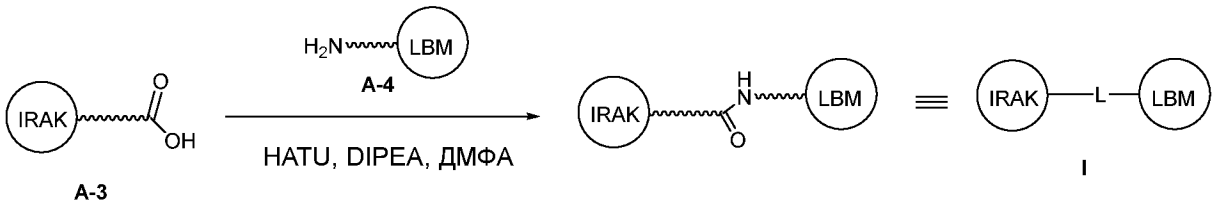


[00391] Как изображено на схеме 2 выше, амин **A-1** подвергают реакции сочетания с кислотой **A-2** с применением агента сочетания PyBOP в присутствии основания DIPEA в ДМФА с получением соединения формулы **I** с линкером, содержащим амидную связь. Волнистая линия, ~~~, представляет собой часть линкера между IRAK и концевой

аминогруппой **A-1** или часть линкера между LBM и концевой карбоксильной группой **A-2**, соответственно. Кроме того, амидная связь может быть образована с применением реагентов сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь ими, DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

[00392] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, как правило, получают в соответствии со схемой 3, представленной ниже:

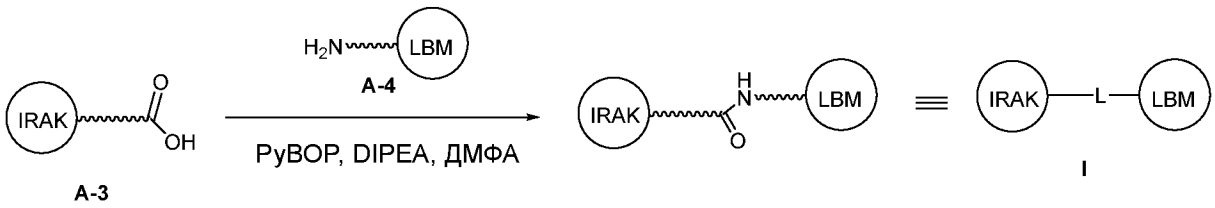
Схема 3: Синтез соединения формулы I



[00393] Как изображено на схеме 3 выше, кислоту **A-3** подвергают реакции сочетания с амином **A-4** с применением агента сочетания HATU в присутствии основания DIPEA в ДМФА с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим амидную связь. Волнистая линия, ~~~, представляет собой часть линкера между IRAK и концевой карбоксильной группой **A-3** или часть линкера между LBM и концевой аминогруппой **A-4**, соответственно. Кроме того, амидная связь может быть образована с применением реагентов сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь ими, DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

[00394] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, как правила. получают в соответствии со схемой 4, представленной ниже:

Схема 4: Синтез соединения формулы I

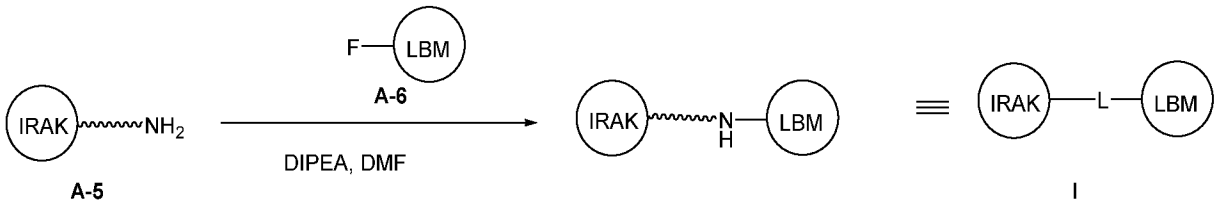


[00395] Как изображено на схеме 4 выше, кислоту **A-3** подвергают реакции сочетания с амином **A-4** с применением агента сочетания PyBOP в присутствии основания DIPEA в ДМФА с получением соединения формулы **I** с линкером, содержащим амидную связь.

Волнистая линия, ~~~, представляет собой часть линкера между IRAK и концевой карбоксильной группой **A-3** или частью линкера между LBM и концевой аминогруппой **A-4**, соответственно. Кроме того, амидная связь может быть образована с применением реагентов сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь ими, DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

[00396] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, как правило, получают в соответствии со схемой 5, представленной ниже:

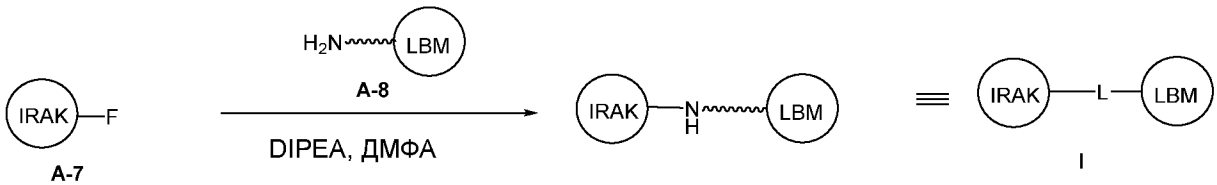
Схема 5: Синтез соединения формулы I



[00397] Как изображено на схеме 5 выше, нуклеофильное ароматическое замещение фторида **A-6** амином **A-5** проводят в присутствии основания DIPEA в ДМФА с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим вторичный амин. Волнистая линия, ~~~, представляет собой часть линкера между IRAK и концевой аминогруппой **A-5**.

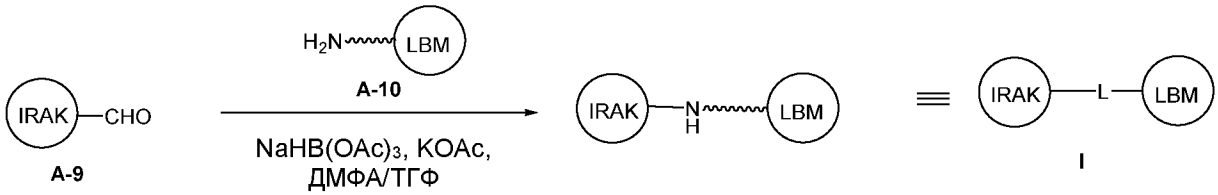
[00398] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, как правило, получают в соответствии со схемой 6, представленной ниже:

Схема 6: Синтез соединения формулы I



[00399] Как изображено на схеме 6 выше, нуклеофильное ароматическое замещение фторида **A-7** амином **A-8** проводят в присутствии основания DIPEA в ДМФА с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим вторичный амин. Волнистая линия, ~~~, представляет собой часть линкера между LBM и концевой аминогруппой **A-8**.

Схема 7: Синтез соединения формулы I



[00400] Как изображено на схеме 7 выше восстановительное аминирование смеси альдегида **A-9** и амина **A-10** проводят в присутствии $NaHB(OAc)_3$ и KOAc в ДМФА/ТГФ с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим вторичный амин. Волнистая линия, ~~~, представляет собой часть линкера между LBM и концевой аминогруппой **A-8**.

[00401] Специалисту в данной области техники будет очевидно, что различные функциональные группы, присутствующие в соединениях согласно настоящему изобретению, такие как алифатические группы, группы спиртов, карбоновых кислот, сложных эфиров, амидов, альдегидов, галогенов и нитрилов, могут быть превращены одна в другую с помощью методов, хорошо известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, восстановление, окисление, этерификация с получением сложных эфиров, гидролиз, частичное окисление, частичное восстановление, галогенирование, дегидратация, частичная гидратация и гидратация. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки. Такие взаимные превращения могут требовать применения одного или более из вышеуказанных способов, и некоторые способы синтеза соединения согласно настоящему изобретению описаны ниже в разделе «Примеры».

5. Применения, получение составов и введение

Фармацевтически приемлемый композиции

[00402] В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для обеспечения измеримой деградации и/или ингибирования протеинкиназы IRAK или ее мутанта в биологическом

образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для обеспечения измеримой деградации и/или ингибирования протеинкиназы IRAK или ее мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для перорального введения пациенту.

[00403] Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00404] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среда» относится к нетоксичным носителю, адъюванту или среде, которые не нарушают фармакологической активности соединения, составы с которым готовят с их помощью. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или носители, которые могут быть применены в композиции согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицериды смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

[00405] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которые при введении реципиенту способны обеспечивать либо непосредственно, либо опосредованно соединение согласно настоящему изобретению или его активный с точки зрения ингибирования или деградации активный метаболит или его остаток.

[00406] В настоящем документе термин «активный с точки зрения ингибирования метаболит или его остаток» означает, что метаболит или его остаток также является

ингибитором протеинкиназы IRAK или его мунанта.

[00407] В контексте настоящего описания термин «активный с точки зрения деградации метаболит или его остаток» означает, что метаболит или его остаток также обеспечивает деградацию протеинкиназы IRAK или ее мутанта.

[00408] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции применяются перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть применены, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие (fixed) масла.

[00409] Для данной цели может быть применено любое легкое (bland) нелетучее (fixed) масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные могут быть применены для получения инъекционных форм, примерами являются натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности в их полиоксиэтилированных формах. Эти масляные растворы или суспензий также могут содержать растворитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно применяют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм,

включая эмульсии и суспензии. Также для получения составов могут быть применены и другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как разновидности реагентов Tween, Span и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

[00410] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения носители обычно включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие для применения разбавителями включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда необходимы водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости могут быть добавлены подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

[00411] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре и жидким при температуре в прямой кишке, таким образом, оно будет таять в прямой кишке, высвобождая лекарство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00412] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, особенно когда мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи и нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Подходящие составы для местного нанесения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов.

[00413] Местное нанесение для нижнего отдела желудочно-кишечного тракта может быть произведено с помощью состава, представляющего собой ректальный суппозиторий (см. выше), или с помощью подходящего состава для клизмы. Также могут быть применены местно-трансдермальные пластыри.

[00414] Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включют, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных эфиров цетилового спирта, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00415] Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным pH или в виде растворов в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным pH, с или без добавления консерванта, такого как бензилалкония хлорид. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтические приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

[00416] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в области получения фармацевтических составов, и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

[00417] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в виде составов для перорального введения. Такие составы могут быть введены с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без

пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[00418] Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с переносящими веществами для получения композиции в единой лекарственной форме будет варьироваться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть приготовлены таким образом, что пациенту, получающему дозу композиции, может быть введена доза соединения 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00419] Следует также понимать, что конкретная доза и режим лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количества соединения согласно настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00420] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, в целом могут быть применены для обеспечения деградации и/или ингибирования киназной активности одного или более ферментов.

[00421] Примеры киназ, которые можно деградировать и/или ингибировать соединениями и композициями, описанными в настоящем документе, и против которых могут быть применены способы, описанные в настоящем документе, включают семейство ассоциированных с рецептором интерлейкина-1 киназ (IRAK), представители которого включают IRAK-1, IRAK-2, и IRAK-4, или их мутанты. Li et al., "IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase," *PNAS* 2002, 99(8), 5567-5572, Flannery et al., "The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signaling" Biochem Pharm 2010, 80(12), 1981-1991, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00422] Активность соединений, применяемых в настоящем изобретении, в качестве веществ, обеспечивающих деградацию, и/или в качестве ингибиторов IRAK-1, IRAK-2,

и/или IRAK-4, или их мутанта, может быть определена *in vitro*, *in vivo* или на клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, которые позволяют определить ингибирование любой фосфорилирующей активности и/или последующие функциональные обстоятельства, или АТФ-азной активности активированных IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутанта. Альтернативные анализы *in vitro* позволяют количественно определить способность ингибитора связываться с IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4. Связывание ингибитора может быть определено путем введения в ингибитор радиоактивной метки перед связыванием, выделения комплекса ингибитор/IRAK-1, ингибитор/IRAK-2 или ингибитор/IRAK-4 и определения количества связанной радиоактивной метки. В качестве альтернативы связывание с ингибитором может быть определено путем проведения эксперимента по конкурентному связыванию, когда новые ингибиторы инкубируют с IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4, связанными с известными радиоактивными лигандами. Иллюстративные анализы *in vitro* и *in vivo*, подходящие для применения для исследования ингибитора IRAK-4, включают анализы, описанные и раскрытые, например, в источниках Kim et al., "A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity," *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036; Lebakken et al., "A Fluorescence Lifetime Based Binding Assay to Characterize Kinase Inhibitors," *J. Biomol. Screen.* 2007, 12(6), 828-841; Maschera et al., "Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB," *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231; Song et al., "The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells," *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Подробные условия для исследования соединение, применяемого в настоящем изобретении в качестве вещества, обеспечивающего деградацию, и/или ингибитора IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутанта, приведены ниже в разделе «Примеры».

[00423] Из семейства IRAK лучше всего охарактеризована серин/треонинкиназа IRAK-4. IRAK-4 вовлечена в передачу сигналов при врожденных иммунных ответах от толл-подобных рецепторов (TLRs) и толл/ИЛ-1-рецепторов (TIRs).

[00424] Врожденный иммунитет позволяет обнаружить патогены посредством распознавания патогенассоциированных молекулярных паттернов рецепторами TLRs, а затем образуется связь с приобретенным иммунным ответом. TLRs распознают

консервативные структуры как микроорганизмов, так и эндогенных молекул. TLRs, которые распознают бактериальные и грибковые компоненты, расположены на поверхности клетки, а TLRs, которые распознают вирусные или микробные нуклиновые кислоты, расположены на кнутриклеточных мембранах, таких как эндосомы и фагосомы. TLRs поверхности клеток могут быть мишенью малых молекул и антител, тогда как для нацеленного действия на внутриклеточные TLRs требуются олигонуклеотиды.

[00425] TLRs опосредуют врожденный иммунный ответ путем повышающей регуляции экспрессии воспалительных генов в клетках со множеством мишеней. См., например, источник Sen et al., "Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3," *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2005, 16, 1-14, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Несмотря на то, что TLR-опосредованный воспалительный ответ является критическим для врожденного иммунитета и защиты хозяина от инфекций, неконтролируемое воспаление пагубно влияет на хозяина, приводя к сепсису и хроническим воспалительным заболеваниям, таким как хронический артрит, атеросклероз, рассеянный склероз, раковые заболевания, аутоиммунные расстройства, такие как ревматоидный артрит, волчанка, астма, псориаз и воспалительное заболевание кишечника.

[00426] При связывании с лигандом большинство TLRs обеспечивают рекрутинг адапторной молекулы MyD88 через домен TIR, опосредуя MyD88-зависимый путь. MyD88 затем обеспечивает рекрутинг IRAK-4, которая вовлекается в каскады с ядерным фактором-κB (NF-κB), киназы митогенактивированного белка (MAP) и каскады интерферонрегулирующего фактора и обеспечивает индукцию провоспалительных цитокинов. Активация NF-κB приводит к индукции воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF-α, IL-1 α, IL-6 и IL-8. Было показано, киназная активность IRAK-4 играет критическую роль в TLR-опосредованных иммунных и воспалительных ответах. IRAK4 является ключевым медиатором врожденного иммунного ответа, координируемого рецептором интерлейкина-1 (IL-1R), рецептором интерлейкина-18 (IL-18R), рецептором IL-33 (IL-33R) и толл-подобными рецепторами (TLRs). Было показано, что инактивация активности IRAK-1 и/или IRAK-4 приводит к снижению выработки цитокинов и хемокинов в ответ на стимуляцию лигандов IL-1 и TLR. См., например, Picard et al., "Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency," *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(6), 043-25; Li, "IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: Possible clinical applications," *Eur. J. Immunology*

2008, 38:614-618; Cohen et al., "Targeting protein kinases for development of anti-inflammatory drugs," *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324; Flannery et al., "The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signalling," *Biochem. Pharm.* 2010, 80(12), 1981-1991; Gottipati et al., "IRAK1: A critical signaling mediator of innate immunity," *Cellular Signaling* 2008, 20, 269-276; Kim et al., "A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity," *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036; Koziczak-Holbro et al., "IRAK-4 Kinase Activity Is Required for Interleukin-1 (IL-1) Receptor- and Toll-like Receptor 7-mediated Signaling and Gene Expression," *J. Biol. Chem.* 2007, 282(18), 13552-13560; Kubo-Murai et al., "IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1 is a Negative Feedback Signal for TLR-mediated NF-κB Activation," *J. Biochem.* 2008, 143, 295-302; Maschera et al., "Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB," *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231; Lin et al., "Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR /IL-1R signalling," *Nature* 2010, 465(17), 885-891; Suzuki et al., "IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity," *TRENDS in Immunol.* 2002, 23(10), 503-506; Suzuki et al., "Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4," *Nature* 2002, 416, 750-754; Swantek et al., "IL-1 Receptor-Associated Kinase Modulates Host Responsiveness to Endotoxin," *J. Immunol.* 2000, 164, 4301-4306; Hennessy, E., et al., "Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?" *Nature Reviews*, vol. 9, pp: 293-307 (2010); Dinarello, C. "Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases," *Seminars in Nephrology*, vol. 27, no. 1, pp: 98-114 (2007), полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки. В действительности мыши с нокдауном, которые экспрессируют каталитически неактивный мутантный белок IRAK-4, являются полностью устойчивыми к септическому шоку и демонстрируют нарушеннию активность IL-1. Более того, эти мыши являются устойчивыми к воспалению/деструкции суставов и костей в модели артрита, что позволяет предложить, что IRAK-4 может быть мишенью для лечения хронического воспаления. Кроме того, несмотря на то, что IRAK-4, по-видимому, является особенно необходимой для обеспечения иммунитета у детей в отношении некоторых пиогенных бактерий, было показано, что ее роль является излишней при защитном иммунитете в отношении большинства инфекций у взрослых, как показано в одном исследовании, где у пациентов старше 14 с отсутствием активности IRAK-4 было показано отсутствие инвазивных инфекций. Cohen et al.,

"Targeting protein kinases for development of anti-inflammatory drugs," *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324; Ku et al., "Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity," *J. Exp. Med.* 2007, 204(10), 2407-2422; Picard et al., "Inherited human IRAK-4 deficiency: an update," *Immunol. Res.* 2007, 38, 347-352; Song et al., "The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells," *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466; Rokosz, L. et al., "Kinase inhibitors as drugs for chronic inflammatory and immunological diseases: progress and challenges," *Expert Opinions on Therapeutic Targets*, 12(7), pp: 883-903 (2008); Gearing, A. "Targeting toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches," *Immunology and Cell Biology*, 85, pp: 490-494 (2007); Dinarello, C. "IL-1: Discoveries, controversies and future directions," *European Journal of Immunology*, 40, pp: 595-653 (2010), полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки. Поскольку активация TLR запускает киназную активность IRAK-4, ингибирование IRAK-4 является привлекательной задачей для лечения первопричин воспаления при многочисленных заболеваниях.

[00427] Иллюстративные ингибиторы IRAK-4 включают ингибиторы, описанные и раскрытые, например, в источниках Buckley et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3211-3214; Buckley et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3291-3295; Buckley et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3656-3660; Powers et al., "Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2842-2845; Wng et al., "IRAK-4 Inhibitors for Inflammation," *Curr. Topics in Med. Chem.* 2009, 9, 724-737, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00428] В настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «проведение лечения» относятся к обращению течения, облегчению, задержке возникновения или подавлению прогрессирования заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации лечение может быть произведено после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение может быть произведено в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть произведено индивидууму, у которого предполагается вышеуказанное, до возникновения

симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других прогностических факторов). Лечение также может быть продолжено после разрешения симптомов, например, для предотвращения или задержки их возникновения.

[00429] Предложенные соединения обеспечивают деградацию и/или ингибирование одной или более из IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4 и, таким образом, могут быть применены для лечения одного или более расстройств, связанных с активностью одной или более из IRAK-1, IRAK-2 и/или IRAK-4. Таким образом, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения IRAK-1-опосредованного, IRAK-2-опосредованного и/или IRAK-4-опосредованного расстройства, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

[00430] В контексте настоящего описания термины «IRAK-1-опосредованные», «IRAK-2-опосредованные» и/или «IRAK-4-опосредованные» расстройства, заболевания и/или состояния в контексте настоящего описания означают любое заболевание или другое вредоносное состояние, к которым, как известно, имеет отношение одна или более из IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутант. Соответственно, другой вариант реализации настоящего изобретения относится к лечению или уменьшению тяжести одного или более заболеваний, к которым, как известно, имеет отношение одна или более из IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутант.

[00431] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, где указанное расстройство, заболевание или состояние представляет собой рак, нейродегенеративное расстройство, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное расстройство, наследственное расстройство, связанное с гормоном заболевание, метаболическое расстройство, состояния, связанные с трансплантации органов, иммунодефицитные расстройства, деструктивное расстройство кости, пролиферативное расстройство, инфекционное заболевание, состояние, связанное с гибелью клеток, тромбин-индуциорованную агрегацию тромбоцитов, заболевание печени, патологические иммунные состояния, в которые вовлечена активация Т-клеток, сердечно-сосудистое расстройство или расстройство ЦНС.

[00432] Заболевания и состояния, подлежащие лечению в соответствии со способами

согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, рак (см., например, Ngo, V. et al., "Oncogenically active *MYD88* mutations in human lymphoma," *Nature*, vol. 000, pp: 1-7 (2010); Lust, J. et al., "Induction of a Chronic Disease State in Patients With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1ß-Induced Interleukin 6 Production and the Myeloma Proliferative Component," *Mayo Clinic Proceedings*, 84(2), pp: 114-122 (2009)), диабет, сердечно-сосудистое заболевание, вирусное заболевание, аутоиммунные заболевания, такие как волчанка (см, например, Dinarello, C. " Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases," *Seminars in Nephrology*, vol. 27, no. 1, pp: 98-114 (2007); Cohen et al., "Targeting protein kinases for development anti-inflammatory drugs," *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324) и ревматоидный артрит (см., например, Geyer, M. et al., "Actual status of antiinterleukin-1 therapies in rheumatic diseases," *Current Opinion in Rheumatology*, 22, pp: 246-251 (2010)), аутовоспалительные синдромы (см., например, Hoffman, H. et al., "Efficacy and Safety of Rilonacept (Interleukin-1 Trap) in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 58, no. 8, pp: 2443-2452 (2008)), атеросклероз, псориаз, аллергические расстройства, воспалительное заболевание кишечника (см., например, Cario, E. "Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory Bowel Diseases: A Multiple-edged Sword," *Inflamm. Bowel Dis.*, 14, pp: 411-421 (2008)), воспаление (см., например, Dinarello, C. "Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process, " *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, pp: 447S-455S (2006)), острую и хроническую подагру и подагрический артрит (см., например, Terkeltaub, R. "Update on gout: new therapeutic strategies and options," *Nature*, vol. 6, pp: 30-38 (2010); Weaver, A. "Epidemiology of gout," *Clevelu Clinic Journal of Medicine*, vol. 75, suppl. 5, pp: S9-S12 (2008); Dalbeth, N. et al., "Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives," *Annals of Rheumatic Diseases*, 69, pp: 1738-1743 (2010); Martinon, F. et al., "Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome," *Nature*, vol. 440, pp: 237-241 (2006); So, A. et al., "A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 9, no. 2, pp: 1-6 (2007); Terkeltaub, R. et al., "The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study," *Annals of Rheumatic Diseases*, 68, pp: 1613-1617 (2009); Torres, R. et al., "Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis," *Annals of*

Rheumatic Diseases, 68, pp: 1602-1608 (2009)), неврологические расстройства, метаболический синдром (см., *например,* Troseid, M. "The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome," *Cardiovascular Diabetology*, 9:11, pp:1-8 (2010)), иммунодефицитные расстройства, такие как СПИД и ВИЧ (см., например, Iannello, A. et al., "Role of Interleukin-18 in the Development and Pathogenesis of AIDS," *AIDS Reviews*, 11, pp: 115-125 (2009)), деструктивные нарушения костей (см., например, Hennessy, E., et al., "Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?" *Nature Reviews*, vol. 9, pp: 293-307 (2010)), остеоартрит, пролиферативные расстройства, макроглобулинемию Вальденстрема (см., например, Treon, et al., "Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenström's Macroglobulinemia" 53rd ASH Annual Meeting; Xu, et al., "A somatic variant in MYD88 (L256P) revealed by whole genome sequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas" 53rd ASH Annual Meeting; Yang et al., "Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive IRAK1, NK-kB and JAK/STAT signaling and induces apoptosis of cells expressing the MYD88 L265P mutation in Waldenström's Macroglobulinemia" 53rd ASH Annual Meeting; Iriyama et al., "Clinical significance of genetic mutations of CD79B, CARD11, MYD88, and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma patients" 53rd ASH Annual Meeting; инфекционные заболевания, состояния, связанные с гибелью клеток, патологические иммунные состояния, в которые вовлечена активация Т-клеток и расстройства ЦНС у пациента. В одном из вариантов реализации пациента-человека подвергают лечению соединением согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемым носителем, адъювантом или средой, где указанное соединение присутствует в количестве, необходимом для обеспечения измеримой деградации и/или ингибирования киназной активности только IRAK-1, только IRAK-2, только IRAK-4 и/или киназной активности IRAK1 и IRAK4.

[00433] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены при лечении пролиферативного заболевания, выбранного из доброкачественной или злокачественной опухоли, солидной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухолей желудочно-кишечного тракта, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполовой системы, пищевода, гортани, кожи, костей или щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом,

множественной миеломы, рака желудочно-кишечного тракта, в частности карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы, опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупно-клеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, ходжкинской и неходжкинской, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папилярной карциномы, семиномы, меланомы, запускаемого IL-1 расстройства, запускаемого MyD88 расстройства, вялотекущей формы индолентной множественной миеломы или гематологических злокачественных заболеваний (включая лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), DLBCL ABC-типа, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную эффузионную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (ВМ), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмацитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому).

[00434] В некоторых вариантах реализации пролиферативное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, представляет собой запускаемое MyD88 расстройство. В некоторых вариантах реализации указанное запускаемое MyD88 расстройство, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из DLBCL ABC-типа, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы Ходжкина, первичной кожной Т-клеточной лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза.

[00435] В некоторых вариантах реализации пролиферативное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, представляет собой IL-1-опосредованное расстройство. В некоторых вариантах реализации IL-1-опосредованное расстройсто представляет собой вялотекущую форму индолентной множественной миеломы.

[00436] Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть применены при лечении воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, приводящем, например, к уменьшению повреждения тканей, воспаления дыхательных

путей, гиперреактивности бронхов, ремоделирования или прогрессирования заболевания. Воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают астму любого типа и генеза, включая как эндогенную (неаллергическую) астму, так и экзогенную (аллергическую) астму, легкую астму, умеренную астму, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму, вызванную физической нагрузкой, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией. Под лечением астмы также следует понимать всеобъемлющее лечение субъектов, например, младше 4 или 5 лет, у которых проявляются симптомы в виде хрипов, и которым поставлен или может быть поставлен диагноз «страдающие хрипами дети» ("wheezy infants"), установленной категории пациентов с серьезными медицинскими проблемами и в настоящее время идентифицируемых как субъекты с начальной или ранней стадией астмы.

[00437] Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть применены при лечении гетероиммунных заболеваний. Примеры таких гетероиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, реакцию «трансплантат против хозяина», трансплантацию, трансфузию, анафилаксию, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные препараты, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, пылевых клещей или покров тараканов), гиперчувствительность I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит.

[00438] О профилактической эффективности при лечении астмы будет свидетельствовать снижение частоты или тяжести симптоматического приступа, например острого астматического или бронхоконстрикторного приступа, улучшение функции легких или улучшение в отношении гиперреактивности дыхательных путей. Об этом может также свидетельствовать снижение потребности в другой симптоматической терапии, такой как терапия, предназначенная для ограничения или прекращения симптоматической атаки, если она возникает, например, обеспечение противовоспалительного или бронхолитического действия. Профилактическая польза при астме, в частности, может быть очевидна у субъектов, склонных к «утренним припадкам». «Утренние припадки» - это признанный астматический синдром, свойственный значительному проценту астматиков и характеризующийся приступом астмы, например, примерно с 4 до 6 часов утра, то есть во

время, как правило, значительно отдаленное от любого ранее предпринятого симптоматического лечения астмы.

[00439] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены в отношении других воспалительных или обструктивных заболеваний и состояний дыхательных путей, при которых применимо настоящее изобретение, и указанные заболевания и состояния включают острое повреждение легкого (ОПЛ), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) у взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, дыхательных путей или заболевание легких (ХОБЛ или ХОБДП), включая хронический бронхит или ассоциированную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей вследствие другой лекарственной терапии, в частности другой ингаляционной лекарственной терапии. Настоящее изобретение также может быть применено для лечения бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь ими, острый, арахидный, катаральный, крупозный, хронический или фтиноидный бронхит. Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, в отношении которых может быть применено настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хроническое или острое, и вызванное многократным вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз (ptilosis), сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

[00440] Благодаря своей противовоспалительной активности, в частности в отношении ингибирования активации эозинофилов, соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены при лечении связанных с эозинофилами расстройств, например, эозинофилии, в частности связанных с эозинофилами расстройств дыхательных путей (например, включая патологическую инфильтрацию эозинофилов в легочных тканях), включая гиперэозинофилию, поскольку она влияет на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, связанных с эозинофилами расстройств дыхательных путей, являющихся следствием или сопутствующих синдрому Лоффлера, эозинофильной пневмонии, паразитарному (в частности, многоклеточных) заражению (включая тропическую эозинофилию), бронхолегочному аспергиллезу, узелковому полиартериту (включая синдром Чарджа-Стросса), эозинофильной гранулеме и связанным с

эозинофилами поражающим дыхательные пути расстройствам, обусловленным реакцией на лекарства.

[00441] Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены при лечении воспалительных или аллергических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, алопеции (alopecia areata), мультиформной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, красной волчанки, системной красной волчанки, пузырчатки обыкновенной, листовидной пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, вульгарных угрей и других воспалительных или аллергический состояний кожи.

[00442] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения других заболеваний или состояний, таких как заболевания или состояния, имеющие воспалительную составляющую, например, лечения заболеваний и состояний глаз таких, как глазная аллергия, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и язвенный конъюнктивит, заболевания, влияющие на нос, в том числе аллергический ринит, и воспалительные заболевания, в которых участвуют аутоиммунные реакции или имеющие аутоиммунную составляющую или этиологию, включая аутоиммунные гематологические расстройства (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную аплазию (pure red cell anemia) и идиопатическую тромбоцитопению), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, миастения гравис, синдром Стивена-Джонсона, идиопатическая стеаторея, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника, целиакия, периодонтит, болезнь гиалиновых мембран, заболевание почек, заболевание клубочков, алкогольное заболевание печени, рассеянный склероз, эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легкого, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, криопирин-ассоциированный периодический синдром, нефрит, васкулит, дивертикулез, интерстициальный цистит, гломерулонефрит (с нефротическим

синдромом или без него, например, в том числе идиопатический нефротический синдром или нефропатия с минимальными изменениями), хроническое гранулематозное заболевание, эндометриоз, лептоспириозное заболевание почек, глаукома, заболевание сетчатки, старение, головная боль, боль, комплексный регионарный болевой синдром, гипертрофия сердца, истощение мышц, катаболические расстройства, ожирение, задержка роста плода, гиперхолестеринемия, заболевание сердца, хроническая сердечная недостаточность, мезотелиома, ангидротическая экодермальная дисплазия, болезнь Бехчета, пигментный дерматоз (incontinentia pigmenti), болезнь Педжета, панкреатит, синдром наследственной периодической лихорадки, астма (аллергическая и неаллергическая, слабая, умеренная, тяжелая, бронхиальная и вызванная физической нагрузкой), острое повреждение легкого, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилия, гиперчувствительности, анафилаксия, назальный синусит, глазная аллергия, заболевания, вызванные диоксидом кремния, ХОБЛ (уменьшение повреждений, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), легочное заболевание, кистозный фиброз, вызванное кислотой повреждение легких, легочная гипертензия, полинейропатия, катаракты, мышечное воспаление в сочетании с системным склерозом, миозит с тельцами включений, миастения гравис, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, диабет 1 типа или диабет 2 типа, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, болезнь Крона, цистит, дакриоаденит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброз, гастрит, гастроэнтерит, пурпура Шенлейна-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулин А-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит.

[00443] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, представляет собой

заболевание кожи. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание кожи выбрано из контактного дерматита, атопического дерматита, алопеции (alopecia areata), мультиформной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, пузырчатки обыкновенной, листовидной пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза и других воспалительных или аллергических состояний кожи.

[00444] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из острой и хронической подагры, хронического подагрического артрита, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA), ассоциированного с криопирином периодического синдрома (CAPS) и остеоартрита.

[00445] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, представляет собой опосредованное TH17 заболевание. В некоторых вариантах реализации опосредованное TH17 выбрано из системной красной волчанки, рассеянного склероза и воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона или язвенный колит).

[00446] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из синдрома Шегрена, аллергических расстройств, остеоартрита, состояний глаз, таких как глазная аллергия, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, и заболеваний, влияющих на нос, таких как аллергический ринит.

[00447] Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, рестеноз, кардиомегалию, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, застойную сердечную недостаточность, стенокардию (angina pectoris), реокклюзию после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзию после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, инсульт, тразиторную ишемию, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочные эмболии и тромбоз глубоких вен.

[00448] В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, включает, но не ограничивается ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, церебральную ишемию и нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, глутаматной нейротоксичностью, гипоксией, эпилепсией, лечением диабета, метаболическим синдромом, ожирением, трансплантацией органов и реакцией «трансплантат против хозяина».

[00449] Уменьшение функционирования IRAK4 приводит к снижению уровней Aβ в модели болезни Альцгеймера *in vivo* и связано с уменьшением микроглиоза и астроглиоза у немолодых особей мышей. Анализ микроглии, выделенной из мозга взрослой мыши, выявил измененный паттерн экспрессии генов, связанный с изменениями в фенотипе микроглии, которые были связаны с экспрессией факторов транскрипции IRF, которые управляют фенотипом микроглии. Кроме того, уменьшение функции IRAK4 также усиливало механизмы клиренса амилоида, включая повышенную экспрессию фермента, разрушающего инсулин. Наконец, блокирование функции IRAK восстановило обонятельное поведение. (Cameron *et al.* "Loss of Interleukin Receptor-Associated Kinase 4 Signaling Suppresses Amyloid Pathology and Alters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease" Journal of Neuroscience (2012) 32(43), 15112-15123.

[00450] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения, предотвращения или уменьшения тяжести болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли или содержащей их композиции.

[00451] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или состояния, часто возникающего в связи с трансплантацией. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние, часто возникающее в связи с трансплантацией, выбрано из заболевания или состояния при трансплантации органов, отторжения трансплантата органа и реакции «трансплантат против хозяина».

[00452] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения метаболического заболевания. В некоторых вариантах реализации указанное метаболическое заболевание выбрано из диабета 1 типа, диабета 2 типа, метаболического

синдрома и ожирения.

[00453] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения вирусного заболевания. В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой инфекцию ВИЧ.

[00454] Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединения в соответствии с определениями, приведенными в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват, для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания, воспалительного заболевания, обструктивного респираторного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, метаболического заболевания, неврологического заболевания, нейродегенеративного заболевания, вирусного заболевания или расстройства, часто возникающего в связи с трансплантацией.

Комбинированные терапии

[00455] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения этого состояния, могут быть в в едены в комбинации с соединениями и композициями согласно настоящему изобретению. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, которое лечат».

[00456] В некоторых вариантах реализации предложенную комбинацию или композицию с ней вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом.

[00457] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения раскрытого заболевания или состояния, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании или его фармацевтически приемлемой соли, совместно с одновременным или последовательным введением эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов, таких как агенты, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических агентов. В

некоторых вариантах реализации в комбинации раскрытое соединение и дополнительный терапевтический агент или агенты действют синергически.

[00458] Примеры агентов, с которыми также могут быть получены комбинации согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения: лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера, такие как Aricept® и Excelon®; лекарственные средства для лечения ВИЧ, такие как ритонавир; лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, такие как леводопа/карбидопа, энтакапон, ропинирол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексифенидил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (РС), такие как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Copaxone® и митоксантрон; лекарственные средства для лечения астмы, такие как альбутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как Зипрекса (Zyprexa®), Риспердал, Сероквель (Seroquel®) и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1), азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммуносупрессорные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолата мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), интерфероны, антиконвульсанты, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические агенты; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные агенты и факторы роста; агенты, которые увеличивают или улучшают фармакокинетические параметры, такие как ингибиторы цитохрома Р450 (то есть ингибиторы метаболического распада) и ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир), и агенты для лечения иммунодефицитных состояний, такие как гамма-глобулин.

[00459] В некоторых вариантах реализации комбинированные лекарственные средства согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую композицию вводят в комбинации с моноклональным антителом или лекарственным средством на основе

миРНК.

[00460] Указанные дополнительные агенты могут быть в в едены отдельно от предложенной комбинированной терапии, в виде части схемы с многократным дозированием. В качестве альтернативы, эти агенты могут представлять собой часть единой лекарственной формы, будучи смешанными с соединением согласно настоящему изобретению в единую композицию. При введении в виде части схемы с многократным дозированием эти два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг относительно друга, обычно в течение пяти часов друг относительно друга.

[00461] В настоящем документе термины «комбинация», «комбинированный» и родственные им термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, комбинация согласно настоящему изобретению может быть введена с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в единой лекарственной форме.

[00462] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях согласно настоящему изобретению, не будет превышать количество, которое обычно вводят в композицию, содержащую этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в композициях, раскрытых в настоящем документе, будет составлять от примерно 50 % до 100 % от количества, которое обычно присутствует в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[00463] Один или более других терапевтических агентов могут быть введены отдельно от соединения или композиции согласно настоящему изобретению, в качестве части схемы с многократным введением. В качестве альтернативы, один или более других терапевтических агентов может быть частью единой лекарственной формы при его смешивании с соединением согласно настоящему изобретению в единую композицию. При введении в качестве части схемы с многократным введением один или более других терапевтических агентов и соединение или композиция согласно настоящему изобретению могут быть введены одновременно, последовательно или с промежутком друг относительно

друга, составляющим, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часа. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов и соединение или композицию согласно настоящему изобретению вводят по схеме с многократным введением с промежутком более 24 часов.

[00464] В одном из вариантов реализации, в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение формулы **I** и один или более дополнительных терапевтических агентов. Указанный терапевтический агент может быть введен совместно с соединением формулы **I**, или он может быть введен до или после введения соединения формулы **I**. Подходящие терапевтические агенты описаны с дополнительными подробностями ниже. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **I** может быть введено с промежутком до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов перед введением указанного терапевтического агента. В других вариантах реализации соединение формулы **I** может быть введено с промежутком до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после введения указанного терапевтического агента.

[00465] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения воспалительного заболевания, расстройства или состояния путем введения нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов. Такие дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой малые молекулы или рекомбинантные биологические агенты и включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, колхицин (Colcrys®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (Uloric®), сульфасалазин (Azulfidine®), противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), метотрексат (Rheumatrex®), соли золота, такие как ауротиоглюкоза (Solganal®), ауротиомалат (Myochrysine®) и ауранофин (Ridaura®), D-пеницилламин (Depen® или Cuprimine®), азатиоприн (Imuran®),

циклофосфамид (Cytoxan®), хлорамбуцил (Leukeran®), циклоспорин (Sandimmune®), лефлуномид (Arava®) и «анти-ФНО»-агенты, такие как этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Remicade®), голимумаб (Simponi®), цертолизумаб пэгол (Cimzia®) и адалимумаб (Humira®), «анти-ИЛ-1»-агенты, такие как анакинра (Kineret®) и рилонацепт (Arcalyst®), канакинумаб (Ilaris®), ингибиторы Янус-киназ (анти-Jak), такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (Rituxan®), «анти-Т-клеточные» агенты, такие как абатацепт (Orencia®), «анти-ИЛ-6»-агенты, такие как тоцилизумаб (Actemra®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (Synvisc® или Hyalgan®), моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (Calcinparine® или Liquaemin®) и варфарин (Coumadin®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (Lomotil®) и лоперамид (Imodium®), агенты, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (Lotronex®), лубипростон (Amitiza®), слабительные средства, такие как гидроокись магния, полиэтиленгликоль (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® и Senokot®, антихолинергические средства или спазмолитические средства, такие как дицикломин (Bentyl®), Singulair®, агонисты бета2-адренергических рецепторов, такие как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левальбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерола ксинафоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергические агенты, такие как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), ингаляционные кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионат (Beclovent®, Qvar® и Vanceril®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®) и флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, кромогликат натрия (Intal®), метилксантины, такие как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) и аминофиллин, антитела IgE, такие как омализумаб (Xolair®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (Retrovir®), абакавир (Ziagen®), абакавир/ламивудин (Epzicom®), абакавир/ламивудин/зидовудин (Trizivir®), диданозин (Videx®), эмтрицитабин (Emtriva®), ламивудин (Epivir®), ламивудин/зидовудин (Combivir®), ставудин (Zerit®) и зальцитабин (Hivid®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (Rescriptor®), эфавиренз (Sustiva®), невирапин (Viramune®) и этравирин (Intelence®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (Viread®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Reyataz®), дарунавир

(Prezista®), фосампренавир (Lexiva®), индинавир (Crixivan®), лопинавир и ритонавир (Kaletra®), нелфинавир (Viracept®), ритонавир (Norvir®), саквинавир (Fortovase® или Invirase®) и типранавир (Aptivus®), ингибиторы слияния, такие как энфувиртид (Fuzeon®) и маравирок (Selzentry®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (Isentress®), доксорубицин (Hydrodaunorubicin®), винкристин (Oncovin®), бортезомиб (Velcade®) и дексаметазон (Decadron®) в комбинации с леналидомидом (Revlimid®), или любую их комбинацию (комбинации).

[00466] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения подагры, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, колхицин (Colcrys®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, пробенецид, аллопуринол и фебуксостат (Uloric®).

[00467] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, сульфасалазина (Azulfidine®), противомалярийных средств, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), метотрексата (Rheumatrex®), солей золота, таких как ауротиоглюкоза (Solganal®), ауротиомалат (Myochrysine®) и ауранофин (Ridaura®), D-пеницилламина (Depen® или Cuprimine®), азатиоприна (Imuran®), циклофосфамида (Cytoxan®), хлорамбуцила (Leukeran®), циклоспорина (Sandimmune®), лефлуномида (Arava®) и «анти-ФНО»-агентов, таких как этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Remicade®), голимумаб (Simponi®), цертолизумаб пэгол (Cimzia®) и адалимумаб (Humira®), «анти-ИЛ-1»-агентов, таких как анакинра (Kineret®) и рилонацепт (Arcalyst®), антител, таких как ритуксимаб (Rituxan®), «анти-Т-клеточных» агентов, такие как абатацепт (Orencia®) и «анти-ИЛ-6»-агентов, таких как тоцилизумаб (Actemra®).

[00468] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ

лечения остеоартрита, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, диклофенака, кортизона, гиалуроновой кислоты (Synvisc® или Hyalgan®) и моноклональных антител, таких как танезумаб.

[00469] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения волчанки, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВ), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, противомалярийных средств, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), циклофосфамида (Cytoxan®), метотрексата (Rheumatrex®), азатиоприна (Imuran®) и антикоагулянтов, таких как гепарин (Calcinparine® или Liquaemin®) и варфарин (Coumadin®).

[00470] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из месаламина (Asacol®) сульфасалазина (Azulfidine®), противодиарейных средств, таких как дифеноксилат (Lomotil®) и лоперамид (Imodium®), агентов, связывающих желчные кислоты, таких как холестирамин, алосетрон (Lotronex®), лубипростон (Amitiza®), слабительных средств, таких как гидроокись магния, полиэтиленгликоль (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® и Senokot® и антихолинергических средств или спазмолитических средств, таких как дицикломин (Bentyl®), лекарственных средств, блокирующих ФНО, стероидов и антибиотиков, таких как Флагил (Flagyl®) или ципрофлоксацин.

[00471] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения астмы, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из Singulair®, агонистов бета2-адренергических рецепторов, таких как альбутерол (Ventolin®

HFA, Proventil® HFA), левальбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерола ксинафоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергических агентов, такие как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), ингаляционных кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазона дипропионат (Beclovent®, Qvar® и Vanceril®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®), флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® и Dulera®, кромогликата натрия (Intal®), метилксантинов, таких как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) и аминофиллин, и антител IgE, таких как омализумаб (Xolair®).

[00472] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ХОБЛ, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из агонистов бета2-адренергических рецепторов, таких как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левальбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерола ксинафоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергических агентов, таких как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), метилксантинов, таких как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) и аминофиллин, ингаляционных кортикостероидов, такие как преднизон, преднизолон, беклометазона дипропионат (Beclovent®, Qvar® и Vanceril®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®), флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® и Dulera®.

[00473] В некоторых вариантах релизации настоящего изобретения предложен способ лечения ВИЧ, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как зидовудин (Retrovir®), абакавир (Ziagen®), абакавир/ламивудин (Epzicom®), абакавир/ламивудин/зидовудин (Trizivir®), диданозин (Videx®), эмтрицитабин (Emtriva®), ламивудин (Epivir®), ламивудин/зидовудин (Combivir®), ставудин (Zerit®) и зальцитабин (Hivid®), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как делавирдин (Rescriptor®), эфавиренз (Sustiva®), невирапин (Viramune®) и этравирин (Intelence®), нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как тенофовир (Viread®),

ингибиторов протеазы, таких как ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Reyataz®), дарунавир (Prezista®), фосампренавир (Lexiva®), индинавир (Crixivan®), лопинавир и ритонавир (Kaletra®), нелфинавир (Viracept®), ритонавир (Norvir®), саквинавир (Fortovase® или Invirase®) и типранавир (Aptivus®), ингибиторов слияния, таких как энфувиртид (Fuzeon®) и маравирок (Selzentry®), ингибиторов интегразы, таких как ралтегравир (Isentress®), и их комбинаций.

[00474] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения гематологического злокачественного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора сигнального пути hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK (селективного/неселективного ингибитора Янус-киназ), ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинаций.

[00475] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения солидной опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора сигнального пути hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинаций.

[00476] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения гематологического злокачественного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и ингибитора сигнального пути Hedgehog (Hh). В некоторых вариантах реализации гематологическое злокачественное заболевание представляет собой DLBCL (Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), опубликовано онлайн 17 июля, полное содержание указанной статьи включено в настоящее описание посредством ссылки).

[00477] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), включающий

введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора сигнального пути hedgehog и их комбинаций.

[00478] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения множественной миеломы, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из бортезомиба (Velcade®) и дексаметазона (Decadron®), ингибитора сигнального пути hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK в комбинации с леналидомидом (Revlimid®).

[00479] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из хлорамбуцила (Leukeran®), циклофосфамида (Cytoxan®, Neosar®), флударабина (Fludara®), кладрибина (Leustatin®), ритуксимаба (Rituxan®), ингибитора сигнального пути hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

[00480] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антагонист сигнального пути hedgehog. Одобренные для применения ингибиторы сигнального пути hedgehog, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают сонидегиб (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (Erivedge®, Genentech), оба для лечения базальноклеточной карциномы.

[00481] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP). В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP выбран из олапариба (Lynparza®, AstraZeneca); рукапариба (Rubraca®, Clovis Oncology); нирапариба (Zejula®, Tesaro); талазопариба (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариба (ABT-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[00482] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах реализации ингибитор HDAC выбран из вориностата (Zolinza®, Merck);

ромидепсина (Istodax®, Celgene); панобиностата (Farydak®, Novartis); белиностата (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностата (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамида (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, Китай).

[00483] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK 4/6 выбран из палбоциклиба (Ibrance®, Pfizer); рибоциклиба (Kisqali®, Novartis); абемациклиба (Ly2835219, Eli Lilly) и трилациклиба (G1T28, G1 Therapeutics).

[00484] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор фолиевой кислоты. Одобренные для применения ингибиторы фолиевой кислоты, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают пеметрексед (Alimta®, Eli Lilly).

[00485] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор CC-хемокинового рецептора 4 (CCR4). Исследуемые ингибиторы CCR4, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают могамулизумаб (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Япония).

[00486] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы (ИДГ). Исследуемые ингибиторы ИДГ, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[00487] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают AEB1102 (пегилированную рекомбинантную аргиназу, Aeglea Biotherapeutics), который проходит фазу I клинических испытаний для лечения острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184) и солидных опухолей (NCT02561234); и CB-1158 (Calithera Biosciences).

[00488] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают

CB-839 (Calithera Biosciences).

[00489] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, то есть белками, экспрессируемыми на клеточной поверхности опухолевых клеток. Одобренные для применения антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами и могут применяться согласно настоящему изобретению, включают ритуксимаб (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); офатумумаб (антитело против CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело против CD20, Gazyva®, Genentech), ибритумомаб (антитело против CD20, конъюгированное с иттрием-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело против CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело против гликолипида GD2, Unituxin®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело против HER2, Herceptin®, Genentech); адо-трастузумаб-эмтанзин (антитело против HER2, конъюгированное с эмтанзином, Kadcyla®, Genentech) и пертузумаб (антитело против HER2, Perjeta®, Genentech) и брентуксимаб-ведотин (конъюгат антитело против CD30-лекарственное средство, Adcetris®, Seattle Genetics).

[00490] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор топоизомеразы. Одобренные для применения ингибиторы топоизомеразы, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают иринотекан (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают пиксантрон (Pixuvri®, CTI Biopharma).

[00491] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор антиапоптотических белков, таких как BCL-2. Одобренные для применения антиапоптотические средства, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают венетоклакс (Venclexta®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (Blincyto®, Amgen). Другие терапевтические агенты, нацеленные на белки-регуляторы апоптоза, которые прошли клинические испытания и могут применяться согласно настоящему изобретению, включают навитоклакс (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

[00492] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических

агентов представляют собой ингибитор рецепторов андрогенов. Одобренные для применения ингибиторы рецепторов андрогенов, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают энзалутамид (Xtandi®, Astellas/Medivation); одобренные для применения ингибиторы синтеза андрогенов включают абиратерон (Zytiga®, Centocor/Ortho); одобренный для применения антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегареликс, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

[00493] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), который влияет на синтез или активность эстрогенов. Одобренные для применения SERM, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают ралоксифен (Evista®, Eli Lilly).

[00494] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор резорбции костной ткани. Одобренным для применения терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию костной ткани, является деносумаб (Xgeva®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, обнаруженным на поверхности остеокластов, их предшественников и остеокластоподобных гигантских клеток, опосредующим патологию костной ткани при солидных опухолях с костными метастазами. Другие одобренные для применения терапевтические средства, которые ингибируют резорбцию костной ткани, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (Zometa®, Novartis).

[00495] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор взаимодействия между двумя первичными белками-супрессорами p53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы белков-супрессоров p53, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают ALRN-6924 (Aileron), пептид с закрепленной структурой, который равноэффективно связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с p53. В настоящее время в клинических испытаниях проводится оценка ALRN-6924 для лечения ОМЛ, прогрессирующего миелодиспластического синдрома (МДС) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

[00496] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических

агентов представляют собой ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-бета или ТФРβ). Исследуемые ингибиторы белков ТФР-бета, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают NIS793 (Novartis), антитело против ТФР-бета, которое проходит испытания в клинике для лечения различных видов рака, включая рак молочной железы, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах реализации ингибитор белков ТФР-бета представляет собой фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который исследуют для лечения меланомы (NCT00923169); почечно-клеточной карциномы (NCT00356460) и немелкоклеточного рака легкого (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ловушку ТФР-бета, подобную описанной в Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8: 964-978. Одним терапевтическим соединением, проходящим в настоящее время клинические испытания для лечения солиных опухолей, является M7824 (Merck KgaA – ранее MSB0011459X), которое представляет собой биспецифическое соединение-ловушку против PD-L1/ТФРβ (NCT02699515) и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью человеческого антитела IgG1 против PD-L1, слитого с внеклеточным доменом рецептора II ТФР-бета человека, которое функционирует как «ловушка» ТФРβ.

[00497] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов выбраны из глембатумумаб-ведотин-монометилауристатина E (MMAE) (Celldex), антитела против гликопротеина NMB (gpNMB) (CR011), связанного с цитотоксическим MMAE. gpNMB представляет собой белок, чрезмерно экспрессируемый множеством типов опухолей, ассоциированный со способностью раковых клеток к метастазированию.

[00498] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются перечисленными, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; вещества, активные в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения,

нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы, и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, используемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (Temodal®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZD6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин.

[00499] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из донепезила (Aricept®), ривастигмина (Excelon®), галантамина (Razadyne®), такрина (Cognex®) и мемантина (Namenda®).

[00500] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой соединение таксана, которое вызывает разрушение микротрубочек, необходимых для деления клеток. В некоторых вариантах реализации соединение таксана выбрано из паклитаксела (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксела (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), паклитаксела, связанного с альбумином (Abraxane®; Abraxis/Celgene), кабазитаксела (Jevtana®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[00501] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой нуклеозидный ингибитор или терапевтический агент, который препятствует нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или иным образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

[00502] В некоторых вариантах реализации нуклеозидный ингибитор выбран из трабектедина (агента, алкилирующего гуанин, Yondelis®, Janssen Oncology), мехлоретамина (алкилирующего агента, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристина (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); темозоломида (пролекарства алкилирующего агента 5-(3-метилтриазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамида (MTIC), Temodar®, Merck); инъекционной формы цитарабина (ara-C, антиметаболита-аналога цитидина, Pfizer); ломустина (алкилирующего агента, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); азацитидина (пиримидинового нуклеозидного аналога цитидина, Vidaza®, Celgene); омацетаксина мепесукцината (сложного эфира цефалотаксина) (ингибитора синтеза белка, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (фермента для истощения аспарагина, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); эрибулина мезилата (ингибитора микротрубочек, антимитотического средства, действие которого основано на связывании с тубулином, Halaven®, Eisai); кабазитаксела (ингибитора микротрубочек, антимитотического средства, действие которого основано на связывании с тубулином, Jevtana®, Sanofi-Aventis); капацетрина (ингибитора тимидилатсинтазы, Xeloda®, Genentech); бендамустина (бифункционального производного мехлоретамина, которое, как полагают, формирует межцепочечные поперечные сшивки в молекуле ДНК, Treanda®, Cephalon/Teva); иксабепилона (полусинтетического аналога эпотилона B, ингибитора микротрубочек, антимитотического средства, действие которого основано на связывании с тубулином, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); неларабина (пролекарства аналога дезоксигуанозина, нуклеозидного антиметаболита, Arranon®, Novartis); клофарабина (пролекарства ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентного ингибитора дезоксицитидина, Clolar®, Sanofi-Aventis) и трифлуридина и типирацила (нуклеозидного аналога на основе тимидина и ингибитора тимидинфосфорилазы, Lonsurf®, Taiho Oncology).

[00503] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Одобренные для применения ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают: бевацизумаб (Avastin®, Genentech/Roche), моноклональное антитело против VEGF; рамуцирумаб (Cyramza®, Eli Lilly), антитело против VEGFR-2; и зив-афлиберцепт, также известный как ловушка VEGF (Zaltrap®;

Regeneron/Sanofi); ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (Stivarga®, Bayer); вандетаниб (Caprelsa®, AstraZeneca); акситиниб (Inlyta®, Pfizer) и ленватиниб (Lenvima®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (Nexavar®, Bayer AG и Onyx); дабрафениб (Tafinlar®, Novartis) и вемурафениб (Zelboraf®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (Mekinist®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (Gleevec®, Novartis); нилотиниб (Tasigna®, Novartis); дазатиниб (Sprycel®, BristolMyersSquibb); бозутиниб (Bosulif®, Pfizer) и понатиниб (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (Iressa®, AstraZeneca); эрлотиниб (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (Tykerb®, Novartis); афатиниб (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, Tagrisso®, AstraZeneca) и бригатиниб (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозанитиб (Cometriq®, Exelexis); и мультикиназные ингибиторы, такие как сунитиниб (Sutent®, Pfizer); пазопаниб (Votrient®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (Xalkori®, Pfizer); церитиниб (Zykadia®, Novartis) и алектиниб (Alecenza®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (Rydapt®, Novartis).

[00504] Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся в разработке и могут применяться согласно настоящему изобретению, включают тивозаниб (Aveo Pharmaecuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); хиауаниб (chiauanib) (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Южная Корея); руксолитиниб (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547632 (Pfizer); форетиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизартиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

[00505] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения отторжения трансплантированного органа или реакции «трансплантат против хозяина», включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из стероида, циклоспорина, FK506, рапамицина, ингибитора сигнального пути hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

[00506] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и ингибитора BTK, причем указанное заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, артрита, системной красной волчанки (СКВ), васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, болезни Стилла, ювенильного артрита, диабета, тяжелой псевдопаралитической миастении, тиреоидита Хашимото, тиреоидита Орда (атрофической формы аутоиммунного тиреоидита), болезни Грейвса, аутоиммунного тиреоидита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, системного склероза, нейроборрелиоза Лайма, синдрома Гийена-Барре, острого диссеминированного энцефаломиелита, болезни Аддисона, синдрома опсоклонус-миоклонус, анкилозирующего спондилеза, антифосфолипидного синдрома, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гастрита, пернициозной анемии, целиакии, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неврита зрительного нерва, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, артериита Такаясу, височного артериита, аутоиммунной гемолитической анемии с синдромом тепловых агглютининов, гранулематоза Вегенера, псориаза, универсальной алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегетативной дистонии, мембранозной гломерулонефропатии, эндометриоза, интерстициального цистита, обыкновенной пузырчатки, буллезной пузырчатки, нейромиотонии, склеродермии, вульводинии, гиперпролиферативного заболевания, отторжения трансплантированных органов или тканей, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД, также известного как ВИЧ), диабета 1 типа, реакции «трансплантат против хозяина», трансплантации, трансфузии, анафилаксии, аллергий (например, аллергий на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, продукты питания, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, пылевых клещей или каликс таракана), гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита и атопического дерматита, астмы, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриоаденита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита,

эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Геноха-Шенлейна, гепатита, гнойного гидраденита, IgA-нефропатии, интерстициальной болезни легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остеита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита, В-клеточного пролиферативного расстройства, например, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы (также известной как плазмоклеточная миелома), неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, плазмоцитомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, крупноклеточной В-клеточной лимфомы средостения (тимуса), внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта или лимфоматоидного гранулематоза, рака молочной железы, рака предстательной железы или тучноклеточного рака (например, мастоцитомы, тучноклеточного лейкоза, тучноклеточной саркомы, системного мастоцитоза), рака костей, колоректального рака, рака поджелудочной железы, заболеваний костей и суставов, включая, без ограничения, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезни Бехчета, синдрома Шегрена, системного склероза, остеопороза, рака костей, костных метастазов, тромбоэмболического нарушения (например, инфаркта миокарда, стенокардии, реокклюзии после ангиопластики, рестеноза после ангиопластики, реокклюзии после аортокоронарного шунтирования, рестеноза после аортокоронарного шунтирования, инсульта, транзиторной ишемии, окклюзионного поражения периферических артерий, легочной эмболии, тромбоза глубоких вен), воспалительного заболевания органов таза, уретрита, солнечного ожога кожи, синусита, пневмонита, энцефалита, менингита, миокардита, нефрита, остеомиелита, миозита, гепатита, гастрита, энтерита, дерматита, гингивита, аппендицита, панкреатита,

холецистита, агаммаглобулинемии, псориаза, аллергии, болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника, язвенного колита, болезни Шегрена, отторжения трансплантата ткани, сверхострого отторжения трансплантированных органов, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), аутоиммунной полигландулярной болезни (также известной как аутоимунный полигландулярный синдром), аутоиммунной алопеции, пернициозной анемии, гломерулонефрита, дерматомиозита, рассеянного склероза, склеродермии, васкулита, аутоиммунных гемолитических и тромбоцитопенических состояний, синдрома Гудпасчера, атеросклероза, болезни Аддисона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, диабета, септического шока, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, псориатического артрита, ювенильного артрита, остеоартрита, хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, макроглобулинемии Вальденстрема, тяжелой псевдопаралитической миастении, тиреоидита Хашимото, атопического дерматита, дегенеративного заболевания суставов, витилиго, аутоиммунного гипопитуитаризма, синдрома Гийена-Барре, болезни Бехчета, склеродермии, грибовидного микоза, острых воспалительных реакций (таких как острый респираторный дистресс-синдром и повреждение вследствие ишемии/реперфузии) и болезни Грейвса.

[00507] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** и ингибитора PI3K, причем указанное заболевание выбрано из рака, нейродегенеративного расстройства, ангиогенного расстройства, вирусного заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного расстройства, гормонального заболевания, состояний, ассоциированных с трансплантацией органов, иммунодефицитных состояний, деструктивного поражения костей, пролиферативного расстройства, инфекционного заболевания, состояния, ассоциированного с гибелью клеток, тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), заболевания печени, патологических иммунных состояний, сопровождающихся активацией Т-клеток, сердечно-сосудистого нарушения и расстройства ЦНС.

[00508] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевани, включающий введение нуждающемуся в

этом пациенту соединения формулы **I** и ингибитора PI3K, причем указанное заболевание выбрано из доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы или солидной опухоли головного мозга, почки (например, почечно-клеточной карциномы (ПКК)), печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухолей желудочно-кишечного тракта, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, костей или щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы или рака желудочно-кишечного тракта, в частности, рака толстой кишки или колоректальной аденомы, или опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии предстательной железы, новообразования, новообразования эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом (включая, например, неходжкинскую лимфому (НХЛ) и лимфому Ходжкина (также называемую болезнью Ходжкина)), карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, семиномы, меланомы или лейкоза, заболеваний, включающих синдром Каудена, болезнь Лермитта-Дудоса и синдром Баннайана-Зонана, или заболеваний, сопровождающихся аномальной активацией сигнального пути PI3K/PKB, астмы любого типа или генеза, включая как эндогенную (неаллергическую) астму, так и экзогенную (аллергическую) астму, легкую астму, умеренную астму, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму физического напряжения, профессиональную астму и астму, вызываемую бактериальной инфекцией, острого повреждения легких (ОПЛ), респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ)/острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), хронической обструктивной болезни легких или дыхательных путей (ХОБЛ или ХОБДП), включая связанные с ней хронический бронхит или одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей вследствие другой лекарственной терапии, в частности другой ингаляционной лекарственной терапии, бронхита любого типа или генеза, включающего, но не ограничивающегося ими, острый, арахидический, катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит, пневмокониоза (воспалительного, как правило, профессионального заболевания легких, часто сопровождающегося обструкцией дыхательных путей, хронической или

острой, и вызываемого повторным вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, синдрома Леффлера, формы эозинофильной пневмонии, заражения паразитами (в частности, многоклеточными) (включая тропическую эозинофилию), бронхолегочного аспергиллеза, нодозного полиартериита (включая синдром Чарга-Стросса), эозинофильной гранулемы и связанных с эозинофилией нарушений, поражающих дыхательные пути и вызываемых реакцией на лекарственные средства, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, очаговой алопеции, многоформной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезной пузырчатки, красной волчанки, пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита и весеннего конъюнктивита, заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит, и воспалительного заболевания, в развитии которого участвуют аутоиммунные реакции или которое имеет аутоиммунный компонент или этиологию, включая аутоиммунные гематологические нарушения (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную аплазию и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, гранулематоз Вегенера, дерматомиозита, хронического активного гепатита, тяжелой псевдопаралитической миастении, синдрома Стивенса-Джонсона, идиопатического спру, аутоиммунного воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита и болезни Крона), эндокринной офтальмопатии, болезни Грейвса, саркоидоза, альвеолита, хронического гиперчувствительного пневмонита, рассеянного склероза, первичного билиарного цирроза, увеита (переднего и заднего), сухого кератоконъюнктивита и весеннего кератоконъюнктивита, интерстициального фиброза легких, псориатического артрита и гломерулонефрита (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), рестеноза, кардиомегалии, атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и застойной сердечной недостаточности, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона и церебральной ишемии и нейродегенеративного заболевания, вызванного травматическим повреждением, нейротоксическим действием глутамата и гипоксией.

[00509] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K выбран из иделалисиба (Zydelig®, Gilead), алпелисиб (BYL719, Novartis), таселисиб (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилисиб (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлисиб (BAY806946, Bayer); дувелисиб (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland) и TGR1202 (formerly RP5230, TG Therapeutics).

[00510] В соответствии со способом согласно настоящему изобретению соединения и композиции могут быть введены с применением любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести рака, аутоиммунного расстройства, пролиферативного расстройства, воспалительного расстройства, нейродегенеративного или неврологического расстройства, шизофрении, связанного с костями расстройства, заболевания печени или сердечного расстройства. Точное необходимое количество будет варьировать от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно получают в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. В настоящем документе выражение «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице агента, подходящего для нуждающегося в лечении пациента. Однако следует понимать, что суммарные суточные дозы соединений и композиций согласно настоящему изобретению будут определены лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского решения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечат, и степень тяжести этого расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее

предпочтительно человека.

[00511] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутривагинально, внутрибрюшинно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или тому подобное, в зависимости от тяжести инфекции, которую лечат. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозах, составляющих от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

[00512] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00513] Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут применяться, присутствуют вода, раствор Рингера, представленный в Фармакопее США (U.S.P.), и

изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00514] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00515] Для продления эффекта соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлить всасывание соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с малой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения, таким образом, зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченное всасывание вводимой парентерально формы соединения обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляной среде. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количеств соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

[00516] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими впомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, размягчаются в прямой кишке

или полости влагалища с высвобождением активного соединения.

[00517] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или a) наполнителями или веществами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[00518] Твердые композиции аналогичного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать матирующие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент(ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей как лактоза или молочный сахар, а также

высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00519] Активные соединения также могут находиться в форме микрокапсул с одним или более наполнителями, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другими покрытиями, хорошо известными в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как это принято в практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать матирующие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент(ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски.

[00520] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Состав для внутриглазного введения, ушные капли и глазные капли также включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также могут применяться для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00521] В соответствии с одним из вариантов реализации настоящее изобретение

относится к способу ингибирования активности протеинкиназы или обеспечения деградации протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

[00522] В соответствии с другим вариантом реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования или обеспечения деградации активности IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутанта, в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

[00523] Термин «биологический образец» в контексте настоящего описания включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; материал, полученный при биопсии из млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

[00524] Ингибирование и/или деградация протеинкиназы или активности протеинкиназы, выбранной из IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутанта, в биологическом образце могут быть применены для различных целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические исследования.

[00525] Другой вариант реализации согласно настоящему изобретению относится к способу обеспечения деградации протеинкиназы и/или ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

[00526] В соответствии с другой вариант реализации, настоящее изобретение относится к способу обеспечения деградации и/или ингибирования активности одной или более из IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутанта у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению, или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения расстройства, опосредованного одной или более из IRAK-1, IRAK-2, и/или IRAK-4, или их мутанта у нуждающегося в этом пациента,

включающий стадию введения указанному пациенту соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой композиции. Такие расстройства подробно описаны в настоящем документе.

[00527] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения этого состояния, также могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, которое лечат».

[00528] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено для получения преимущества в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, обладающие активностью в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы, и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (Темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZD6244 от

AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин.

[00529] В настоящем документе термин «ингибитор ароматазы» относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогенов, например превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, в частности атаместан, экземестан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в частности аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан представлен на рынке под торговым названием Aromasin™. Форместан представлен на рынке под торговым названием Lentaron™. Фадрозол представлен на рынке под торговым названием Afema™. Анастрозол представлен на рынке под торговым названием Arimidex™. Летрозол представлен на рынке под торговыми названиями Femara™ или Femar™. Аминоглютетимид представлен на рынке под торговым названием Orimeten™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, подходит, в частности, для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00530] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор mTOR, который ингибирует клеточную пролиферацию, ангиогенез и захват глюкозы. В некоторых вариантах реализации ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (Afinitor®, Novartis); темсиролимус (Torisel®, Pfizer) и сиролимус (Rapamune®, Pfizer).

[00531] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах реализации ингибитор ароматазы выбран из экземестана (Aromasin®, Pfizer); анастразола (Arimidex®, AstraZeneca) и летрозола (Femara®, Novartis).

[00532] В настоящем документе термин «антиэстроген» относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым названием Nolvadex™. Гидрохлорид ралоксифена представлен на рынке под торговым названием Evista™. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием Faslodex™.

Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой антиэстроген, является особенно подходящей для применения для лечения эстроген-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00533] В настоящем документе термин «антиандроген» относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается им, бикалутамид (Casodex™). В настоящем документе термин «агонист гонадорелина» включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин доступен для введения под торговым названием Zoladex™.

[00534] В настоящем документе термин «ингибитор топоизомеразы I» включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Camptosar™. Топотекан представлен на рынке под торговым названием Hycamptin™.

[00535] В настоящем документе термин «ингибитор топоизомеразы II» включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный состав, такой как Caelyx™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым названием Etopophos™. Тенипозид представлен на рынке под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубицин представлен на рынке под торговым названием Acriblastin™ или Adriamycin™. Эпирубицин представлен на рынке под торговым названием Farmorubicin™. Идарубицин представлен на рынке под торговым названием Zavedos™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым названием Novantron.

[00536] Термин «агент, обладающий активностью в отношении микротрубочек» относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включающим, но не ограничивающимся ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластина сульфат, винкристин или винкристина сульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные.

Паклитаксел представлен на рынке под торговым названием Taxol™. Доцетаксел представлен на рынке под торговой названием Taxotere™. Винбластина сульфат представлен на рынке под торговым названием Vinblastin R.P™. Винкристина сульфат представлен на рынке под торговым названием Farmistin™.

[00537] В настоящем документе термин «алкилирующий агент» включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым названием Cyclostin™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым названием Holoxan™.

[00538] Термин «ингибиторы гистондеацетилазы» или «ингибиторы HDAC» относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются перечисленным, субероиланилидгидроксамовую кислоту (SAHA).

[00539] Термин «противоопухолевый антиметаболит» включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как как пеметрексед. Капецитабин представлен на рынке под торговым названием Xeloda™. Гемцитабин представлен на рынке под торговым названием Gemzar™.

[00540] В настоящем документе термин «соединение платины» включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Carboplat™. Оксалиплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Элоксатин™.

[00541] Термин «ингибитор Bcl-2» в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь ими, ABT-199, ABT-731, ABT-737, апогоссипол, ингибиторы pan-Bcl-2 Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799) , NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Университет

Мичигана) и венетоклакс. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой лекарственное средство в виде малой молекулы. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00542] В настоящем документе термин «соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы; или активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения», включает, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как a) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор ТРФ, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); c) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора I инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в частности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора I ИФР, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора I ИФР или его факторы роста; d) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Trk-рецепторных тирозинкиназ, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства AxI-рецепторных тирозинкиназ; f) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность Ret-рецепторной тирозинкиназы; g) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ c-Kit, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и мутантных

вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и семейства серин/треонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; lsis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая мезилат иматиниба (Gleevec™) или тирфостин, такой как Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; (+)-энантиомер Tyrphostin B44; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин, адамантиловый сложный эфир (4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецепторов EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или лигандами, родственными EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180.; трастузумаб (Herceptin™), цетуксимаб (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6. 4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло [2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование активности рецептора c-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют

активность c-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met или антитела, которые нацелены внеклеточный домен c-Met или связывание с HGF, n) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или нескольких членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или pan-JAK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование киназной активности киназы PI3 (PI3K), включая, но не ограничиваясь ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлизиб, пиктрелисиб, PF- 4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделализиб; и; и q) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты путей белка hedgehog (Hh) или сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эризмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[00543] Соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность протеин- или липидфосфатазы представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаиковая кислота или ее производное.

[00544] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой антагонист фактора роста, такой как антагонист фактора роста тромбоцитов (PDGF), или эпидермального фактора роста (EGF), или его рецептора (EGFR). Одобренные антагонисты PDGF, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают оларатумаб (Lartruvo®; Eli Lilly). Одобренные антагонисты EGFR, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (Erbitux®, Eli Lilly); нецитумумаб (Portrazza®, Eli Lilly), панитумумаб (Vectibix®, Amgen); и осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, Tagrisso®, AstraZeneca).

[00545] В настоящем документе термин «ингибитор PI3K» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении один или более ферментов в семействе фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не ограничиваясь ими, PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, РБИ-05204, GSK-2126458, ZSTK-474,

бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[00546] В настоящем документе термин «ингибитор BTK» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (BTK), включающие, но не ограничиваясь ими, AVL-292 и ибрутиниб.

[00547] В настоящем документе термин «ингибитор SYK» в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00548] Другие примеры соединений, ингибирующих BTK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2008039218 и WO2011090760, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00549] Другие примеры соединений, ингибирующих SYK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2003063794, WO2005007623 и WO2006078846, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00550] Другие примеры соединений, ингибирующих PI3K, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00551] Другие примеры соединений, ингибирующих JAK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 и WO2007070514, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00552] Другие антиангиогенные соединения включают соединения, активность которых опосредована другим механизмом, например, не связанным с ингибированием

протеинкиназы или липидкиназы, например, талидомид (Thalomid™) и TNP-470.

[00553] Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспорамид A, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[00554] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производное.

[00555] Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α-, γ- или δ-токоферол или α-, γ- или δ-токотриенол.

[00556] В настоящем документе термин «ингибитор циклооксигеназы» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как целекоксиб (Celebrex™), рофекоксиб (Vioxx™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[00557] В настоящем документе термин «бисфосфонаты» включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота представлена на рынке под торговым названием Didronel™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bonefos™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Skelid™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Aredia™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Fosamax™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bondranat™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Actonel™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Zometa™. Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

[00558] В настоящем документе термин «ингибитор гепараназы» относится к

соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют деградацию сульфата гепарина. Термин включает, но не ограничивается им, PI-88. В настоящем документе термин «модификатор биологического ответа» относится к лимфокину или интерферонам.

[00559] В настоящем документе термин «ингибитор онкогенных изоформ Ras», таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, «ингибитор фарнезилтрансферазы», такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (Zarnestra™). В настоящем документе термин «ингибитор теломеразы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такой как теломестатин.

[00560] В настоящем документе термин «ингибитор метионинаминопептидазы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

[00561] В настоящем документе термин «ингибитор протеасомы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (Velcade™), карфилзомиб (Kyprolis®, Amgen), иксазомиб (Ninlaro®, Takeda) и MLN 341.

[00562] В настоящем документе термин «ингибитор матриксной металлопротеиназы» (или «ингибитор MMP») включает, но не ограничивается ими, ингибиторы коллагена из класса пептидомиметиков и непептидомиметиков, производные тетрациклина, например, гидроксаматный ингибитор из класса пептидомиметиков батимастат и его аналоги, обладающие биодоступностью при пероральном введении, маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[00563] В настоящем документе термин «соединения, используемые для лечения гематологических злокачественных заболеваний» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения,

нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофурансилцитозин (ara-c) и бисульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность киназы анапластической лимфомы.

[00564] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00565] В настоящем документе термин «ингибиторы HSP90» включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90; участвующие в деградации зависимых от HSP90 белков, нацеленные на них, уменьшающие их количество или ингибирующие их посредством убиквитинин-протеасомного пути. Соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[00566] В настоящем документе термин «антипролиферативные антитела» включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (Герцептин™), трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), антитело PRO64553 (против CD40) и 2C4. Под антителами подразумевают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела, полученные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность.

[00567] Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации со стандартными методами лечения лейкоза, в частности, в комбинации с методами лечения, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с, например, ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими

лекарственными средствами, подходящими для применения для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и PKC412.

[00568] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ara-C, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин A и соединения, раскрытые в патенте США 6555065, включающие, но не ограничивающиеся ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, лактатную соль. В настоящем документе «антагонисты рецептора соматостатина» относятся к соединениям, которые нацелены на, воздействуют на или ингибируют рецептор соматостатина, такие как октреотид и SOM230. «Подходы, основанные на поражении опухолевой клетки» относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин «ионизирующее излучение», упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое имеет место в виде либо электромагнитного излучения (такого как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение предложено для, без ограничения, лучевой терапии и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, в Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

[00569] Также включены вещества, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин «вещества, связывающие EDG» в настоящем документе относится к классу иммуносупрессоров, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин «ингибиторы рибонуклеотидредуктазы» относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включающим, но не

ограничивающимся ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ara-C против ОЛЛ) и/или пентостатином. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

[00570] Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, сукцинат 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазина; Angiostatin™; Endostatin™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела против VEGF или антитела против рецептора VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Макугон (Macugon); ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgGI против VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (Avastin™).

[00571] «Фотодинамическая терапия» в настоящем документе относится к терапии, в которой для лечения или предотвращения раковых заболеваний применяют некоторые химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями как Visudyne™ и порфимер натрия.

[00572] «Ангиостатические стероиды» в настоящем документе относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11α-эпигидрокортизол, кортексолон, 17α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00573] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[00574] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; шРНК или миРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

[00575] Соединения согласно настоящему изобретению также подходят в качестве сопутствующих терапевтических соединений для применения в комбинации с другими

лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхолитические или антигистаминные лекарственные вещества, в частности, при лечении обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как упомянутые ранее в настоящем документе, например, в качестве веществ, повышающих терапевтическую активность таких лекарственных средств или в качестве средства снижения требуемой дозировки или уменьшения потенциальных побочных эффектов таких лекарственных средств. Соединение согласно настоящему изобретению может быть смешано с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции, или его можно вводить отдельно, до, одновременно или после другого лекарственного вещества. Соответственно, настоящее изобретение включает комбинацию соединения согласно настоящему изобретению, описанного выше в настоящем документе, с противовоспалительным, бронхолитическим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, причем указанное соединение согласно настоящему изобретению и указанное лекарственное вещество находятся в одной и той же или разных фармацевтических композициях.

[00576] Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, циклесонид или мометазона фуроат; нестероидные агонисты глюкокортикоидных рецепторов; антагонисты LTB4, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD4, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы ФДЭ4, такие как циломиласт (Ariflo® GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); агонисты A2a; антагонисты A2b и агонисты бета2-адренергических рецепторов, такие как альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, сальметерол, фенотерол, прокатерол и, в частности, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие бронхолитические лекарственные средства включают антихолинергические или антимускариновые соединения, в частности, ипратропия бромид, окситропия бромид, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi) и гликопирролат.

[00577] Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают цетиризина гидрохлорид, ацетаминофен, клемастина фумарат, прометазин, лоратидин, дезлоратидин, дифенгидрамин и фексофенадина гидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин.

[00578] Другие подходящие комбинации соединений согласно настоящему изобретению с противовоспалительными лекарственными средствами представляют собой комбинации с антагонистами рецепторов хемокинов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в частности, антагонистами CCR-5, такими как антагонисты SC-351125, SCH-55700 и SCH-D от Schering-Plough и антагонисты от Takeda, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]метил]тетрагидро-N,N-диметил-2H-пиран-4-аминия хлорид (TAK-770).

[00579] Структура активных соединений, указанных под кодовыми номерами, непатентованными названиями или товарными знаками, может быть найдена актуальном издании стандартного руководства "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

[00580] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено в комбинации известными терапевтическими процессами, например введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в частности для лечения опухолей, которые проявляют плохую чувствительность к радиотерапии.

[00581] Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, при этом возможная комбинированная терапия принимает форму фиксированных комбинаций, или введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений с чередованием или независимо друг от друга, или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение согласно настоящему изобретению можно, помимо или в дополнение, вводить, в частности, для лечения опухолей в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия также возможна, как и

адъювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другими возможными способами лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

[00582] Указанные дополнительные агенты могут быть в в едены отдельно от предложенной композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, в виде части схемы с многократным дозированием. В качестве альтернативы, эти агенты могут представлять собой часть единой лекарственной формы, будучи смешанными с соединением согласно настоящему изобретению в единую композицию. При введении в виде части схемы с многократным дозированием эти два активных агента могут быть в в едены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг относительно друга, обычно в течение пяти часов друг относительно друга.

[00583] В настоящем документе термины «комбинация», «комбинированный» и родственные им термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, комбинация согласно настоящему изобретению может быть введена с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в единой лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая единичная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

[00584] Количество как соединения согласно настоящему изобретению, так и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые можно комбинировать с материалами носителя для получения единой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению должны быть приготовлены таким образом, чтобы доза соединения согласно настоящему изобретению составляла от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00585] В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, этот дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему

изобретению могут действовать синергически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуется при монотерапии, при которой используют только этот терапевтический агент. В таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 1000 мкг/кг массы тела/сутки дополнительного терапевтического агента.

[00586] Количество одного или более других терапевтических агентов, присутствующих в композиции согласно настоящему изобретению, может быть не превышающим количество, которое обычно необходимо вводить в композицию, содержащую указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество одного или более других терапевтических агентов в раскрытых в настоящем документе композициях будет составлять примерно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей указанный агент в качестве единственного терапевтически активного агента. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов вводят в дозе примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90% или примерно 95% от обычно вводимого количества указанного агента. В контексте настоящего описания фраза «обычно вводимое» означает, что указанное количество одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) терапевтического агента предоставляют для введения согласно листку-вкладышу FDA.

[00587] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, используют для преодоления рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после травмы). Однако для пациентов со стентами или другими имплантируемыми устройствами существует риск образования сгустков или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты могут быть предотвращены или смягчены путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства с соединением согласно настоящему изобретению являются еще одним вариантом реализации настоящего изобретения.

Иллюстративные иммуноонкологические агенты

[00588] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой иммуноонкологический агент. В контексте настоящего описания термин «иммуноонкологический агент» относится к агенту, который является эффективным для усиления, стимуляции и/или положительной регуляции иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение иммуноонкологического агента с соединением согласно настоящему изобретению обеспечивает синергический эффект при лечении рака.

[00589] Иммуноонкологической агент может представлять собой, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, или биологический агент, или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, но не ограничиваются ими, вакцины против рака, антитела и цитокины. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

[00590] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (в том числе костимулирующего) рецептора или (ii) антагонист ингибитора (в том числе коингибитора) сигнала на Т-клетках, оба из которых приводят к появлению антигенспецифичных ответов Т-клеток.

[00591] Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул представляют собой члены суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Важным семейством мембранносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает в себя B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембранносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство ФНО-молекул, которые связываются с распознаваемыми членами семейства ФНО-рецепторов, которые включают в себя CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTpR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGETL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR,

EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNFp, TNFR2, TNFa, LTpR, лимфотоксин α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00592] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ИЛ-6, ИЛ-10, ТФР-β, ФРЭС и другие иммуносупрессивные цитокины) или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток для стимулирования иммунного ответа.

[00593] В некоторых вариантах реализации комбинация соединения согласно настоящему изобретению и иммуноонкологического агента может стимулировать Т-клеточные иммунные реакции. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00594] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист ингибиторующих рецепторов на клетках НК или агонист активирующих рецепторов на клетках НК. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист KIR, такой как лирилумаб.

[00595] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, который ингибирует или истощает макрофаги или моноциты, включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты CSF-1R, такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00596] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агонистических агентов, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующих агентов, которые ослабляют передачу сигнала через ингибирующие рецепторы, антагонистов и одного или более агентов, которые системно увеличивают частоту противоопухолевых Т-клеток, агентов, которые преодолевают выраженные иммунносупрессивные пути внутри микроокружения опухоли (например, блокируют связывание с ингибирующим рецептором (например, взаимодействия PD-L1/PD-1),

истощают или ингибируют регуляторные Т-клетки (Tregs) (например, применением моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаб) или путем истощения связанных с микрогранулами антител к CD25 ex vivo), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или восстанавливают/предотвращают энергию Т-клеток или их истощение) и агенты, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в локализациях опухоли.

[00597] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антагонист CTLA-4 представляет собой антитело-антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист CTLA-4 представляет собой YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[00598] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывается с рецептором программируемой смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 представляет собой антитело-антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист PD-1 представляет собой OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент может представлять собой пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, который называется AMP-224.

[00599] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-L1 представляет собой антитело-антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

[00600] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антагонист LAG-3 представляет собой антитело-антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации

антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), или IMP-731, или IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00601] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах реализации агонист CD137 (4-1BB) представляет собой антитело-агонист CD137. В некоторых вариантах реализации антитело к CD137 представляет собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[00602] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах реализации агонист GITR представляет собой антитело-агонист GITR. В некоторых вариантах реализации антитело к GITR представляет собой BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116), или MK-4166 (WO11/028683).

[00603] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист индоламин (2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах реализации антагонист IDO выбран из эпакадостата (INCB024360, Incyte), индоксимода (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation), капманитиба (INC280, Novartis), GDC-0919 (Genentech/Roche), PF-06840003 (Pfizer), BMC:F001287 (Bristol-Myers Squibb), Phy906/KD108 (Phytoceutica), фермента, который разрушает кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics) и NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00604] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах реализации агонист OX40 представляет собой антитело-агонист OX40. В некоторых вариантах реализации антитело к OX40 представляет собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

[00605] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой антитело-антагонист OX40. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO06/029879).

[00606] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах реализации агонист CD40 представляет собой антитело-агонист CD40. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антагонист CD40

представляет собой антитело-антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антитело к CD40 представляет собой лукатумумаб или дацетузумаб.

[00607] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах реализации агонист CD27 представляет собой антитело-агонист CD27. В некоторых вариантах реализации антитело к CD27 представляет собой варлилумаб.

[00608] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

[00609] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

[00610] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. Например, антитела, блокирующие ось ингибирования PD-1 и PD-L1, могут запускать активированные опухолереактивные Т-клетки, а также в клинических исследованиях было продемонстрировано, что они индуцируют устойчивые противоопухолевые ответы в возрастающем числе гистологических разновидностей опухоли, включая некоторые типы опухолей, которые традиционно не считали чувствительными к иммунотерапии. См., например, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. У антитела к PD-1 ниволумаб (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, также известный как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558) был продемонстрирован потенциал для улучшения общей выживаемости у пациентов с почечно-клеточной карциномой (ПКР), у которых возникло прогрессирование заболевания в течение или после перед антиангиогенной терапией.

[00611] В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующее терапевтическое средство специфично индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Разрешенные к медицинскому применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые

можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (Pomalyst®, Celgene); леналидомид (Revlimid®, Celgene); ингенол мебутат (Picato®, LEO Pharma).

[00612] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина выбрана из сипулейцел-Т (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), которая была одобрена для лечения бессимптомного или минимально симптоматического метастатического кастрационно-резистентного (гормонально-рефрактерного) рака предстательной железы, и талимогена лагерпарепвек (Imlygic®, BioVex/Amgen, прежде известный как T-VEC), генномодифицированной онколитической вирусной терапии, одобренной для лечения неоперабельных кожных, подкожных и узловых поражений в меланомах. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из онколитической вирусной терапии, такой как пексастимоген девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ прежде Jennerex Biotherapeutics), тимидинкиназа-(TK-)-дефицитного вируса осповакцины, модифицированного для экспрессии ГМ-КСФ, при гепатоцеллюлярной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареореп (Reolysin®, Oncolytics Biotech), вариант респираторных кишечных «сиротских» вирусов (реовирус), который не реплицируется в клетках, не активированных RAS, при многих раковых заболеваниях, включая колоректальный рак (NCT01622543), рак предстательной железы (NCT01619813), плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542), аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легкого (НМКЛ) (NCT 00861627); энаденотуцирев (NG-348, PsiOxus, прежде известный как ColoAd1), аденовирус, модифицированный для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагментов антител, специфических в отношении белка Т-клеточного рецептора CD3, при раке яичников (NCT02028117), метастатических или распространенных эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи и рак слюнных желез (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/formerly Oncos), аденовирус, модифицированный для экспрессии ГМ-КСФ, при меланоме (NCT03003676) и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы осповакцины, модифицированные для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глукоронидазы или бета-гал/натрий-йодидного симпортера человека (hNIS), соответственно, были изучены при перитонеальном

канцероматозе (NCT01443260), раке фаллопиевой трубы, раке яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус, модифицированный для экспрессии ГМ-КСФ, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

[00613] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из JX-929 (SillaJen/прежде Jennerex Biotherapeutics), вирус осповакцины, лишенный TK- и фактора роста осповакцины, модифицированный для экспрессии цитозиндеаминазы, которая способна преобразовывать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксический препарат 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/прежде Oncos), иммунотерапевтические агенты на основе белков, нацеленные на плохо поддающиеся терапии мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), модифицированный аденовирус, обозначаемый: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics) вирус везикулярного стоматита (VSV), модифицированный для экспрессии гликопротеина (ГП) вируса лимфоцитарного хориоменингита (вирус ЛХМ), который может быть дополнительно модифицирован для экспрессии антигенов, предназначенных для усиления антиген-специфического ответа $CD8^+$ Т-клеток.

[00614] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой Т-клетку, модифицированную для экспрессии химерного антигенного рецептора или CAR. Т-клетки, модифицированные для экспрессии такого химерного антигенного рецептора, называются CAR-Т-клетки.

[00615] CAR сконструируваны так, что состоят из связывающих доменов, которые могут быть получены из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, специфичных к антигенам клеточной мембраны, слитых с эндодоменами, которые представляют собой функциональный конец рецептора Т-клетки (ТКР), такие как CD3-дзета сигнальный домен от ТКР, который способен генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. При связывании с антигеном данные CAR встраиваются в эндогенные сигнальные пути в клетке-эффекторе и генерируют активационные сигналы, подобные тем, которые инициированы комплексом ТКР.

[00616] Например, в некоторых вариантах реализации CAR-Т-клетка представляет собой одну из тех, что описаны в патенте США 8906682 (июнь; полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки), который описывает CAR-Т-клетки, модифицированные для содержания внеклеточного домена, имеющего антиген-

связывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитого с внутриклеточным сигнальным доменом цепи зета-комплекса антигенового рецептора Т-клетки (таким как CD3-зета). При экспрессии в Т-клетке CAR способен перенаправлять распознавание антигена на основании специфичности к связыванию антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. На данный момент проводится более 200 клинических исследований с применением CAR-T в широком ряде показаний. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[00617] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой активатор ретиноевого орфанного рецептора γ (RORγt). RORγt представляет собой фактор транскрипции с ключевой ролью в дифференциации и поддержании эффекторных субпопуляций типа 17 Т-клеток CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17), а также дифференциации естественных субпопуляций иммунных клеток, выделяющих ИЛ-17, таких как клетки НК. В некоторых вариантах реализации активатор RORγt представляет собой LYC-55716 (Лицера), который на текущий момент проходит оценку в клинических исследованиях при лечении солидных опухолей (NCT02929862).

[00618] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой агонист или активатор толл-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Динавакс). SD-101 представляет собой иммуностимулирующий CpG, который исследуют при В-клеточной, фолликулярной и других лимфомах (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который исследуют при плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02124850) и раке яичников (NCT02431559).

[00619] Другие иммуноонкологические агенты, которые можно применять в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), анти-CD137 моноклональное антитело; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), анти-CD27 моноклональное антитело; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), анти-OX40 моноклональное антитело; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), анти-KIR моноклональное антитело; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) анти-NKG2A моноклональное антитело; и экаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), анти-MMP9 антитело; MK-4166 (Merck & Co.), анти-GITR моноклональное антитело.

[00620] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент выбран из элотузумаб, мифамуртид, агониста или активатора толл-подобного рецептора и активатора RORγt.

[00621] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующее терапевтическое средство представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 15 (рчИЛ-15). рчИЛ-15 был исследован в клинической практике в качестве терапии при меланоме и почечно-клеточной карциноме (NCT01021059 и NCT01369888), и лейкозах (NCT02689453). В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (рчИЛ-12). В некоторых вариантах реализации иммунотерапевтическое средство на основе ИЛ-15 представляет собой гетеродимерный ИЛ-15 (гетИЛ-15, Novartis/Admune), сливной комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного ИЛ-15 в комплексе с растворимой связывающей белок ИЛ-15 альфа-цепью рецептора ИЛ-15 (IL15:sIL-15RA), который был изучен в клинических исследованиях фазы I при меланоме, почечно-клеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах реализации рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (рчИЛ-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

[00622] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из тех, которые описаны в Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy **2015**, Vol. 14, pages 603-622, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из примеров, описанных в таблице 1 в Jerry L. Adams ET. AL. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой малую молекулу, нацеленную на иммуноонкологическую мишень, выбранную из тех, которые приведены в таблице 2 в Jerry L. Adams ET. AL. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой низкомолекулярный агент, выбранный из тех, которые приведены в таблице 2 в Jerry L. Adams ET. AL.

[00623] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из низкомолекулярных иммуноонкологических агентов, описанных в Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, Vol. 28, pages 319-329, полное содержание которой включено в настоящее описание

посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, нацеленный на пути согласно описанию в Peter L. Toogood.

[00624] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из тех, которые описаны в Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®). В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к CD19/CD3. В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к EGFR/CD3. В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, которые выделяют цитокины, индуцирующие повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на клетках-свидетелях. В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, что приводит к индуцированию лизиса клеткок-свидетелей. В некоторых вариантах реализации клетки-свидетели находятся в солидных опухолях. В некоторых вариантах реализации лизируемые клетки-свидетели находятся в близости от BiTE®-активированных Т-клеток. В некоторых вариантах реализации клетки-свидетели содержат опухоль-ассоциированный антиген (OAA) – негативные раковые клетки. В некоторых вариантах реализации клетки-свидетели содержат EGFR-негативные раковые клетки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой инфильтрующие опухоль Т-клетки, выращенные ex-vivo. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструкцию на основе биспецифичного антитела или химерные антигенные рецепторы (CAR), которые напрямую связывают Т-клетки с опухоль-ассоциированными поверхностными антигенами (OAA).

Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек

[00625] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек согласно настоящему описанию.

[00626] Термин «ингибитор контрольных точек» в контексте настоящего описания относится к агентам, пригодным для предотвращения «ухода» раковых клеток от иммунной системы пациента. Один из основных механизмов дестабилизации иммунной системы против опухоли известен как «Т-клеточное истощение», которое происходит вследствие хронического воздействия антигенов, что приводит к положительной регуляции ингибирующих рецепторов. Данные ингибирующие рецепторы служат контрольными точками иммунного ответа для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

[00627] PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4, B- и Т-лимфоцитарный аттенюатор (BTLA; CD272), белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют как молекулярные «привратники», которые разрешают внеклеточной информации диктовать, следует ли проходить далее прогрессии клеточного цикла и иным внутриклеточным процессам передачи сигнала.

[00628] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-1. PD-1 связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клетки (PD-1), чтобы предотвратить связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом, преодолевая способность опухолей подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

[00629] В одном аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой биологическое терапевтическое средство или малую молекулу. В другом аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок или их комбинацию. В дополнительном аспекте ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В дополнительном аспекте ингибитор контрольных точек

взаимодействует с лигандом белка контрольной точки, выбранным из CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В одном аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой иммуностимулирующий агент, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцину или их комбинацию. В дополнительном аспекте интерлейкин представляет собой ИЛ-7 или ИЛ-15. В конкретном аспекте интерлейкин представляет собой гликозилированный ИЛ-7. В дополнительном аспекте указанная вакцина представляет собой вакцину дендритных клеток (DC).

[00630] Ингибиторы контрольных точек включают любой агент, который статистически значимым образом блокирует или ингибирует ингибиторные пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать в себя низкомолекулярные ингибиторы или могут включать в себя антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются и блокируют или ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек, или антитела, которые связываются и блокируют или ингибируют лиганды рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные молекулы контрольных точек, которые могут быть специфичными для блокирования или ингибирования включают в себя, но не ограничиваются ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит семейству молекул CD2 и экспрессируется на всех НК, γδ и Т-клетках памяти $CD8^+$ (αβ)), CD160 (также называемые BY55), CGEN-15049, CHK 1 и CHK2 киназы, A2aR и различные лиганды семейства B-7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются ими, B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антиген-связывающие фрагменты, иные связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются и блокируют или ингибируют активность одного или более CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают тремелимумаб (антитело, блокирующее CTLA-4), анти-OX40, моноклональное антитело к PD-Ll (анти-B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (анти-PDl антитело), CT-011 (анти-PDl антитело), моноклональное антитело к BY55, AMP224 анти -PDLl антитело), BMS- 936559 (анти-PDLl антитело), MPLDL3280A (анти-PDLl антитело), MSB0010718C (анти-PDLl антитело) и ипилимумаб (анти-CTLA-4

ингибитор контрольных точек). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, PD-Ll, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

[00631] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 и антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ниволумаб (Opdivo®), ипилимумаб (Yervoy®) и пембролизумаб (Keytruda®). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из ниволумаб (анти-PD-1 антитело, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb), пембролизумаб (анти-PD-1 антитело, Keytruda®, Merck), ипилимумаб (анти-CTLA-4 антитело, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb), durvalumab (анти-PD-L1 антитело, Imfinzi®, AstraZeneca) и атезолизумаб (анти-PD-L1 антитело, Tecentriq®, Genentech).

[00632] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ламбролизумаб (MK-3475), ниволумаб (BMS-936558), пидилизумаб (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаб, лирлумаб, IPH2101, пембролизумаб (Keytruda®) и тремелимумаб.

[00633] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой REGN2810 (Regeneron), анти-PD-1 антитело, испытанное у пациентов с базально-клеточной карциномой (NCT03132636), НМКЛ (NCT03088540), кожной плоскоклеточной карциномой (NCT02760498), лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, в клинических исследованиях при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и множественной миеломе; авелумаб (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), также известный как MSB0010718C), полностью человеческое IgG1 анти-PD-L1 антитело, в клинических исследованиях при немелкоклеточном раке легкого, карциноме Меркеля, мезотелиоме, солидных опухолях, раке почки, раке яичников, раке мочевого пузыря, раке головы и шеи и раке желудка; или PDR001 (Novartis), ингибирующее антитело, которое связывается с PD-1, в клинических исследованиях при немелкоклеточном раке легкого, меланоме, тройном негативном раке груди и распространенных или метастатических солидных опухолях. Тремелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против CTLA-4, которое было испытано в клинических исследованиях в ряде показаний, включая: мезотелиома, колоректальный рак,

рак почки, рак груди, рак легкого и немелкоклеточной рак легкого, аденокарцинома протоков поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, герминогенный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярная карцинома, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, В-крупноклеточная лимфома, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, рак уротелия, рак фаллопиевой трубы, множественная миелома, рак мочевого пузыря, саркома мягких тканей и меланома. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой анти-CTLA4 антитело, которое исследуют в клинических исследованиях фазы I при распространенных солидных опухолях (NCT02694822).

[00634] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при солидных опухолях (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при солидных опухолях (NCT03099109). MBG453 (Novartis) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при злокачественных образованиях поздней стадии (NCT02608268).

[00635] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM, или TIGIT, иммунный рецептор на некоторых Т-клетках и клетках НК. Ингибиторы TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), анти-TIGIT моноклональное антитело (NCT02913313), OMP-313M32 (Oncomed) и анти - TIGIT моноклональное антитело (NCT03119428).

[00636] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016, и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), анти-LAG-3 антитело, исследуют при глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), представляет собой также анти-LAG-3 антитело, и исследуют при злокачественных образованиях (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) представляет собой LAG-3-Ig слитый белок,

который исследуют при меланоме (NCT02676869), аденокарциноме (NCT02614833) и метастатическом раке груди (NCT00349934).

[00637] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, которые исследуют в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), антитело-агонист OX40, при метастатическом раке почки (NCT03092856) и распространенных раковых заболеваниях и неоплазиях (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), антитело-агонист OX40, рак в исследованиях фазы I (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), антитело-агонист OX40, при распространенных солидных опухолях (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, антитело-агонист OX40 (Medimmune/AstraZeneca), у пациентов с колоректальным раком (NCT02559024), раком груди (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705) и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) антитело-агонист OX40, при распространенных раковых заболеваниях (NCT02737475).

[00638] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также именуемые 4-1BB). Агонисты CD137, которые исследуют в клинических исследованиях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer) антитело-агонист CD137, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (NCT02951156) и при распространенных раковых заболеваниях и неоплазиях (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), антитело-агонист CD137, при меланоме и раке кожи (NCT02652455), и глиобластоме, и глиосаркоме (NCT02658981).

[00639] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые исследуют в клинических исследованиях, включают варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics) антитело-агонист CD27, при плоскоклеточном раке головы и шеи, карциноме яичников, колоректальном раке, почечно-клеточном раке и глиобластоме (NCT02335918), лимфоме (NCT01460134), и глиоме, и астроцитоме (NCT02924038).

[00640] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты рецептора глюкокортикоид-индукцированного фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые исследуют в клинических исследованиях,

включают TRX518 (Leap Therapeutics), антитело-агонист GITR, при злокачественной меланоме и иных злокачественных солидных опухолях (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), антитело-агонист GITR, при солидных опухолях и лимфоме (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), антитело-агонист GITR при распространенных раковых заболеваниях (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), антитело-агонист GITR, при солидных опухолях (NCT02132754) и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическую гексамерную молекулу GITR-лиганд с доменом человеческого IgG1 Fc при распространенных солидных опухолях (NCT02583165).

[00641] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS, также известный как CD278). Агонисты ICOS, которые исследуют в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), антитело-агонист ICOS, при лимфоме (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), антитело-агонист ICOS, в фазе I (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), антитело-агонист ICOS, в фазе I (NCT02904226).

[00642] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые исследуют в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), анти-KIR антитело, при лейкозах (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломе (NCT02252263), и лимфоме (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) при миеломе (NCT01222286 и NCT01217203); и IPH4102 (Innate Pharma), анти-KIR антитело, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического хвоста (KIR3DL2), при лимфоме (NCT02593045).

[00643] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47 взаимодействия между CD47 и сигнально-регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые исследуют в клинических исследованиях, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), антагонистический вариант (SIRPa), который связывается с CD47 и предотвращает передачу CD47/SIRPa-опосредованного сигнала, в фазе I (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный слитый белок, созданный путем сшивания N-концевого CD47-связывающего домена SIRPa с Fc-доменом человеческого IgG1, действует путем

связывания человеческого CD47 и предотвращения доставки его сигнала “не есть” к макрофагам, испытывают в клинических исследованиях фазы I (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), анти-CD47 антитело, при лейкозах (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.) при колоректальных неоплазиях и солидных опухолях (NCT02953782), остром миелоидном лейкозе (NCT02678338) и лимфоме (NCT02953509).

[00644] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые испытывают в клинических исследованиях, включают MEDI9447 (Medimmune), анти-CD73 антитело, при солидных опухолях (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), анти-CD73 антитело, при солидных опухолях (NCT02754141).

[00645] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известный как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые испытывают в клинических исследованиях, включают MK-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, при лимфоме (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, в фазе I (NCT02675439 и NCT03172936).

[00646] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые исследуют в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), низкомолекулярный ингибитор CSF1R, при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, метастатических и распространенных раковых заболеваниях (NCT02777710) и меланоме, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточном раке головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST) и раке яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), анти-CSF-1R антитело, при раке поджелудочной железы (NCT03153410), меланоме (NCT03101254) и солидных опухолях (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илоксил]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), доступный в пероральной форме ингибитор CSF1R, при распространенных солидных опухолях (NCT02829723).

[00647] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A,

которые проходят клинические испытания, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, ингибитор, действующий в отношении новообразований в голове и шее (NCT02643550) и хронического лимфоцитарного лейкоза (NCT02557516).

[00648] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

ПРИМЕРЫ

[00649] **Сокращения**

Ac: ацетил

AcOH: уксусная кислота

ACN: ацетонитрил

Ad: адамантил

AIBN: 2,2'-азобисизобутиронитрил

Безводн.: безводный

Водн.: водный

B_2Pin_2: бис(пинаколато)диборон - 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)

BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BH_3: боран

Bn: бензил

Boc: *трет*-бутоксикарбонил

Boc_2O: ди-трет-бутилдикарбонат

BPO: бензоилпероксид

^nBuOH: н-бутанол

CDI: карбонилдиимидазол

COD: циклооктадиен

d: дни

DABCO: 1,4-диазобицикло[2,2.2]октан

DAST: диэтиламиносера трифторид

dba: дибензилиденацетон

DBU: 1,8-диазобицикло[5,4.0]ундец-7-ен

ДХЭ: 1,2-дихлорэтан

ДХМ: дихлорметан

ДЭА: диэтиламин

DHP: дигидропиран

DIBAL-H: диизобутилалюминий гидрид

DIPA: диизопропиламин

DIPEA или DIЭА: N,N-диизопропилэтиламин

DMA: N,N-диметилацетамид

DME: 1,2-диметоксиэтан

DMAP: 4-диметиламинопиридин

ДМФА: N,N-диметилформамид

DMP: периодинан Десса-Мартина

ДМСО: диметилсульфоксид

DPPA: дифенилфосфорил азид

dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDC или EDCI: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид

ЭИ: энантиомерный избыток

ИЭР: ионизация электрораспылением

ЭА: этилацетат

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

FA: муравьиная кислота

ч или часов: часы

HATU: N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат

HCl: соляная кислота

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

HOAc: уксусная кислота

IBX: 2-иодоксибензойную кислоту

IPA: изопропиловый спирт

KHMDS: калий гексаметилдисилазид

K_2CO_3: карбонат калия

LAH: алюмогидрид лития

LDA: литий диизопропиламид

m-CPBA: мета-хлорпербензойная кислота

M: молярный

MeCN: ацетонитрил

MeOH: метанол

Me_2S: диметилсульфид

MeONa: метилат натрия

MeI: иодметан

мин: минуты

мл: миллилитры

мМ: миллимолярный

ммоль: миллимоли

МПа: мегапаскали

MOMCl: метилхлорметиловый эфир

MsCl: метансульфонилхлорид

MTBE: метил-тр*ет*-бутиловый эфир

nBмклі: н-бутиллитий

$NaNO_2$: нитрит натрия

NaOH: гидроксид натрия

Na_2SO_4: сульфат натрия

NBS: N-бромсукцинимид

NCS: N-хлорсукцинимид

NFSI: N-фторбензолсульфонимид

NMO: N-метилморфолина N-оксид

NMP: N-метилпирролидин

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

°C: градусы Цельсия

Pd/C: палладий на угле

$Pd(OAc)_2$: ацетат палладия

PBS: фосфатно-солевой буферный раствор

ПЭ: петролейный эфир

$POCl_3$: оксихлорид фосфора

PPh_3: трифенилфосфин

PyBOP: (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат

Rel: относительный

К.Т. или к.т.: комнатная температура

нас.: насыщенное

SEMCl: хлорметил-2-триметилсилилэтиловый эфир

SFC: сверхкритическая флюидная хроматография

$SOCl_2$: оксид-дихлорид серы

tBuOK: *трет*-бутоксид калия

TBAB: тетрабутилбромид аммония

TBAI: тетрабутиламмоний иодид

ТЭА: триэтиламин

Tf: трифторметансульфонат

ТФУА, TFMSA или Tf_2O: ангидрид трифторметансульфоновой кислоты

ТФУ: трифторуксусная кислота

TIPS: триизопропилсилил

ТГФ: тетрагидрофуран

THP: тетрагидропиран

ТСХ: тонкослойная хроматография

TMEDA: тетраметилэтилендиамин

pTSA: пара-толуолсульфоновая кислота

масс.: по массе

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

[00650] Общие способы синтеза

[00651] Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения,

и их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение. Температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпривания проводят при пониженном давлении, предпочтительно примерно от 15 мм Hg до 100 мм Hg (=20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждена стандартными аналитическими методами, например посредством микроанализа, и спектроскопическими характеристиками, например МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются обычными для данной области техники.

[00652] Все исходные вещества, строительные блоки, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, применяемые для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, либо являются доступными в продаже, либо могут быть получены методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области техники, представленными в следующих примерах.

[00653] Все реакции проводят в атмосфере азота или аргона, если не указано иное.

[00654] Протонный ЯМР (^{1}H ЯМР) проводят в дейтерированном растворителе. Для некоторых соединенияй, раскрытых в настоящем описании, один или более сдвигов ^{1}H накладывается на сигналы остатка протонного растворителя; эти сигналы не описаны в приведенной ниже экспериментальной части.

[00655] Таблица 2: Приборы для анализа

ЖХМС	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies, серия 1200, МС: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies, серия 1200, МС: ЖХ/МСД VL
ЯМР	BRUKER AVANCE III/400; частота (МГц) 400,13; ядро: 1H; число переходов: 8
Препаративная	Системы Gilson GX-281: приборы GX-A, GX-B, GX-C, GX-D,

ВЭЖХ	GX-E, GX-F, GX-G и GX-H
ГХМС	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
Аналитическая cSFC	Agilent Technologies 1290 Infinity
Препаративная cSFC	Waters SFC Prep 80

[00656] Получение данных ЖХМС для кислот:

[00657] Данные ЖХМС получали на приборе Agilent серии 1200 ЖХ/МСД или Shimadzu LCMS2020 с ионизацией электрораспылением и четырехосевым МС-детектором [ES+ve для получения MH^+] и Chromolith Flash RP-18e 25*2,0 мм при элюировании с использованием 0,0375 об.% ТФУ в воде (растворитель А) и 0,01875 об.% ТФУ в ацетонитриле (растворитель В). Другие данные ЖХМС получали на приборе Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенном с масс-селективным детектором Agilent 6120. Использовали колонку BEH C18 50*2,1 мм, 1,7 микрон. Скорость потока в колонке составляла 0,55 мл/мин, в качестве подвижной фазы использовали (А) 2 мМ ацетат аммония в 0,1% муравьиной кислоте в воде и (В) 0,1 % муравьиную кислоту в ацетонитриле.

[00658] Получение данных ЖХМС для оснований:

[00659] Данные ЖХМС получали на приборе Agilent серии 1200 ЖХ/МСД или Shimadzu LCMS 2020 с ионизацией электрораспылением и четырехосевым МС-детектором [ES+ve для получения MH^+] и колонками Xbridge C18, 2,1X50 мм с 5 мм покрытием C18 диоксидом кремния или колонками Kinetex EVO C18 2,1X30 мм с 5 мм покрытием C18 диоксидом кремния при элюировании с использованием 0,05 об.% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В).

[00660] Аналитический метод ВЭЖХ:

[00661] Анализ методом ВЭЖХ проводили на колонке X Bridge C18 150*4,6 мм, 5 микрон. Скорость потока в колонке составляла 1,0 мл/мин, в качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1 % аммиака в воде и (В) 0,1 % аммиака в ацетонитриле.

[00662] Аналитический метод препаративной ВЭЖХ:

[00663] Соединение очищали на приборе Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором. Использовали колонку X-BRIDGE C18 (250*19) мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 16,0 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали (A) 0,1% муравьиную кислоту в воде и (B) ацетонитрил. Для оснований использовали (A) 5 мМ бикарбонат аммония и 0,1% NH3 в воде и (B) ацетонитрил или (A) 0,1% гидроксид аммония в воде и (B) ацетонитрил. УФ-спектры снимали при 202 нм и 254 нм.

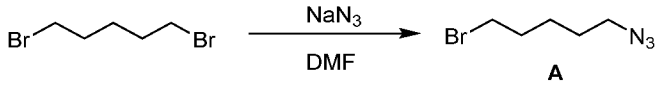
[00664] Метод ЯМР:

[00665] Спектры 1H ЯМР снимали на приборе Bruker Ultra Shield Advance 400 МГц/датчик 5 мм (BBFO). Химические сдвиги выражали в частях на миллион (ppm).

[00666] Как описано в примерах ниже, в некоторых отдельных вариантах реализации соединения получали в соответствии с следующими общими методиками. Очевидно, что несмотря на то, что в указанных способах описан синтез отдельных соединений согласно настоящему изобретению, для получения всех соединений и подклассов и видов каждого из таких соединений, описанных в настоящем документе, могут быть применены следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники.

[00667] **ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ:**

[00668] **1-азидо-5-бромпентан (Промежуточное соединение A)**

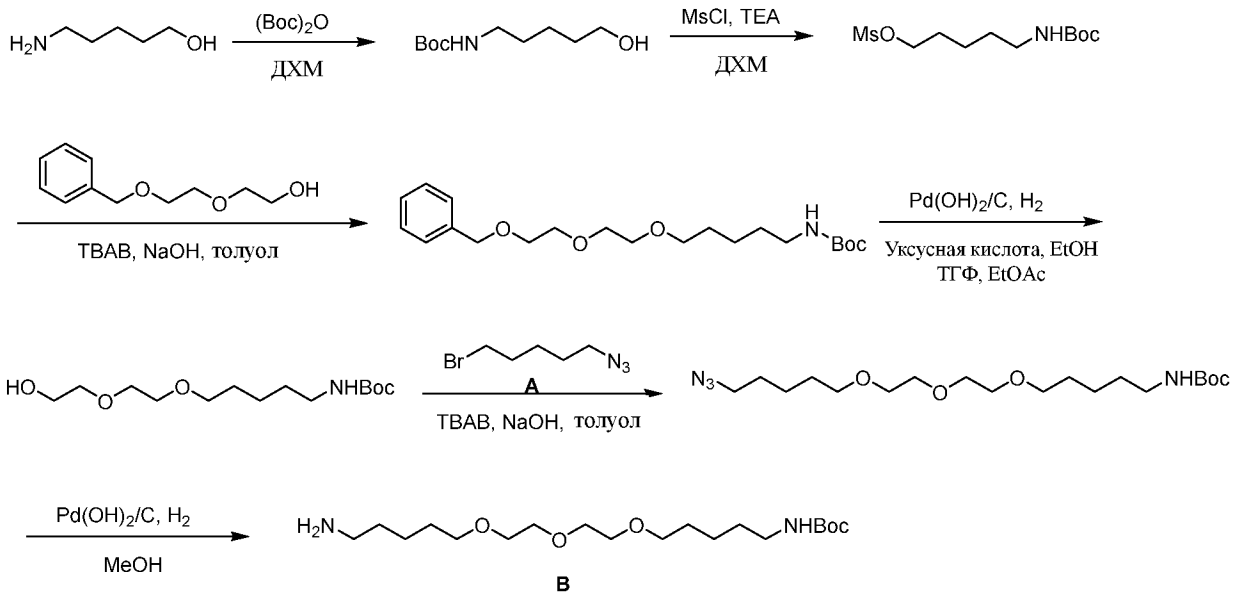


A

[00669] К перемешиваемому раствору азида натрия (2,5 г, 38,5 ммоль) в ДМФА (85 мл) добавляли 1,5-дибромпентан (8,4 г, 36,7 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 1-азидо-5-бромпентан в виде бесцветного масла (5,0 г, 71 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,44 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,32 (t, *J* = 4 Гц, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H).

[00670] ***трет*-бутил-(5-(2-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)этокси)пентил)карбамат**

(Промежуточное соединение B)



[00671] Стадия 1 - *трет*-бутил-(5-гидроксипентил)карбамат

[00672] К перемешиваемому раствору 5-аминопентан-1-ола (10,0 г, 96,9 ммоль) в ДХМ (75 мл) по каплям добавляли Boc-ангидрид (25,4 г, 116,3 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(5-гидроксипентил)карбамат в виде бесцветного масла (16 г, 81 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,56 (bs, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,54-1,53 (m, 6H), 1,51-1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,37 (m, 2H).

[00673] Стадия 2 - 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пентилметансульфонат

[00674] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(5-гидроксипентил)карбамат (6,0 г, 29,5 ммоль) и триэтиламин (13 мл, 88,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (3,7 мл, 44,3 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили

над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пентилметансульфонат в виде твердого вещества белого цвета (7,0 г, 84%). ЖХМС: (ЭР$^+$) m/z $(M+H)^+$

[00675] Стадия 3 - *трет*-бутил-(5-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)пентил)карбамат

[00676] К перемешиваемому раствору 2-(2-(бензилокси)этокси)этан-1-ола (3,3 г, 16,8 ммоль, № CAS 2050-25-1) и 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пентилметансульфоната (7,0 г, 25,2 ммоль) в толуоле (50 мл) и 8 н. водном растворе NaOH (50 мл) добавляли TBAB (каталитическое количество) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25% EtOAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-(5-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (3,5 г, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,36 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,66-3,65 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 6H), 1,50-1,48 (m, 1H).

[00677] Стадия 4 - *трет*-бутил-(5-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пентил)карбамат

[00678] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(5-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)пентил)карбамата (3,5 г, 9,2 ммоль) в этаноле (30 мл), ТГФ (30 мл), этилацетате (30 мл) и уксусной кислоте (2 мл) добавляли 20% $Pd(OH)_2$ (2,5 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере газообразного водорода (давление 20 кг/см^2) в автоклаве при 60 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита с помощью вакуума и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(5-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (2,5 г, 93 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,68 (bs, 1H), 3,77-3,75 (m, 2H), (s, 1H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,14-3,13 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,59-1,55 (m,

2H), 1,45 (s, 9H), 1,42-1,36 (m, 2H).

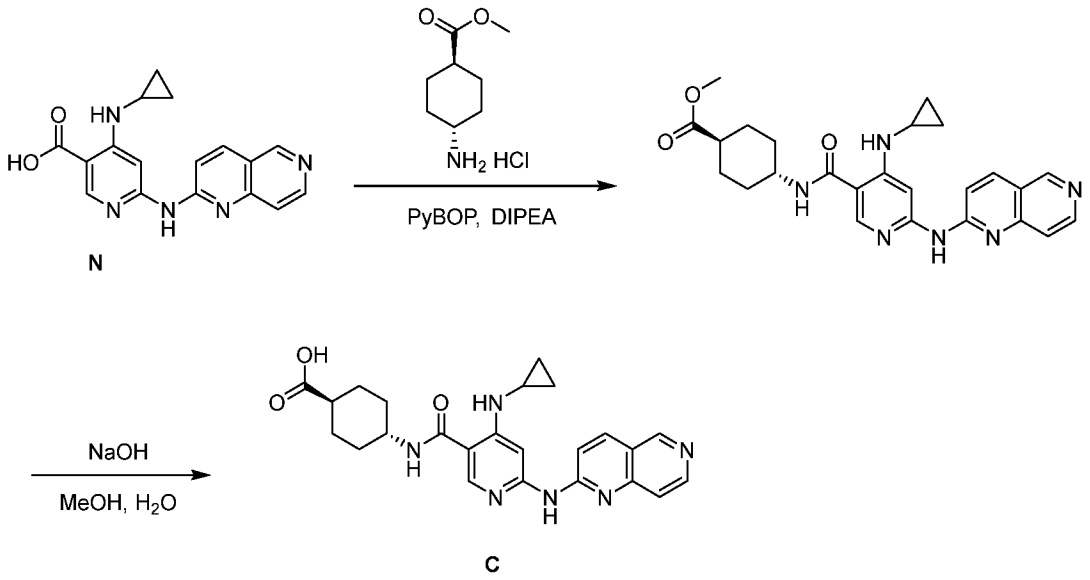
[00679] Стадия 5 - *трет*-бутил-(5-(2-(2-((5-азидопентил)окси)этокси)этокси)пентил)карбамат

[00680] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(5-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пентил)карбамата (1,4 г, 4,8 ммоль) и 1-азидо-5-бромпентана (2,8 г, 14,4 ммоль, промежуточное соединение A) в толуоле (10 мл) и 8 н. водном растворе NaOH (10 мл) добавляли TBAB (каталитическое количество) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(5-(2-(2-((5-азидопентил)окси)этокси)этокси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (0,95 г, 50%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,56 (bs, 1H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,50-3,46 (m, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 7H).

[00681] Стадия 6 - *трет*-бутил-(5-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пентил)карбамат

[00682] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(5-(2-(2-((5-азидопентил)окси)этокси)этокси)пентил)карбамата (0,45 г, 1,12 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 20% $Pd(OH)_2$ (0,45 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 20 кг/см2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(5-(2-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)этокси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (0,35 г, 83 %).

[00683] **(1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота (Промежуточное соединение C)**



N

C

[00684] Стадия 1: Метил-(1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоксилат

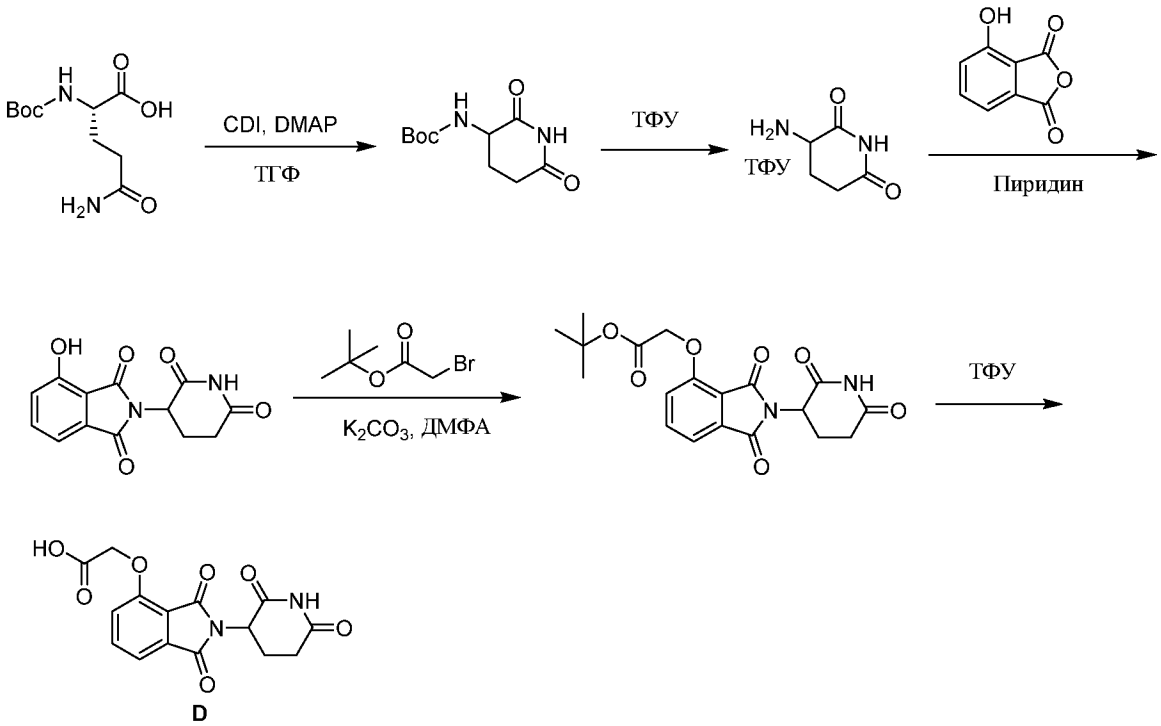
[00685] К перемешиваемому раствору 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотиновой кислоты (1,85 г, 5,76 ммоль, промежуточное соединение N) и метил(1R,4R)-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата гидрохлорида (1,34 г, 6,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (5 мл, 28,8 ммоль) и PyBOP (4,5 г, 8,64 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученный осадок отфильтровывали, и сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (7% MeOH-ДХМ), в результате чего получали метил(1r,4r)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоксилат в виде твердого вещества светло-зеленого цвета (1,3 г, 49%). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 460,54 (M+H)+

[00686] Стадия 2 - (1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота

[00687] К перемешиваемому раствору метил(1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоксилата (1,2 г, 2,6 ммоль) в MeOH (20 мл) по каплям добавляли NaOH (2 г, 50 ммоль) в 20 мл воды при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом, добавляли

воду (10 мл) и значение pH доводили до 6-7 с помощью 10 % раствора лимонной кислоты. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом, в результате чего получали (1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновую кислоту в виде твердого вещества коричневого цвета (0,9 г, 77%). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 446,51 (M+H)+

[00688] **2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусную кислоту (Промежуточное соединение D)**



D

[00689] Стадия 1 - *трет*-бутил-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамат

[00690] К перемешиваемому раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-L-глутамина (6,0 г, 24 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли CDI (4,2 г, 25,9 ммоль) и DMAP (0,012 г, 0,098 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 16 ч. Получившийся в результате реакции осадок фильтровали и промывали с использованием ТГФ (50 мл), и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамат в виде твердого вещества белого цвета (1,8 г, 32%). ЖХМС (ИЭР$^-$) *m/z* 227,2 (M-H)$^-$.

[00691] Стадия 2 - 3-аминопиперидин-2,6-дион (соль ТФУ)

[00692] *трет*-Бутил-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)карбамат (1,8 г, 7,9 ммоль) растворяли в ТФУ (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-аминопиперидин-2,6-дион в форме соли ТФУ в виде твердого вещества коричневого цвета (1,7 г, 96%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 129 (M+H)$^+$.

[00693] Стадия 3 -2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-дион

[00694] К перемешиваемому раствору 4-гидроксиизобензофуран-1,3-диона (1,2 г, 7,3 ммоль) в пиридине (25 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион-соль ТФУ (1,8 г, 7,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-дион в виде твердого вещества желтого цвета (1 г, 50%). ЖХ-МС (ИЭР$^-$) *m/z* 273,2 (M-H)$^+$.

[00695] Стадия 4 - *трет*-бутил-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетат

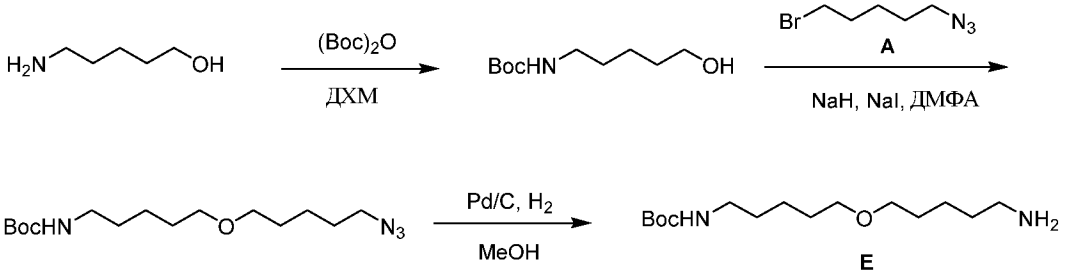
[00696] К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (2,95 г, 10,76 ммоль) и K_2CO_3 (2,22 г, 16,14 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (1,6 мл, 10,16 ммоль) в ДМФА (10 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50% EAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетат в виде твердого вещества белого цвета (3 г, 72%). ЖХ-МС (ИЭР$^-$) *m/z* 387,2 (M-H)$^+$.

[00697] Стадия 5 -2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусная кислота

[00698] *трет*-Бутил-2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-

ил)окси)ацетат (3,0 г, 7,7 ммоль) растворяли в ТФУ (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и растирали с MTBE, в результате чего получали 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусную кислоту в виде твердого вещества белого цвета (2 г, 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ ppm 13,27 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,73-2,57 (m ,2H), 2,07-2,02 (m, 1H). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 333 (M+H)$^+$.

[00699] ***трет*-бутил-(5-((5-аминопентил)окси)пентил)карбамат (Промежуточное соединение E)**



[00700] Стадия 1 - *трет*-бутил-(5-гидроксипентил)карбамат

[00701] К перемешиваемому раствору 5-аминопентан-1-ол (10,0 г, 96,9 ммоль) в ДХМ (75 мл) добавляли Boc-ангидрид (25,4 г, 116,3 ммоль) по каплям при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(5-гидроксипентил)карбамат в виде бесцветного масла (16 г, 81 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,56 (bs, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,54-1,53 (m, 6H), 1,51-1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,37 (m, 2H).

[00702] Стадия 2 - *трет*-бутил-(5-((5-азидопентил)окси)пентил)карбамат

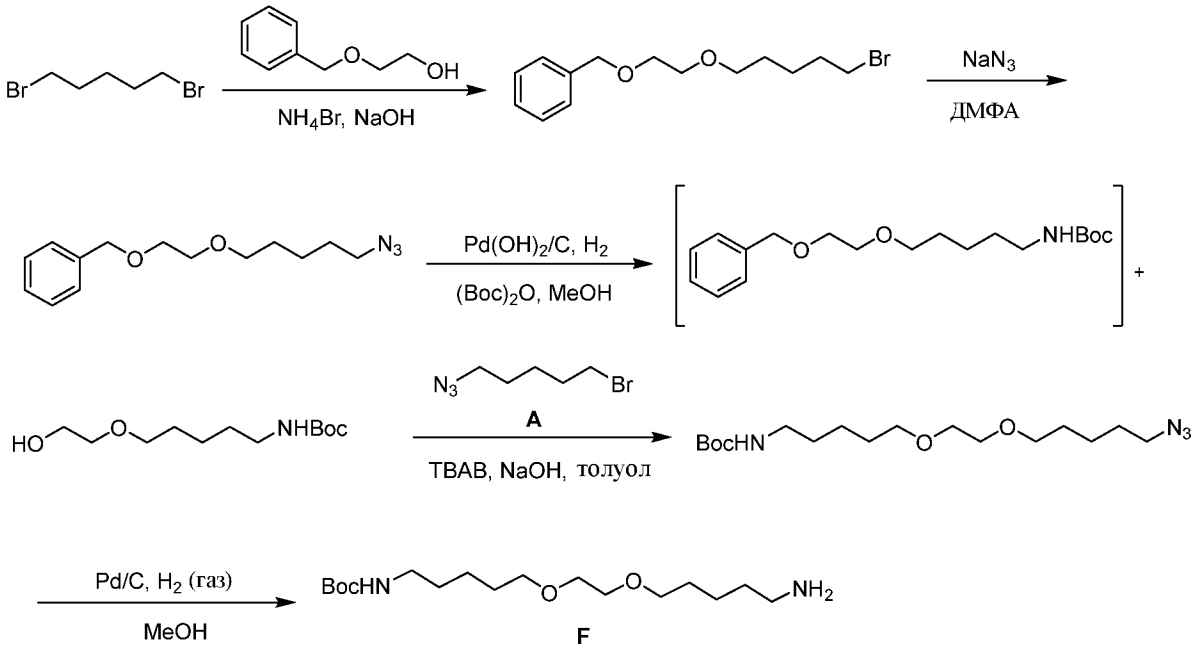
[00703] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(5-гидроксипентил)карбамата (2,5 г, 12,3 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NaI (каталитическое количество) и NaH (0,74 г, 18,4 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. К этой

реакционной смеси по каплям добавляли 1-азидо-5-бромпентан (3,55 г, 18,4 ммоль, промежуточное соединение A) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (6% EAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-(5-((5-азидопентил)окси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (0,85 г, 22%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 315,39 $(M+H)^+$.

[00704] Стадия 3 - *трет*-бутил-(5-((5-аминопентил)окси)пентил)карбамат

[00705] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(5-((5-азидопентил)окси)пентил)карбамата (0,2 г, 0,6 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 10% Pd/C (0,1 г, влажность 50%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 5 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (20 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(5-((5-аминопентил)окси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (0,15 г, 82 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 289,43 $(M+H)^+$.

[00706] ***трет*-бутил-(5-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)пентил)карбамат (Промежуточное соединение F)**



[00707] Стадия 1 - ((2-((5-бромпентил)окси)этокси)метил)бензол

[00708] Раствор 2-(бензилокси)этан-1-ола (1,67 г, 10,96 ммоль), 1,5-дибромпентана (10,0 г, 43,0 ммоль) и бромид аммония (0,5 г) в 8 н. NaOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 25 ч. Затем реакционную смесь переносили в смесь воды со льдом, значение pH доводили до 6-7, и полученную в результате смесь подвергали экстракции с использованием н-гексана (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом, в результате чего получали ((2-((5-бромпентил)окси)этокси)метил)бензол в виде бесцветной жидкости (23 г, 95%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 303 $(M+H)^{+2}$.

[00709] Стадия 2 - ((2-((5-азидопентил)окси)этокси)метил)бензол

[00710] Раствор ((2-((5-бромпентил)окси)этокси)метил)бензола (23,0 г, 76,6 ммоль) и азида натрия (7,47 г, 114,93 ммоль) в ДМФА (125 мл) нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10 % EtOAc-гексан), в результате чего получали ((2-((5-азидопентил)окси)этокси)метил)бензол в виде бесцветной жидкости (10,5 г, 82%).

ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 281,2 $(M+18)^+$.

[00711] Стадия 3 - *трет*-бутил-(5-(2-гидроксиэтокси)пентил)карбамат

[00712] Раствор ((2-((5-азидопентил)окси)этокси)метил)бензола (10,5 г, 39,9 ммоль), 10 % $Pd/(OH)_2$ (влажность 50%) (5 г) и Boc-ангидрида (13,04 г, 59,84 ммоль) в MeOH (100 мл) и уксусной кислоте (1 мл) перемешивали в автоклаве. Реакционную смесь нагревали до 60 °C в атмосфере газообразного водорода (давление 30 кг/см^2) в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт (с трет-бутил-(5-(2-(бензилокси)этокси)пентил)карбаматом в качестве побочного продукта) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-(5-(2-гидроксиэтокси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (1,6 г, 13%).

[00713] Стадия 4 - *трет*-бутил-(5-(2-((5-азидопентил)окси)этокси)пентил)карбамат

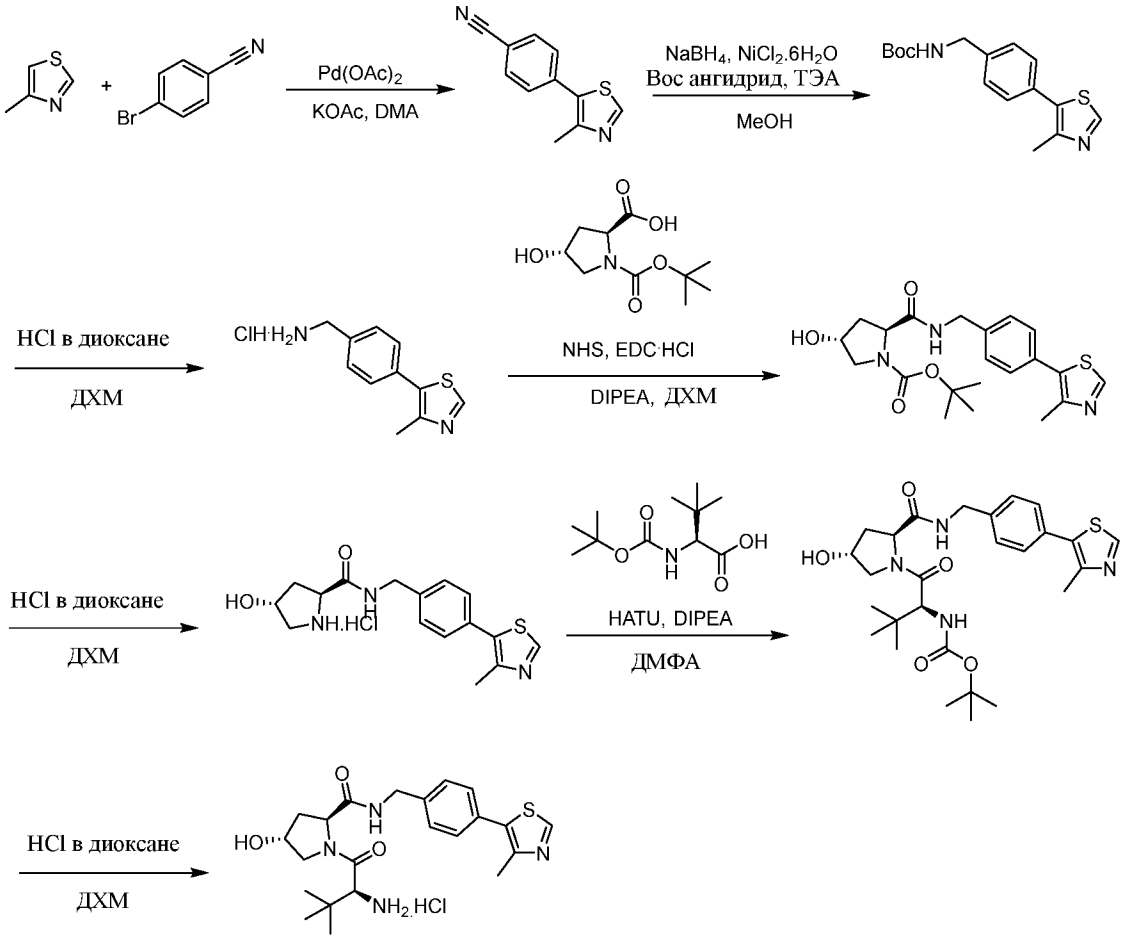
[00714] Раствор *трет*-бутил-(5-(2-гидроксиэтокси)пентил)карбамата (1,6 г, 6,5 ммоль), TBAB (0,3 г, каталитическое количество) и 1-азидо-5-бромпентана (1,85 г, 9,71 ммоль, промежуточное соединение A) растворяли в смеси толуола (30 мл) и 8 н. NaOH (20 мл) и нагревали при 80 °C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25 % EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-(5-(2-((5-азидопентил)окси)этокси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (0,7 г, 30%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 359,3 $(M+H)^+$.

[00715] Стадия 5 - *трет*-бутил-(5-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)пентил)карбамат

[00716] Раствор *трет*-бутил-(5-(2-((5-азидопентил)окси)этокси)пентил)карбамата (0,7 г, 19,9 ммоль) и 10 масс. % Pd/C (влажность 50%) (0,05 г) растворяли в MeOH (10 мл) в автоклаве. Реакционную смесь нагревали до 50 °C в атмосфере газообразного водорода (давление 20 кг/см^2) в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (20 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(5-(2-((5-

аминопентил)окси)этокси)пентил)карбамат в виде бесцветного масла (0,55 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00717] **(2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (Промежуточное соединение G)**



G

[00718] Стадия 1 - 4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрил

[00719] К раствору 4-бромбензонитрила (1,0 г, 5,5 ммоль) и ацетата палладия (0,061 г, 2,75 ммоль) в диметилацетамиде (5 мл) добавляли ацетат калия (1,08 г, 11,0 ммоль) и 4-метилтиазол (1 мл, 11,0 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при 130 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 20

мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc-гексан), в результате чего получали 4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрил в виде твердого вещества желтого цвета (0,6 г, 55%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 200 (M+H)$^+$.

[00720] Стадия 2 - *трет*-бутил-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамат

[00721] К перемешиваемому раствору 4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрила (0,6 г, 3,0 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли $NiCl_2.6H_2O$ (0,07 г, 0,3 ммоль) и BOC-ангидрид (1 мл, 4,5 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 15 минут. После 15 минут $NaBH_4$ (0,8 г, 21,0 ммоль) добавляли порциями в течение 30 минут при 0 °C и дополнительно перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли триэтиламин (0,8 мл, 6,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали с помощью воды (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15% EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,5 г, 55%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 305,2 (M+H)$^+$.

[00722] Стадия 3 - (4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)метанамина гидрохлорид

[00723] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамата (0,5 г, 1,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и растирали с помощью диэтилового эфира, в результате чего получали (4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)метанамина гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,35 г, 89%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 205,2 (M+H)$^+$.

[00724] Стадия 4 - *трет*-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат

[00725] К раствору (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (0,25 г, 1,08 ммоль, № CAS 13726-69-7) в ДХМ (5 мл) добавляли N-гидроксисукцинимид (0,16 г, 1,40 ммоль) и EDC·HCl (0,25 г, 1,30 ммоль) и реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После 3 ч добавляли (4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)метанамина гидрохлорид (0,31 г, 1,30 ммоль) и DIPEA (0,6 мл, 3,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и подвергали экстракции в ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (0,3 г, 66%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 418,8 $(M+H)^+$.

[00726] Стадия 5 - (2S,4R)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид

[00727] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и растирали с помощью диэтилового эфира, в результате чего получали (2S,4R)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,2 г, 79 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 318,0 $(M+H)^+$.

[00728] Стадия 6 - *трет*-бутил-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)-пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат

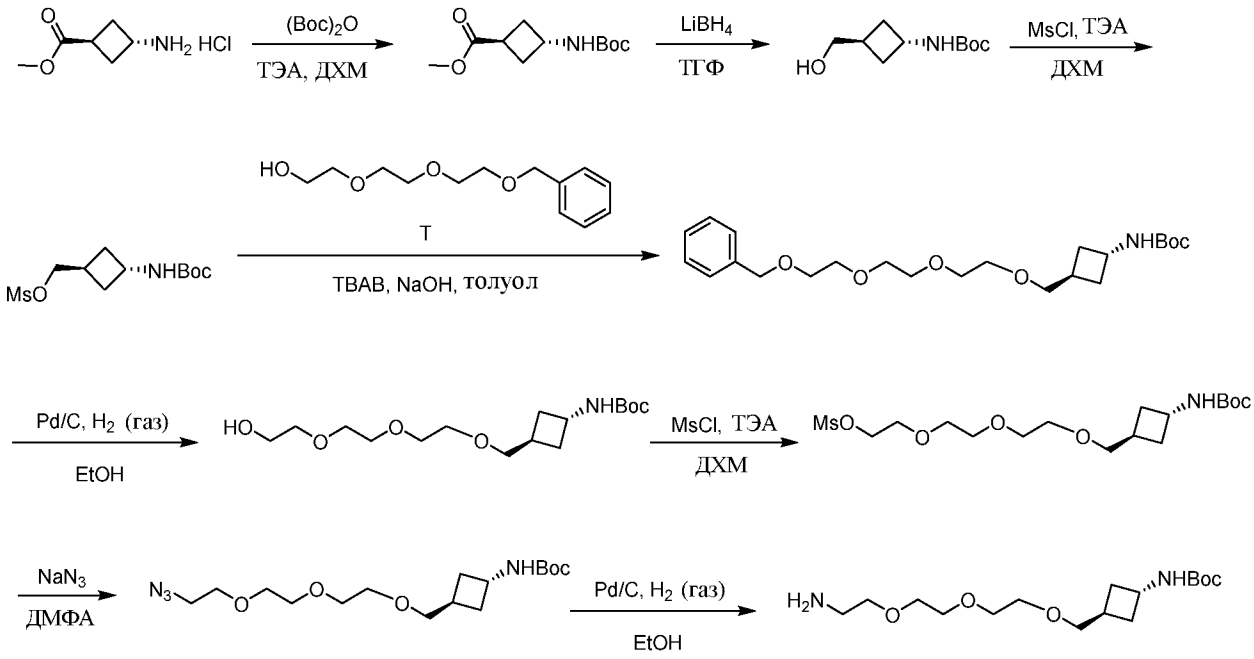
[00729] К раствору (2S,4R)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0,2 г, 0,6 ммоль), (S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (0,13 г, 0,57 ммоль, № CAS 62965-35-9) и DIPEA (0,4 мл, 2,28 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (0,3 г, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-

метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,15 г, 44%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 531,81 $(M+H)^+$.

[00730] Стадия 7 - (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид

[00731] К перемешиваемому раствору трет-бутил-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (0,15 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и твердое вещество растирали с помощью диэтилового эфира, в результате чего получали (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,12 г, 91 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (t, *J* = 6 Гц, 1H), 8,27-8,07 (m, 3H), 7,50-7,31 (m, 4H), 4,55 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 1H), 1,03 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 431,85 $(M+H)^+$.

[00732] ***трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамат (Промежуточное соединение H)**



[00733] Стадия 1 - метил(1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоксилат

[00734] К перемешиваемому раствору метил(1R,3R)-3-аминоциклобутан-1-карбоксилата гидрохлорида (1,0 г, 6,1 ммоль), ТЭА (2 мл, 12 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли Boc-ангидрид (1,7 г, 7,8 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали метил(1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (1,2 г, 72%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,62(s, 3H), 2,96-2,91(m, 1H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[00735] Стадия 2 - *трет*-бутил-((1R,R)-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамат

[00736] К перемешиваемому раствору метил(1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоксилата (1,0 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 3М борогидрид лития (9 мл, 9 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в

разбавленный NaOH и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3 % MeOH-ДХМ), в результате чего получали трет-бутил-((1r3r)-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамат в виде твердого вещества белого цвета (0,8 г, 91%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,77 (bs, 1H), 4,24 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,71(d, J = 6,0 Гц, 3H), 2,39(s, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,67-1,29 (m, 13H).

[00737] Стадия 3 - ((1R, 3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метилметансульфонат

[00738] К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1R,3R)-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (0,8 г, 4,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (1,67 мл, 11,91 ммоль) при 0 °C. Мезилхлорид (0,82 мл, 5,96 ммоль) затем добавляли и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали ((1R, 3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метилметансульфонат в виде твердого вещества желтого цвета (0,9 г, 81%).

[00739] Стадия 4 - трет-бутил-((1R,3R)-3-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклобутил)карбамат

[00740] Раствор 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)этан-1-ола (0,43 г, 1,79 ммоль, промежуточное соединение T), ((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метилметансульфоната (2,9 г, 10,39 ммоль) и TBAB (20 мг) в толуоле:8 н. NaOH (1:1, 16 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (45 % EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-

((1R,3R)-3-(18-фенил-2,5,8,11,14,17-гексаоксаоктадецил)циклобутил)карбамат в виде жидкости светло-желтого цвета (0,7 г, 76%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 441,50 $(M+H)^+$.

[00741] Стадия 5 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамат

[00742] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1r,3r)-3-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклобутил)карбамата (0,7 г, 1,65 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 10 % Pd/C (влажность 50%) (0,7 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамат в виде бесцветной жидкости (0,5 г). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 351,45 $(M+H)^+$.

[00743] Стадия 6 -2-(2-(2-(((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфонат

[00744] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамата (0,5 г, 1,5 ммоль) и триэтиламина (0,7 мл, 4,5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли мезилхлорид (0,15 мл, 1,8 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(2-(2-(((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфонат в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,53 г, 85%).

[00745] Стадия 7 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамат

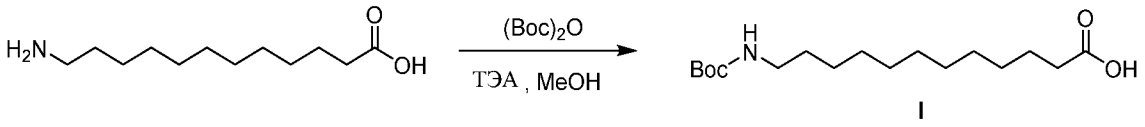
[00746] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфоната (0,53 г, 1,30 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли азид натрия (0,13 г, 1,93 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 5 ч. Затем

реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2 % MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамат в виде жидкости светло-желтого цвета (0,45 г, 82%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 376 (M+18)$^+$.

[00747] Стадия 8 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамат

[00748] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамата (0,45 г, 1,25 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 10 % Pd/C (влажность 50%) (0,45 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил((1r,3r)-3-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклобутил)карбамат в виде бесцветной жидкости (0,35 г). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 334,45 (M+18)$^+$.

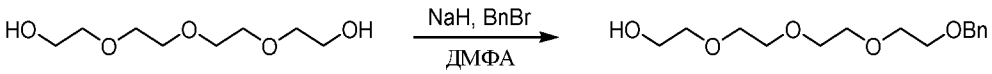
[00749] **12-((трет-бутоксикарбонил)амино)додекановую кислоту (Промежуточное соединение I)**



I

[00750] Смесь 1.2-аминододекановой кислоты (2,0 г, 9,3 ммоль, № CAS 693-57-2), Boc-ангидрида (2,4 мл, 10,2 ммоль) и триэтиламина (1,4 мл, 10,2 ммоль) в метаноле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом и разбавляли этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали 5% лимонной кислотой (100 мл × 2), водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и упаривали, в результате чего получали 12-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)додекановую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (2,5 г, 85%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 314,2 (M-H)$^+$.

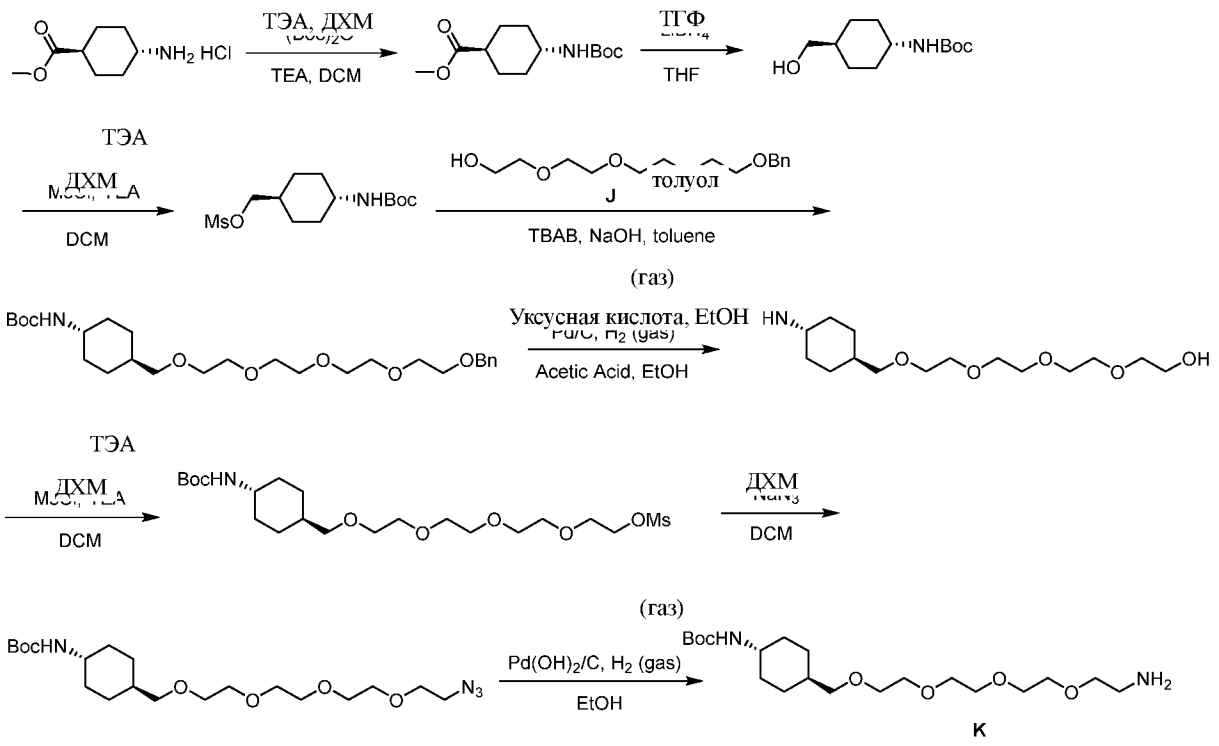
[00751] **1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ол (Промежуточное соединение J)**



J

[00752] К перемешиваемому раствору 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) (20,0 г, 103 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли 60% NaH в парафине (2,06 г, 51,5 ммоль) при 10 °C в бане с ледяной водой и реакционную смесь перемешивали 0,5 ч. К этой реакционной смеси по каплям добавляли бензилбромид (5,9 мл, 51,49 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 10 °C в течение 1,5 ч. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ол в виде масла желтого цвета (15 г, 51%). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 284,35 $(M+H_2O)^+$.

[00753] ***трет*-бутил-((1R,4R)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил) циклогексил)карбамат (Промежуточное соединение K)**



K

[00754] Стадия 1 - метил(1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоксилат

[00755] К перемешиваемому раствору метил(1R,4R)-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата гидрохлорида (6,5 г, 31,0 ммоль) и триэтиламина (6,8 мл, 92,94 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли Boc-ангидрид (8,1 г, 37,18 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали метил(1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (6,6 г, 83 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 258,2 $(M+H)^+$.

[00756] Стадия 2 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)карбамат

[00757] К перемешиваемому раствору метил(1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоксилата (5,5 г, 21,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли 3 M $LiBH_4$ в ТГФ (16 мл, 43 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 75 °C и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в 5% раствор лимонной кислоты. pH реакционной смеси доводили до 8 - 9 с помощью 8 н. раствора NaOH. Полученную смесь затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25% EAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)карбамат в виде твердого вещества белого цвета (1,5 г, 31%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 230,2 $(M+H)^+$.

[00758] Стадия 3 - ((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метилметансульфонат

[00759] К раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)карбамата (1,8 г, 7,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (2,36 г, 23,4 ммоль) и MsCl(0,9 мл, 11,7 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Затем реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и продукт подвергали экстракции в ДХМ (50

мл ×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом, в результате чего получали ((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метилметансульфонат в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (1,8 г, 75%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 308,2 (M+H)$^+$.

[00760] Стадия 4 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(15-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)циклогексил)карбамат

[00761] К раствору 1-фенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ол (1,4 г, 4,9 ммоль, промежуточное соединение J) в толуоле (20 мл) и 8 н. NaOH (20 мл) добавляли каталитическое количество TBAB и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. После 15 минут добавляли ((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метилметансульфонат (1,8 г, 5,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (250 мл ×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (45-50% EtOAC-Гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(15-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)циклогексил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,8 г, 33%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 496,5 (M+H)$^+$.

[00762] Стадия 5 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(13-гидрокси-2,5,8,11-тетраоксатридецил)циклогексил)карбамат

[00763] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(15-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксапентадецил)циклогексил)карбамата (0,8 г, 1,6 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (0,8 г) и уксусную кислоту (0,2 мл) при комнатной температуре с барботированием газообразного водорода через раствор в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(13-гидрокси-2,5,8,11-тетраоксатридецил)циклогексил)карбамат в виде масла коричневого цвета (0,7 г, 64%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 406,4 (M+H)$^+$.

[00764] Стадия 6 1-((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-илметансульфонат

[00765] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(13-гидрокси-2,5,8,11-

тетраоксатридецил)циклогексил)карбамата (0,37 г, 0,91 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,7 ммоль) при 0 °C, затем мезилхлорид (0,11 г, 1,37 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию затем гасили водой (50 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием ДХМ (50 мл ×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом, в результате чего получали 1-((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-илметансульфонат в виде масла желтого цвета (0,37 г; 82%).

[00766] Стадия 7 - *трет*-бутил-((1r,4r)-4-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)циклогексил)карбамат

[00767] К перемешиваемому раствору 1-((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-илметансульфоната (0,36 г, 0,74 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaN_3 (0,072 г, 1,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (250 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (100 мл ×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40% EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-((1r,4r)-4-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)циклогексил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,29 г; 90%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 448,8 $(M+18)^+$.

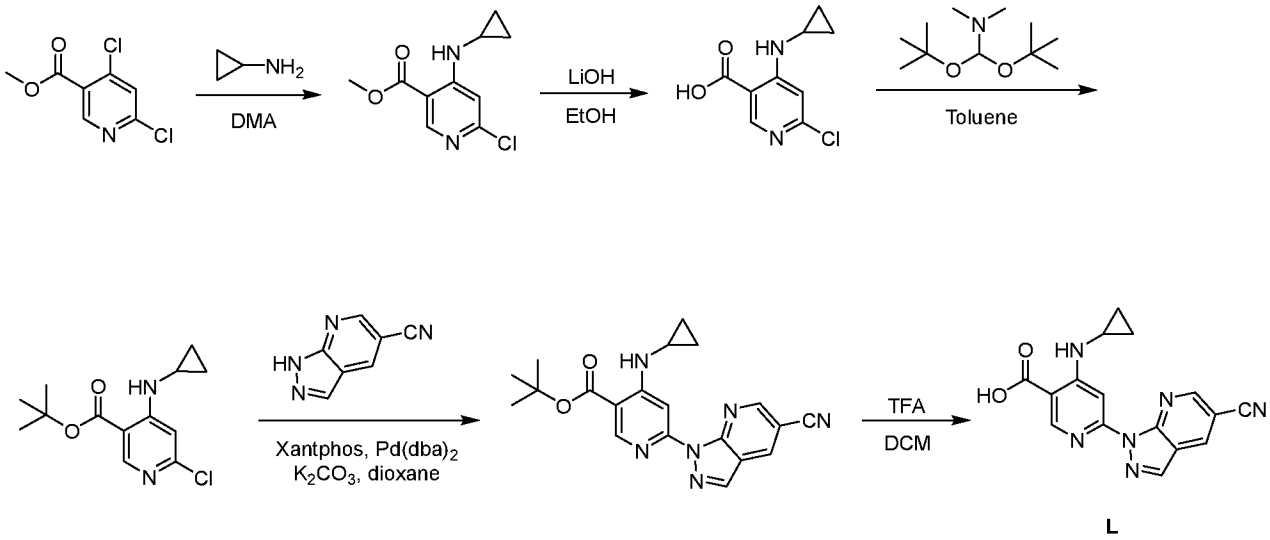
[00768] Стадия 8 - *трет*-бутил-((1r,4r)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)циклогексил)карбамат

[00769] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридецил)-циклогексил)карбамата (0,29 г, 0,67 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% $Pd(OH)_2/C$ (влажность 50%) (0,29 г) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в автоклаве в атмосфере газообразного водорода (давление 20 кг/см^2) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали под вакуумом, в результате чего получали трет-бутил-((1R,4R)-4-(13-амино-2,5,8,11-тетраоксатридецил)циклогексил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,17, 62%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 405,4 $(M+H)^+$.

[00770] **6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-**

Толуол

(циклопропиламино)никотиновая кислота (Промежуточное соединение л)



L

[00771] Стадия 1 - метил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотинат

[00772] Раствор метил-4,6-дихлорникотината (10,0 г, 48,5 ммоль), DIPEA (6,26 g , 48,5 ммоль, 8,23 мл) и циклопропиламин (3,04 г, 53,4 ммоль) в DMA (80 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10 % EtOAc-гексан), в результате чего получали метил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотинат в виде твердого вещества белого цвета (8,5 г, 77 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,538 (s, 1H), 8,079 (s, 1H), 7,040 (s, 1H), 3,826 (s, 3H), 2,634-2,594 (m, 1H), 0,892-0,846 (m, 2H), 0,595- 0,557 (m, 2H).

[00773] Стадия 2 - 6-хлор-4-(циклопропиламино)никотиновая кислота

[00774] Перемешиваемый раствор метил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотината (6,8 г, 30,0 ммоль) в этаноле (70 мл) охлаждали до 0-10°C. Затем добавляли раствор гидроксида лития (3,6 г, 85,7 ммоль в воде (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 x 100 мл). Водный слой подкисляли путем добавления насыщенного раствора лимонной кислоты до тех пор, пока pH не становился равен 3-4. Затем смесь подвергали

экстракции с использованием этилацетата (3 x 250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт растирали с помощью гексана, в результате чего получали 6-хлор-4-(циклопропиламино)никотиновую кислоту в виде твердого вещества грязно-белого цвета (5 г, 78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,415 (bs, 1H), 8,525 (s,1H) 8,318 (s, 1H), 7,007 (s, 1H), 2,616-2,592 (m, 1H), 0,891-0,845 (m, 2H), 0,620- 0,564 (m, 2H).

[00775] Стадия 3 - *трет*-бутил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотинат

[00776] Перемешиваемый раствор 6-хлор-4-(циклопропиламино)никотиновой кислоты (2,5 г, 11,74 ммоль) и ДМФА-DTA (10,2 г, 50,3 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали при 110 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (6% EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотинат в виде твердого вещества белого цвета (2,23 г, 70%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 269,3 $(M+H)^+$.

[00777] Стадия 4 - *трет*-бутил-6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинат

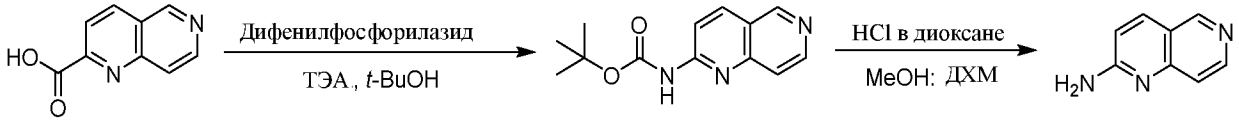
[00778] 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил(1,0 г, 6,94 ммоль), *трет*-бутил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотинат (2,05 г, 7,63 ммоль), карбонат калия (2,9 г, 20,83 ммоль), Xantphos (1,61 г, 2,77 ммоль) и $Pd(dba)_2$ (1,6 г, 2,77 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) нагревали в атмосфере аргона при 120 °C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с использованием этилацетата (3 x 300 мл). Объединенный органический слой промывали водой (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинат в виде твердого вещества коричневого цвета (0,6 г, 21%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 377,3 $(M+H)^+$

[00779] Стадия 5 - 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-

(циклопропиламино)никотиновая кислота (в форме соли ТФУ)

[00780] Раствор *трет*-бутил-6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотината (0,4 г, 1,06 ммоль) и ТФУ (4 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Органический растворитель выпаривали и остаток растирали с MTBE (20 мл), в результате чего получали 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотиновую кислоту в форме соли ТФУ в виде твердого вещества белого цвета (0,3 г, 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,38 (bs, 1H), 9,10 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,65- 0,62 (m, 2H).

[00781] **1,6-нафтиридин-2-амин (Промежуточное соединение M)**



M

[00782] Стадия 1 - трет-бутил(1,6-нафтиридин-2-ил)карбамат

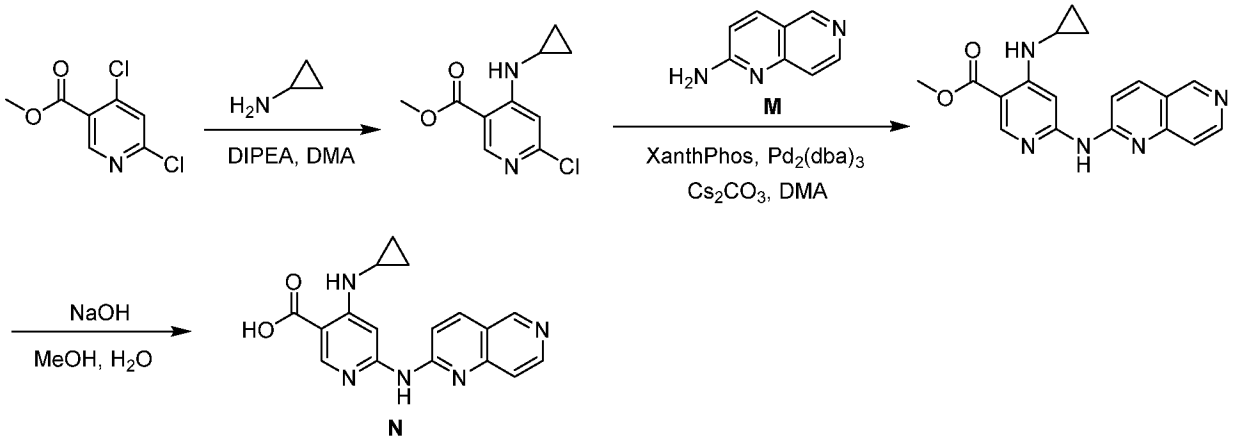
[00783] К перемешиваемому раствору 1,6-нафтиридин-2-карбоновой кислоты (20,0 г, 114 ммоль) в t-BuOH (200 мл) добавляли Et_3N (16 мл, 114 ммоль) и дифенилфосфорилазид (37,0 г, 137 ммоль) соответственно при комнатной температуре. Полученную смесь затем нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь осторожно упаривали под вакуумом, разбавляли ледяной водой и получившееся в результате твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество обрабатывали горячим этанолом и снова фильтровали и сушили под вакуумом, в результате чего получали *трет*-бутил(1,6-нафтиридин-2-ил)карбамат в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (13,1 г, 46 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 6 Гц, 1H), 8,47 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 1,50 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 246,2 $(M+H)^+$

[00784] Стадия 2 - 1,6-нафтиридин-2-амин

[00785] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(1,6-нафтиридин-2-ил)карбамата (4,37 г, 17,8 ммоль) в MeOH: ДХМ (40 мл, соотношение 3:1) добавляли 4 н. HCl в диоксане (15 мл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и разбавляли 30 мл воды. Добавляли насыщенноый раствор $NaHCO_3$ (15 мл) и

полученную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили под вакуумом, в результате чего получали 1,6-нафтиридин-2-амин в виде твердого вещества белого цвета (2,45 г, 94 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,72 (bs, 2H), 7,45 (d, J = 6 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР$^+$) m/z 146,4 $(M+H)^+$.

[00786] **(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотиновая кислота (Промежуточное соединение N)**



[00787] Стадия 1 - метил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотинат

[00788] К перемешиваемому раствору метил-4,6-дихлорникотината (10,0 г, 48,5 ммоль) в DMA (80 мл) добавляли DIPEA (6,6 мл, 48,5 ммоль) и циклопропиламин (3,7 мл, 53,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь затем нагревали при 90 °C в течение 3 ч. После 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин и выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc-гексаны), в результате чего получали метил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотинат в виде твердого вещества белого цвета (9,5 г, 87 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 0,91 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 0,61-0,65 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 227,2 $(M+H)^+$.

[00789] Стадия 2 - метил-6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинат

[00790] К перемешиваемому раствору метил-6-хлор-4-(циклопропиламино)никотината

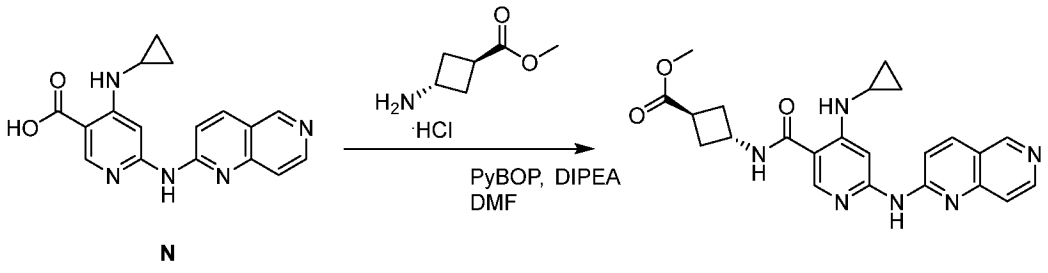
(2,5 г, 11,8 ммоль) и 1,6-нафтиридин-2-амина (1,6 г, 11,76 ммоль, промежуточное соединение M) в DMA (50 мл) добавляли Xantphos (2,5 г, 4,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (5,76 г, 17,60 ммоль) и получившуюся в результате реакционную смесь дегазировали с использованием аргона в течение 30 мин. Затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (2,0 г, 2,2 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли ледяную воду. Полученное выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% MeOH-ДХМ), в результате чего получали метил-6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинат в виде твердого вещества желтого цвета (2,2 г, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,5 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,67-2,70 (m, 1H), 0,99-1,02 (m, 2H), 0,65-0,67 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 336,6 $(M+H)^+$.

[00791] Стадия 3 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотиновая кислота

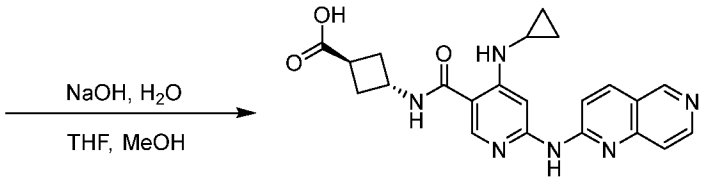
[00792] К перемешиваемому раствору метил-6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотината (1,6 г, 1,8 ммоль) в смеси метанол:вода (30 мл, соотношение 1:1) добавляли NaOH (0,36 г, 5 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали при 70 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь сушили под вакуумом и полученное твердое вещество растирали с помощью этилацетата и собирали путем фильтрации. Твердое вещество помещали в воду и значение pH доводили до 6-7 с помощью разбавленного HCl и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили под вакуумом, в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотиновую кислоту в виде твердого вещества темно-желтого цвета (0,45 г, 78 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 322,6 $(M+H)^+$

[00793] **(1R,3R)-3-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклобутан-1-карбоновая кислота (Промежуточное соединение O)**

ДМФА



N



O

[00794] Стадия 1 - метил(1R,3R)-3-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино) никотинамидо)циклобутан-1-карбоксилат

[00795] К перемешиваемому раствору метил(1R,3R)-3-аминоциклобутан-1-карбоксилата-HCl (0,2 г, 1,6 ммоль) и 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотиновой кислоты (0,5 г, 1,6 ммоль, промежуточное соединение N) в ДМФА (4 мл) добавляли DIPEA (0,9 мл, 4,7 ммоль) и PyBOP (1,2 г, 2,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь фильтровали, сушили и сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с MTBE и сушили под вакуумом, в результате чего получали метил(1r,3r)-3-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклобутан-1-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета. (0,55 г, 81%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 433,2 $(M+H)^+$.

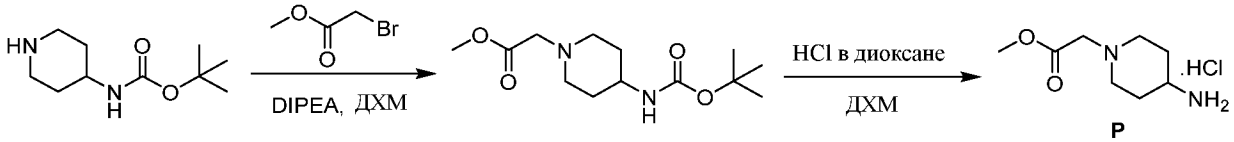
[00796] Стадия 2 - (1R,3R)-3-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)

[00797] циклобутан-1-карбоновая кислота

[00798] К перемешиваемому раствору метил(1R,3R)-3-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклобутан-1-карбоксилата (0,55 г, 1,27 ммоль) в ТГФ:MeOH (15 мл, 1:1) по каплям добавляли NaOH (0,16 г, 3,82 ммоль) в 5 мл воды при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом, и добавляли воду (10 мл) и значение pH доводили до 6-7 с помощью 10 % раствора лимонной кислоты. Полученную смесь затем перемешивали в течение 15 мин, и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом, в результате чего получали (1R,3R)-3-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-никотинамидо)циклобутан-1-карбоновую кислоту в виде твердого вещества желтого цвета. (0,4 г, 75%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,18 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,59-8,45 (m, 4H), 8,28-8,23(m, 1H), 7,58-7,03 (m, 4H), 4,52-4,46 (m, 1H), 2,91 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,58-2,27 (m, 4H), 0,90 (m, 2H), 0,52 (m, 2H).

[00799] **Этил-2-(4-аминопиперидин-1-ил)ацетата гидрохлорид (Промежуточное соединение P)**



P

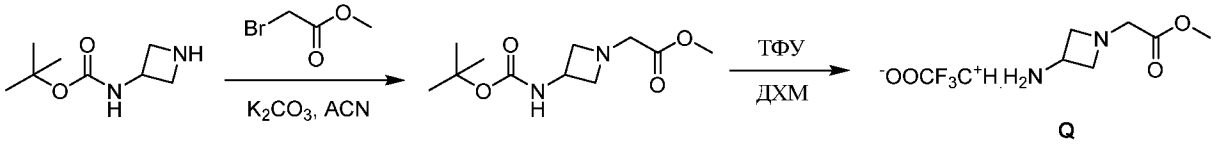
[00800] Стадия 1 - метил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)ацетат

[00801] Раствор трет-бутил-пиперидин-4-илкарбамата (0,5 г, 2,5 ммоль), этилбромацетата (0,45 г, 2,75 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,76 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали метил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)ацетат в виде бесцветного масла (0,55 г, 81 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 287,2 (M+H)$^+$.

[00802] Стадия 2 - этил-2-(4-аминопиперидин-1-ил)ацетата гидрохлорид

[00803] К раствору этил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)ацетата (0,55 г, 1,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (3 мл) при 0 °C и затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и твердое вещество растирали с использованием MTBE (5 мл), в результате чего получали этил-2-(4-аминопиперидин-1-ил)ацетата гидрохлорид в виде твердого вещества белого цвета (0,3 г, 86 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 187,2 (M+H)$^+$.

[00804] **Метил-2-(3-аминоазетидин-1-ил)ацетат-2,2,2-трифторацетат (Промежуточное соединение Q)**



Q

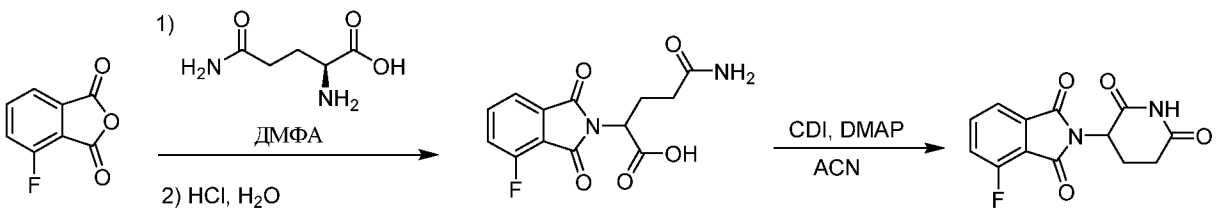
[00805] Стадия 1 - метил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)ацетат

[00806] К смеси трет-бутилазетидин-3-илкарбамата (0,5 г, 0,58 ммоль) и K_2CO_3 (0,6 г, 0,87 ммоль) в ACN (5 мл) при 0 °C добавляли раствор метил-2-бромацетата (0,444 г, 0,58 ммоль) в ACN (5 мл) при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 25 минут. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием этилацетата (50 мл ×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% MeOH-ДХМ), в результате чего получали метил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)ацетат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,15 г, 21%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 245,2 $(M+H)^+$.

[00807] Стадия 2 - метил-2-(3-аминоазетидин-1-ил)ацетат-2,2,2-трифторацетат

[00808] К перемешиваемому раствору метил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-ил)ацетата (0,15 г, 0,61 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали метил-2-(3-аминоазетидин-1-ил)ацетат-2,2,2-трифторацетат в виде полутвердого вещества коричневого цвета (0,1 г, 63%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 145,16 $(M+H)^+$.

[00809] **2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение R)**



R

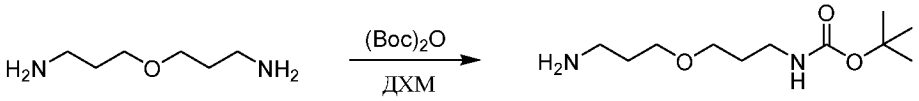
[00810] Стадия 1 - 5-амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановая кислота

[00811] К перемешиваемому раствору 4-фторизобензофуран-1,3-диона (25 г, 150 ммоль, № CAS 652-39-1) в ДМФА (100 мл) добавляли L-глутамин (22 г, 150 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, переносили в 4 н. водный раствор HCl и полученную смесь перемешивали в течение 36 ч при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество затем отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5-амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (28 г, 63%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 295 $(M+H)^+$.

[00812] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион

[00813] К перемешиваемому раствору 5-амино-2-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентановой кислоты (28 г, 95 ммоль) в ацетонитриле-(200 мл) добавляли CDI (19 г, 110 ммоль) и DMAP (0,14 г, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 5 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион в виде твердого вещества желтого цвета (12 г, 46%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ ppm 11,16 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 5,19-5,14 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H).

[00814] ***трет*-бутил(3-(3-аминопропокси)пропил)карбамат (Промежуточное соединение S)**

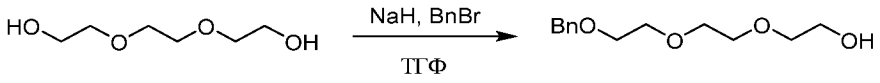


S

[00815] Раствор 3,3'-оксибис(пропан-1-амина) (1,0 г, 7,6 ммоль, № CAS 2157-24-6) и Boc-ангидрида (0,83 г, 3,78 ммоль) в ДХМ (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (5% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил(3-(3-аминопропокси)пропил)карбамат в виде твердого вещества белого цвета (0,36 г, 21%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,34 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 6,76 (bs, 1H), 3,70 (t, *J* = 2,8 Гц, 1H), 3,00-3,05 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,88 (d, *J* = 12,4 Гц, 2H), 1,77 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,48-1,21 (m, 17H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 233,35 (M+H)$^+$

[00816] **2-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)этан-1-ол (Промежуточное соединение T)**



T

[00817] К перемешиваемому раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-1-ола) (30 г, 200 ммоль) в ТГФ (125 мл) добавляли 60% NaH в парафине (4 г, 100 ммоль) при 10 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч. К этой реакционной смеси затем по каплям добавляли бензилбромид (17 г, 100 ммоль) в ТГФ (125) при 10 °C в течение 1,5 ч. Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)этан-1-ол в виде масла желтого цвета (20 г, 42%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 241,35 (M+H)$^+$

[00818] ***трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамат (Промежуточное соединение U)**

ТЭА

ДХМ

ТГФ

ТЭА

ДХМ

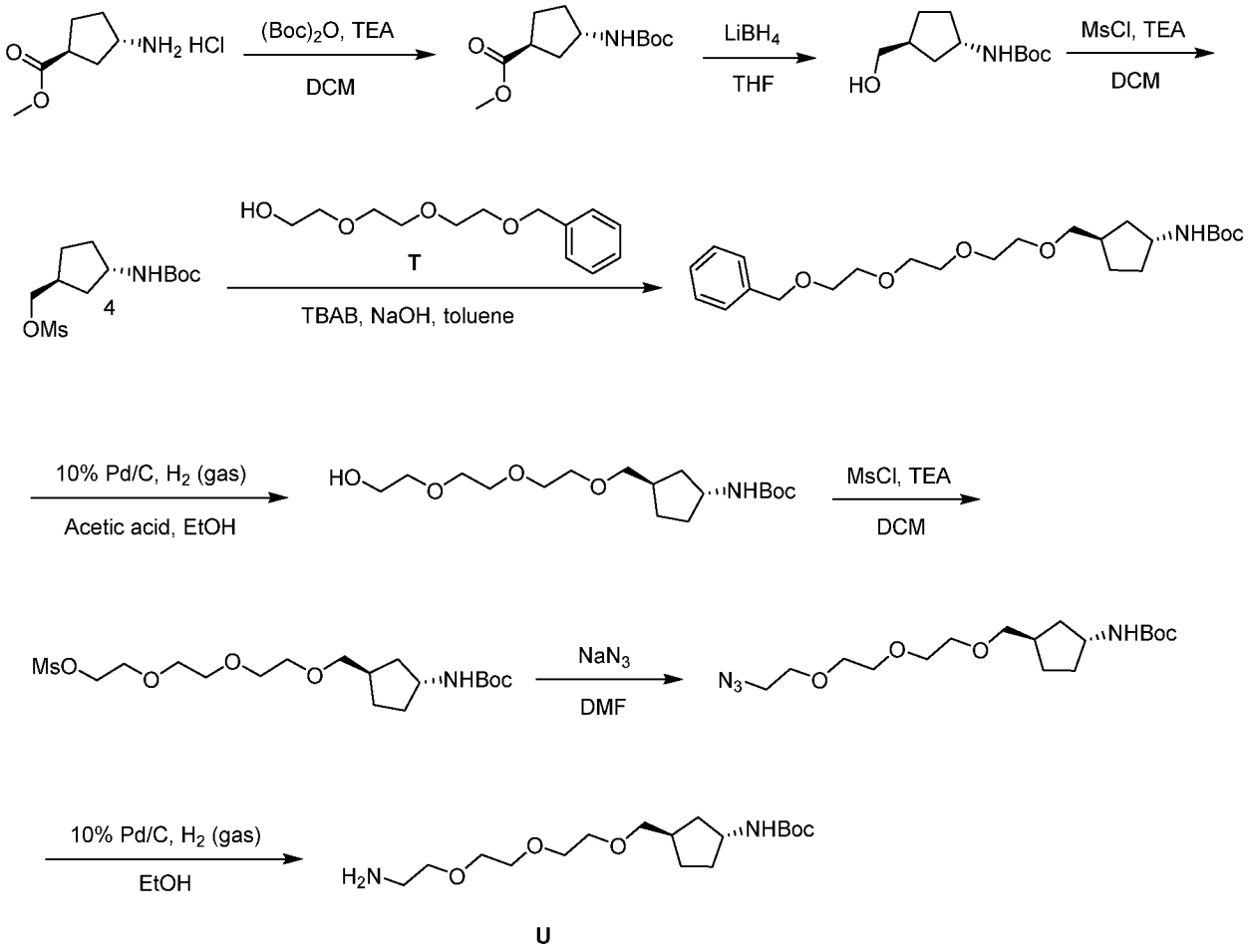
толуол

(газ)

Уксусная кислота, EtOH

ТЭА

ДХМ



U

[00819] Стадия 1 - метил(1S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоксилат

[00820] К перемешиваемому раствору метил(1S,3S)-3-аминоциклопентан-1-карбоксилата гидрохлорида (4,5 г, 25 ммоль) и ТЭА (10,5 мл, 75 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли Boc-ангидрид (6,6 г, 30 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40% EAc-гексаны), в результате чего получали метил(1S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (5,1 г, 84 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 261,3 $(M+18)^+$.

[00821] Стадия 2 - *трет*-бутил-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклопентил)карбамат

[00822] К перемешиваемому раствору метил(1S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоксилата (2,5 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли 4 М $LiBH_4$ в ТГФ (5,13 мл, 20,4 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в 5% раствор лимонной кислоты. РН раствора затем доводили до значения, равного 8 - 9 с помощью 8 н. раствора NaOH. Полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 х 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% МеОН-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклопентил)карбамат в виде твердого вещества белого цвета (1,9 г, 86%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 233,15 $(M+18)^+$.

[00823] Стадия 3 - ((1S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)метилметансульфонат

[00824] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)циклопентил)карбамата (1,6 г, 7,4 ммоль) и ТЭА (3,1 мл, 22,3 ммоль) в ДХМ (25 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,91 мл, 11,14 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 х 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали ((1S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)метилметансульфонат в виде твердого вещества белого цвета (1,9 г, 87%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 238,3 $(M-56)^+$.

[00825] Стадия 4 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклопентил)карбамат

[00826] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)этан-1-ола (1,3 г, 5,4 ммоль, промежуточное соединение Т) и ((1S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)метилметансульфоната (1,9 г, 6,5 ммоль) в толуоле (20 мл) и 8 н. водном растворе NaOH (20 мл) добавляли TBAB (каталитическое количество)

при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклопентил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,8 г, 41%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 338,4 (M-100)$^+$.

[00827] Стадия 5 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамат

[00828] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклопентил)карбамата (0,8 г, 1,8 ммоль) в этаноле (25 мл) и уксусной кислоты (0,3 мл) добавляли 10% Pd/C (0,8 г, влажность 50%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 2 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,6 г, 94 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 248,5 (M-100)$^+$.

[00829] Стадия 6 -2-(2-(2-(((1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)метокси)этокси)

[00830] этокси)этилметансульфонат

[00831] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамата (0,6 г, 1,7 ммоль) и ТЭА (0,75 мл, 5,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,21 мл, 2,59 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат

упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(2-(2-(((1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфонат в виде масла коричневого цвета (0,72 г, 98%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 370,3 (M-56)$^+$.

[00832] Стадия 7 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)

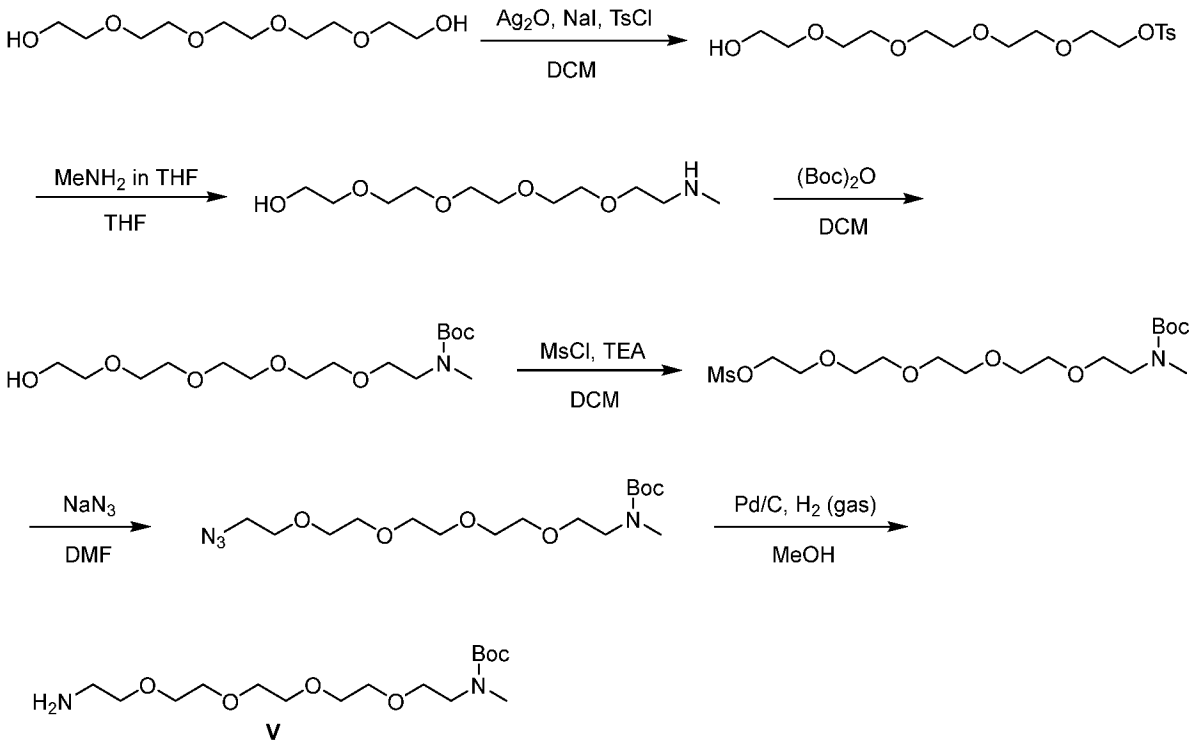
[00833] карбамат

[00834] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(((1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфонат (0,78 г, 1,83 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN_3 (0,18 г, 2,74 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамат в виде бесцветного масла (0,65 г, 95%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 390,4 (M+18)$^+$.

[00835] Стадия 8 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамат

[00836] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамата (0,75 г, 2,01 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,75 г, влажность 50%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 15 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклопентил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,48 г, 69 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 347,5 (M+H)$^+$.

[00837] ***трет*-бутил(14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение V)**



[00838] Стадия 1 - 14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил-4-метилбензолсульфонат

[00839] К раствору 3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диол (10 г, 41,96 ммоль, № CAS 4792-15-8), оксида серебра (14,6 г, 62,94 ммоль) и NaI (7 г, 46,56 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли тозилхлорид (8,5 г, 41,96 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (125 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат затем упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил-4-метилбензолсульфонат в виде масла желтого цвета (13 г, 79%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 394,3 $(M+H)^+$.

[00840] Стадия 2 - 5,8,11,14-тетраокса-2-азагексадекан-16-ол

[00841] К перемешиваемому раствору 14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил-4-метилбензолсульфоната (3,0 г, 7,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли 2М раствор метиламина в ТГФ (16 мл, 30,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную

смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием ТГФ (20 мл). Фильтрат затем упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 5,8,11,14-тетраокса-2-азагексадекан-16-ол в виде масла желтого цвета (1,8 г, 94 %). MASS (ИЭР$^+$) *m/z* 252 (M+H)$^+$.

[00842] Стадия 3 - *трет*-бутил(14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамат

[00843] К перемешиваемому раствору 5,8,11,14-тетраокса-2-азагексадекан-16-ола (1,8 г, 7,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли Boc-ангидрид (9,36 г, 42,96 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил(14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамат в виде масла светло-желтого цвета (1,5 г, 59%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 351,44 (M+H)$^+$.

[00844] Стадия 4 - 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-илметансульфонат

[00845] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамата (1,5 г, 4,3 ммоль) и ТЭА (1,8 мл, 12,8 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,5 мл, 6,4 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-илметансульфонат в виде масла желтого цвета (1,5 г, 82%).

[00846] Стадия 5 - *трет*-бутил(14-азидо-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамат

[00847] К перемешиваемому раствору 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-илметансульфоната (1,5 г, 3,5 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли азид

натрия (0,34 г, 5,23 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40% EAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил(14-азидо-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамат в виде масла светло-желтого цвета (1,2 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 377,2 (M+H)$^+$.

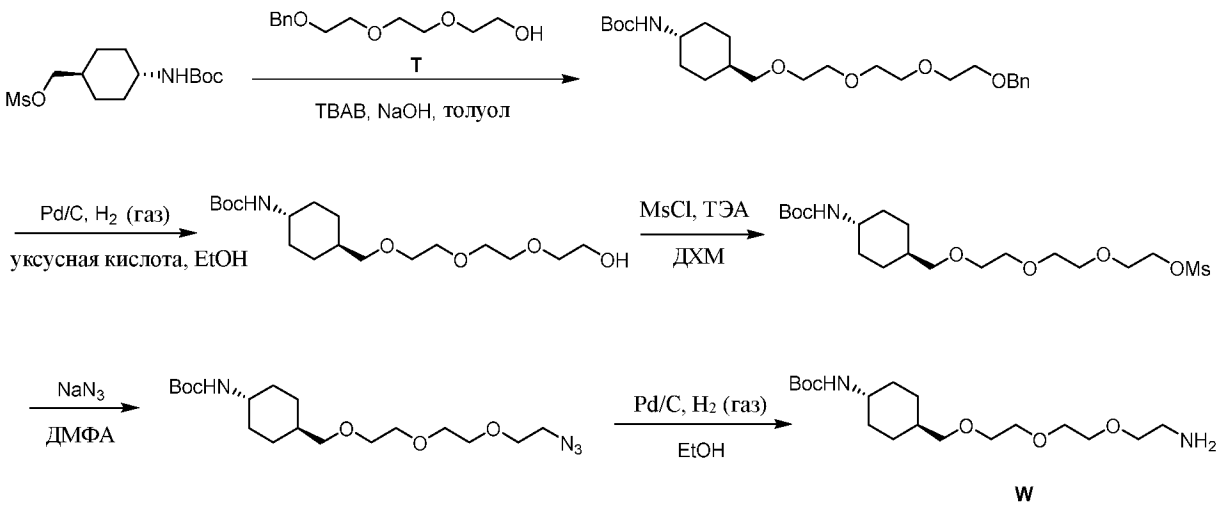
[00848] Стадия 6 - *трет*-бутил(14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамат

[00849] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(14-азидо-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамата (1,2 г, 3,2 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (1,2 г, влажность 50%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 15 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (30 мл). Фильтрат затем упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил(14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)(метил)карбамат в виде бесцветного масла (1 г, 91 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 351,7 (M+H)$^+$.

[00850] ***трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамат (Промежуточное соединение W)**

(газ)

ДМФА



[00851] Стадия 1 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклогексил)карбамат

[00852] К перемешиваемому раствору ((1R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метилметансульфоната (1,1 г, 4,6 ммоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения K) и 2-(2-(2-(бензилокси)этокси)этокси)этан-1-ола (1,7 г, 5,5 ммоль, промежуточное соединение T) в толуоле (20 мл) и 8 н. водном растворе NaOH (20 мл) добавляли TBAB (каталитическое количество) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1r,4r)-4-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклогексил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,7 г, 28%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 452,5 $(M+H)^+$.

[00853] Стадия 2 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамат

[00854] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(12-фенил-2,5,8,11-тетраоксадодецил)циклогексил)карбамата (0,85 г, 1,88 ммоль) в этаноле (25 мл) и уксусной кислоте (0,3 мл) добавляли 10% Pd/C (0,85 г, влажность) при комнатной температуре в

атмосфере азота. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 2 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,65 г, 95 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 362,4 (M+H)$^+$.

[00855] Стадия 3 -2-(2-(2-(((1r,4r)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфонат

[00856] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамата (0,65 г, 1,8 ммоль) и ТЭА (0,8 мл, 5,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,21 мл, 2,7 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(2-(2-(((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфонат в виде масла коричневого цвета (0,75 г, 95%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 440,5 (M+H)$^+$.

[00857] Стадия 4 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамат

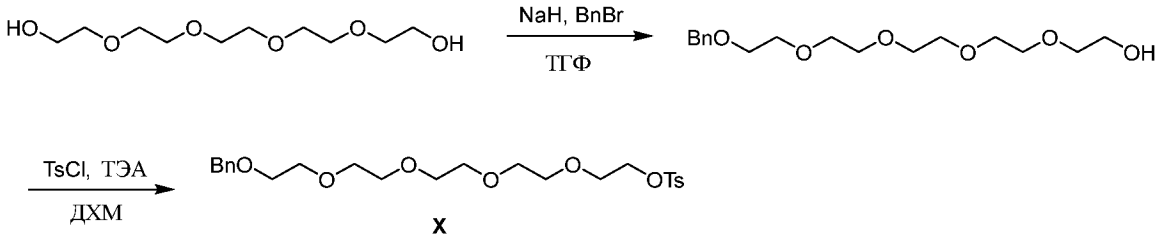
[00858] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)метокси)этокси)этокси)этилметансульфонат (0,75 г, 1,71 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли азид натрия (0,17 г, 2,55 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат затем упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (35% EtOAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамат в виде

бесцветного масла (0,55 г, 83%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 387,4 $(M+H)^+$.

[00859] Стадия 5 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамат

[00860] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамата (0,55 г, 1,42 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли 10% Pd/C (0,55 г, влажность) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 15 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)метил)циклогексил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,45 г, 88 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 361,45 $(M+H)^+$.

[00861] **1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение X)**



X

[00862] Стадия 1 - 1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ол

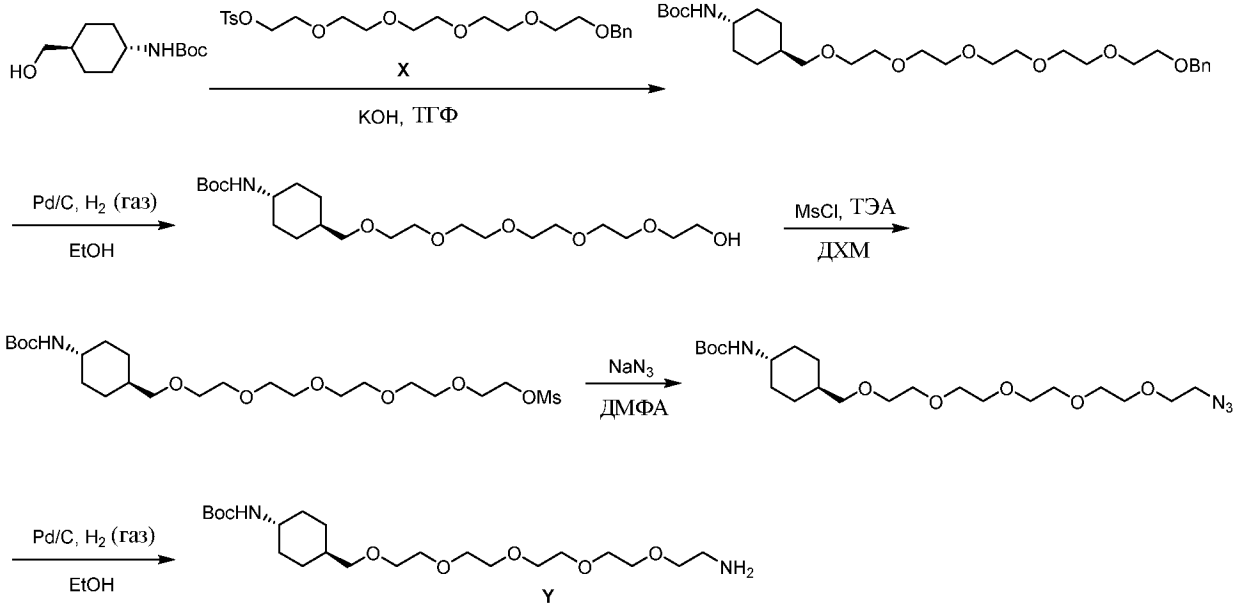
[00863] К перемешиваемому раствору 3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диола (10 г, 42 ммоль, № CAS 4792-15-8) в ТГФ (50 мл) добавляли 60% NaH в парафине (0,84 г, 21 ммоль) при 10 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч. К этой реакционной смеси по каплям добавляли бензилбромид (3,6 г, 21 ммоль) в ТГФ (50) при 10 °C в течение 1,5 ч. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 1-фенил-2,5,8,11,14-

пентаоксагексадекан-16-ол в виде масла желтого цвета (6 г, 43%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 347,4 $(M+H_2O)^+$.

[00864] Стадия 2 -1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфонат

[00865] К перемешиваемому раствору метил-1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ола (6,0 г, 18,2 ммоль) и ТЭА (8 мл, 55 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли тозилхлорид (5,2 г, 27,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфонат в виде масла желтого цвета (7 г, 79%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 484,2 $(M+H)^+$.

[00866] ***трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-амино-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамат (Промежуточное соединение Y)**



[00867] Стадия 1 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(18-фенил-2,5,8,11,14,17-гексаоксаоктадецил)циклогексил)карбамат

[00868] К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил)карбамата (1,5 г, 0,7 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения K) и 1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфоната (4,74 г, 0,98 ммоль, промежуточное соединение X) в ТГФ (30 мл) добавляли KOH (3,67 г, 65,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(18-фенил-2,5,8,11,14,17-гексаоксаоктадецил)циклогексил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,92 г, 26%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 557,4 $(M+18)^+$.

[00869] Стадия 2 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-гидрокси-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамат

[00870] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(18-фенил-2,5,8,11,14,17-гексаоксаоктадецил)циклогексил)карбамата (0,91 г, 1,68 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли 10% Pd/C (0,9 г, влажность 50%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 2 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-гидрокси-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,75 г, 99 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 450,2 $(M+H)^+$.

[00871] Стадия 3 -1-((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-илметансульфонат

[00872] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-гидрокси-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамата (0,8 г, 1,8 ммоль) и ТЭА (0,75 мл, 5,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,2 мл, 2,66 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную

смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 1-((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-илметансульфонат в виде масла коричневого цвета (0,9 г, 96%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 545,6 $(M+18)^+$.

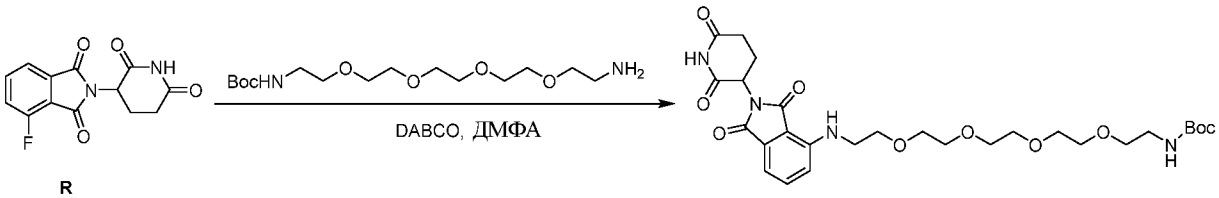
[00873] Стадия 4 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-азидо-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамат

[00874] К перемешиваемому раствору 1-((1R,4R)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-илметансульфоната (0,9 г, 1,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли азид натрия (0,17 г, 2,55 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (45% EAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-азидо-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамат в виде бесцветного масла (0,72 г, 90%).

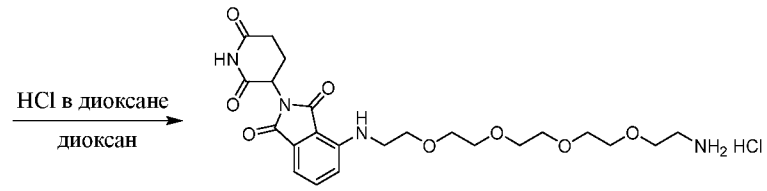
[00875] Стадия 5 - *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-амино-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамат

[00876] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-азидо-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамата (0,7 г, 1,47 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,7 г, влажность 50%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 15 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,4R)-4-(16-амино-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклогексил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,52 г, 78 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 449,5 $(M+H)^+$.

[00877] **4-((14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид (Промежуточное соединение Z)**



R



Z

[00878] Стадия 1 - *трет*-бутил(14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамат

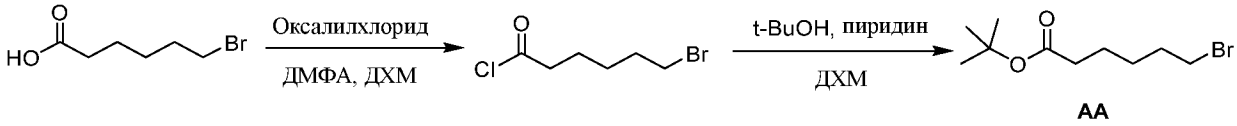
[00879] К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (0,95 г, 3,44 ммоль, промежуточное соединение R) и DABCO (0,5 г, 4,5 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли *трет*-бутил(14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамат (1,5 г, 4,5 ммоль, CAS # 811442-84-9) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали при 80 °C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил(14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,35 г, 17%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 593,6 $(M+H)^+$.

[00880] Стадия 2 - 4-((14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид

[00881] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамат (0,35 г, 0,59 ммоль) в 1,4 диоксане (10 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (10 мл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в

течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и растирали с использованием MTBE, в результате чего получали 4-((14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,28 г, 90%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 493,45 $(M+H)^+$.

[00882] ***трет*-бутил-6-бромгексаноат (Промежуточное соединение AA)**



AA

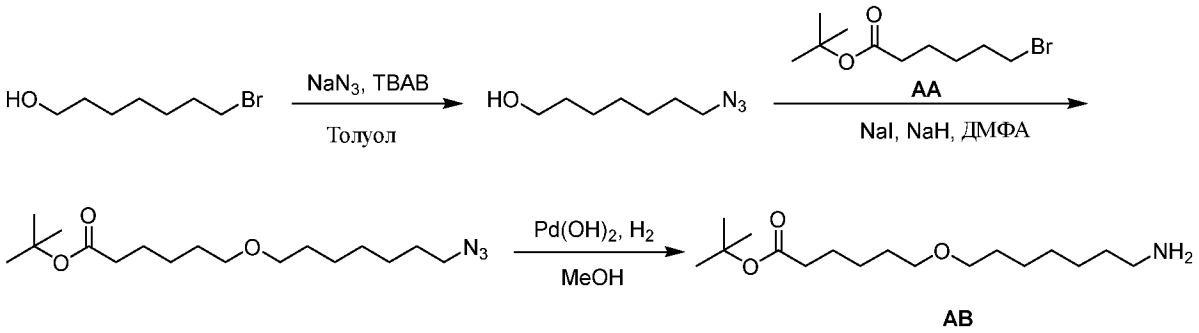
[00883] Стадия 1 - 6-бромгексаноилхлорид

[00884] К перемешиваемому раствору 6-бромгексановая кислота (5,0 г, 25,6 ммоль) и ДМФА (каталитическое количество) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (2,5 мл, 28,16 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 6-бромгексаноилхлорид в виде масла коричневого цвета (5 г, 91 %).

[00885] Стадия 2 - *трет*-бутил-6-бромгексаноат

[00886] К перемешиваемому раствору 6-бромгексаноилхлорида (5,5 г, 25,8 ммоль) и пиридин (2,55 мл, 30,9 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли *трет*-бутанол (3,71 мл г, 38,62 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (6% EAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-6-бромгексаноат в виде бесцветного масла (4,5 г, 70%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,43 (*t*, J = 8 Гц, 2H), 2,25 (*t*, J = 7,2 Гц, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[00887] ***трет*-Бутил-6-((7-аминогептил)окси)гексаноат (Промежуточное соединение AB)**



[00888] Стадия 1: 7-азидогептан-1-ол

[00889] К перемешиваемому раствору 7-бромгептан-1-ола (0,5 г, 2,6 ммоль) и TBAB (0,083 г, 0,25 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли азид натрия (0,35 г, 5,12 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ДХМ (25 мл), и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EAc-гексаны), в результате чего получали 7-азидогептан-1-ол в виде бесцветного масла (0,35 г, 87%). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 157,2 $(M+H)^+$.

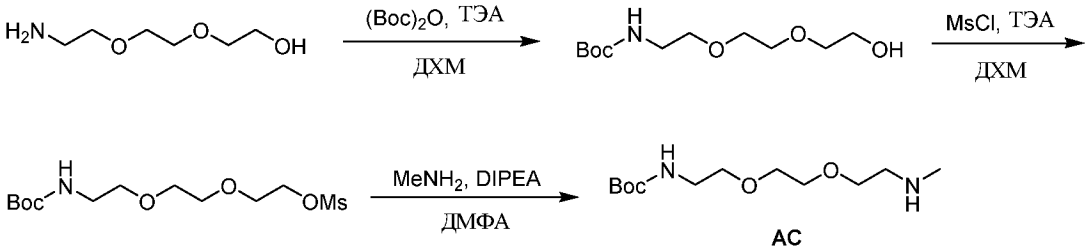
[00890] Стадия 2 - *трет*-бутил-6-((7-азидогептил)окси)гексаноат

[00891] К перемешиваемому раствору 7-азидогептан-1-ола (1,1 г, 7,2 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaI (0,18 г, 1,19 ммоль) и 60% NaH (0,36 г, 8,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч затем по каплям добавляли *трет*-бутил-6-бромгексаноат (1,5 г, 5,97 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% EAc-гексаны), в результате чего получали *трет*-бутил-6-((7-азидогептил)окси)гексаноат в виде бесцветного масла (0,3 г, 10 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,43-3,39 (m, 4H), 3,27 (*t*, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,23 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,66-1,48 (m, 8H), 1,46 (m, 9H), 1,44-1,41 (m, 8H).

[00892] Стадия 3 - *трет*-бутил-6-((7-аминогептил)окси)гексаноат

[00893] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-((7-азидогептил)окси)гексаноата (0,3 г, 0,92 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 20% $Pd(OH)_2$ (0,3 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере газообразного водорода (20 кг/см^2 давление) в автоклаве при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита под вакуумом и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат затем упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-6-((7-аминогептил)окси)гексаноат в виде бесцветного масла (0,25 г, 90 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,42-3,38 (m, 4H), 2,69 (*t*, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,23 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,65-1,56 (m, 8H), 1,46 (m, 10H), 1,42-1,33 (m, 8H).

[00894] ***трет*-бутил(2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение AC)**



[00895] Стадия 1 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамат

[00896] Раствор 2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этан-1-ола (1,5 г, 10,1 ммоль), триэтиламин (3,3 мл, 15,1 ммоль) и Boc-ангидрид (3,3 г, 15,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3 % MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамат в виде бесцветного масла (1,8 г, 72%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 267,35 $(M+H)^+$.

[00897] Стадия 2 - 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-илметансульфонат

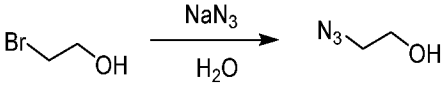
[00898] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(2-(2-(2-

гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата (1,8 г, 7,2 ммоль) и триэтиламина (3,0 г, 4,15 мл, 21,7 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли мезилхлорид (0,85 г, 10,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-илметансульфонат в виде полутвердого вещества желтого цвета (2,2 г, 93%).

[00899] Стадия 3 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этил)карбамат

[00900] Перемешиваемый раствор *трет*-бутил(2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этил)карбамата (2,0 г, 6,1 ммоль), 2М метиламина в ТГФ (36,66 мл, 73,32 ммоль) и DIPEA (3 мл, 3 экв.) в ДМФА (20 мл) нагревали при 90 °С в течение 10 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этил)карбамат (1,2 г, 68%).

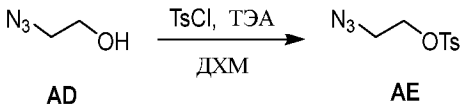
[00901] **2-азидоэтан-1-ол (Промежуточное соединение AD)**



AD

[00902] К перемешиваемому раствору 2-бромэтан-1-ола (10 г, 80 ммоль) в воде (100 мл) добавляли азид натрия (10,4 г, 160,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Затем реакционную смесь подвергали экстракции с использованием диэтилового эфира (250 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом, в результате чего получали 2-азидоэтан-1-ол в виде масла светло-желтого цвета (6,5 г, 93%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 5,00 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,7-3,5 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H).

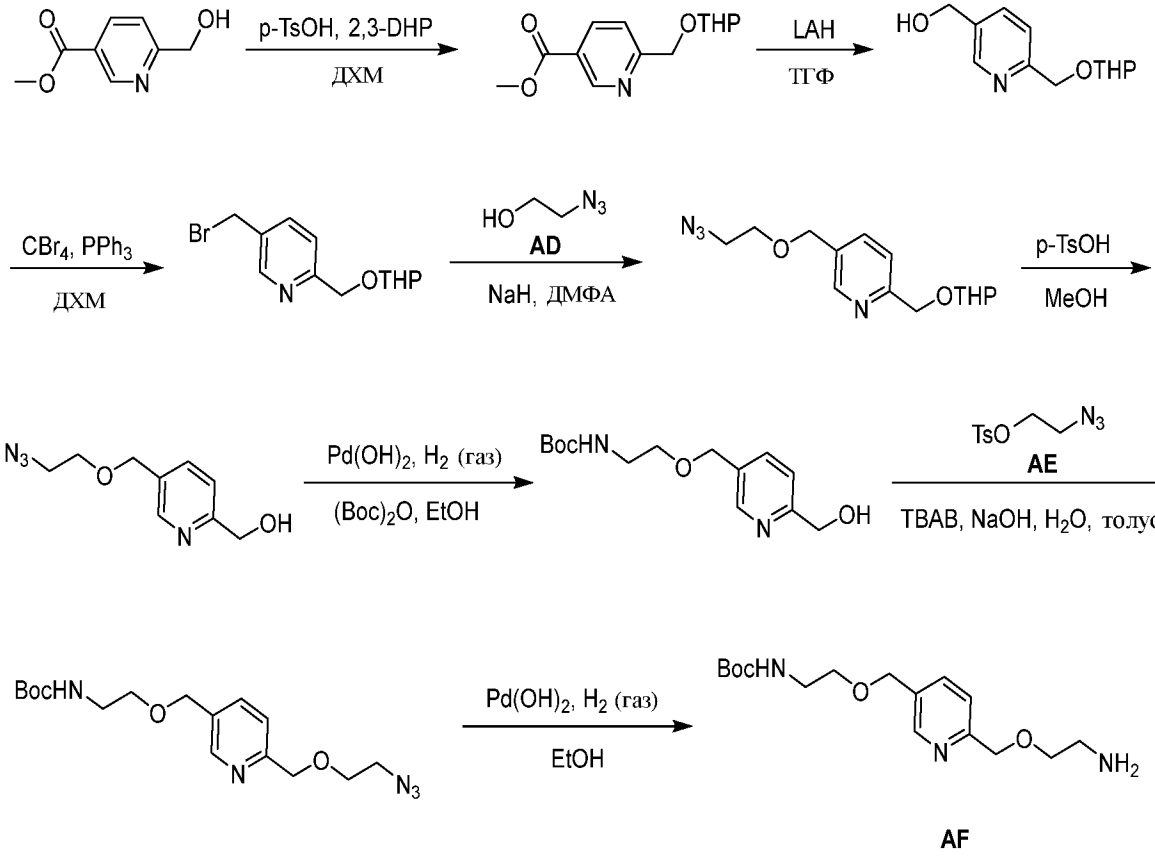
[00903] **2-азидоэтил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение AE)**



AD AE

[00904] К перемешиваемой смеси 2-азидоэтан-1-ола (0,1 г, 1,2 ммоль, промежуточное соединение AD) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (0,5 мл, 3,5 ммоль) и TsCl (0,286 г, 1,5 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (50 мл ×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-15% EtOAc-гексан), в результате чего получали 2-азидоэтил-4-метилбензолсульфонат в виде бесцветного полутвердого вещества (0,15 г, 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,17 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,56 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,52 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H).

[00905] ***трет*-бутил-(2-((6-((2-аминоэтокси)метил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение AF)**



AF

[00906] Стадия 1 - метил-6-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)никотинат

[00907] К перемешиваемому раствору метил-6-(гидроксиметил)никотината (0,5 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (50 мл), добавляли п-TsOH (0,63 г, 3,3 ммоль) при 0 °С, затем 3,4-дигидро-2*Н*-пиран (0,9 мл, 9,0 ммоль) при той же температуре. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием ДХМ (50 мл ×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-1% МеОН-ДХМ, в результате чего получали метил-6-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)никотинат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,7 г, 90%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 252,3 (М+Н)$^+$.

[00908] Стадия 2 - (6-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)метанол

[00909] К перемешиваемому раствору метил-6-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)никотината (0,7 г, 2,79 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляли 1М литийалюминийгидрид в ТГФ (7 мл, 7 ммоль) при -70 °С и смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. Затем реакционную смесь гасили водой (100 мл), фильтровали через слой целита и фильтрат подвергали экстракции с использованием этилацетата (100 мл ×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (70-80% EtOAc-гексан), в результате чего получали (6-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)метанол в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,3 г, 48%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 224,25 (М+Н)$^+$.

[00910] Стадия 3 - 5-(бромметил)-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин

[00911] К перемешиваемому раствору (6-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-3-ил)метанола (0,3 г, 1,34 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли тетрабромид углерода (0,668 г, 2,02 ммоль) и трифенилфосфин (0,334 г, 1,47 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием ДХМ (50 мл ×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (50% EtOAc-гексан), в результате чего получали 5-(бромметил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин в виде масла желтого цвета (0,05 г, 13%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 288,2 (M+H)$^+$.

[00912] Стадия 4 - 5-((2-азидоэтокси)метил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин

[00913] К перемешиваемому раствору 2-азидоэтан-1-ола (0,8 г, 9,1 ммоль, промежуточное соединение AD) в ДМФА (10 мл) добавляли 60% NaH в масле (0,363 г, 9,09 ммоль) при 0 °C, затем дополнительно раствор 5-(бромметил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридина (1,3 г, 4,54 ммоль) в ДМФА (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем реакционную смесь гасили водой (50 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием этилацетата (250 мл). Органический слой промывали водой (250 мл ×3) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50% EtOAc-гексан), в результате чего получали 5-((2-азидоэтокси)метил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин в виде масла желтого цвета (1,1 г, 83%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 293,3 (M+H)$^+$.

[00914] Стадия 5 - (5-((2-азидоэтокси)метил)пиридин-2-ил)метанол

[00915] К перемешиваемому раствору 5-((2-азидоэтокси)метил)-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридина (1,1 г, 3,8 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли п-TsOH (0,648 г, 3,76 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (250 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (200 мл ×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH-ДХМ), в результате чего получали (5-((2-азидоэтокси)метил)пиридин-2-ил)метанол в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,55 г, 70%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 209,2 (M+H)$^+$.

[00916] Стадия 6 - трет-бутил-(2-((6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамат

[00917] К перемешиваемому раствору (5-((2-азидоэтокси)метил)пиридин-2-ил)метанола (0,55 г, 2,64 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,91 мл, 3,96 ммоль) и 20%

$Pd(OH)_2/C$ (влажность 50%) (0,55 г) в автоклаве при комнатной температуре в атмосфере газообразного водорода (давление 20 кг/см^2) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (70-80% EtOAc-гексан), в результате чего получали трет-бутил-(2-((6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,4 г, 54%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 283,3 $(M+H)^+$.

[00918] Стадия 7 - трет-бутил-(2-((6-((2-азидоэтокси)метил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамат

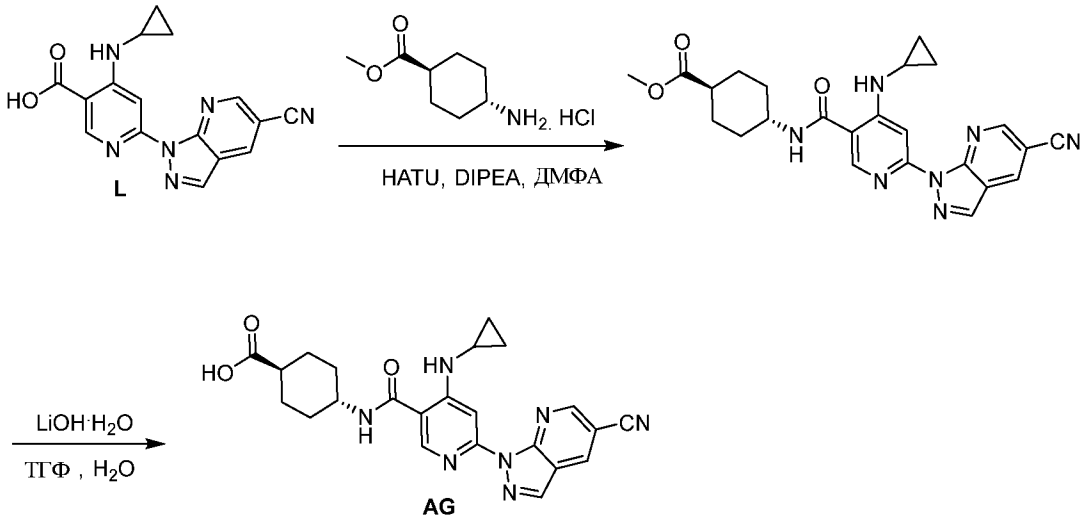
[00919] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-((6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамата (0,15 г, 0,53 ммоль), 8 н. NaOH в воде (2 мл) и TBAB в толуоле (2 мл) добавляли 2-азидоэтил-4-метилбензолсульфонат (3 мл, 18 ммоль, промежуточное соединение AE) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (50 мл ×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали трет-бутил-(2-((6-((2-азидоэтокси)метил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамат в виде бесцветного масла (0,065 г, 35%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 352,3 $(M+H)^+$.

[00920] Стадия 8 - *трет*-бутил-(2-((6-((2-аминоэтокси)метил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамат

[00921] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2-((6-((2-азидоэтокси)метил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамата (0,145 г) в этаноле (10 мл) добавляли 20% $Pd(OH)_2/C$ (влажность 50%) (0,14 г) в автоклаве при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (20 кг/см^2 давление) в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали и упаривали под вакуумом, в результате чего получали *трет*-бутил-(2-((6-((2-аминоэтокси)метил)пиридин-3-ил)метокси)этил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,1 г, 74%); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 326,5 $(M+H)^+$.

[00922] **(1R,4R)-4-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-**

(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота (Промежуточное соединение AG)



[00923] Стадия 1 - метил(1R,4R)-4-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоксилат

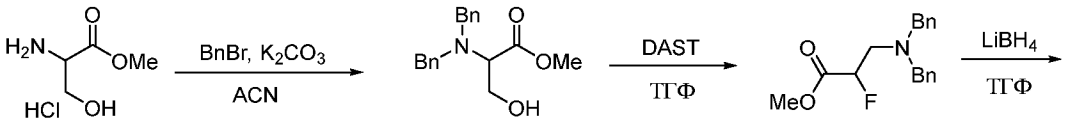
[00924] Перемешиваемый раствор 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотиновой кислоты (0,3 г, 0,94 ммоль, промежуточное соединение L), метил(1R,4R)-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата гидрохлорид (0,18 г, 0,94 ммоль), HATU (0,54 г, 1,41 ммоль) и DIPEA (0,54 мл, 1,41 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили затем в ледяную воду и полученный осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом, в результате чего получали метил(1R,4R)-4-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоксилат в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,38 г, 88%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 460,2 $(M+H)^+$.

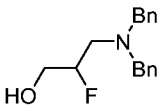
[00925] Стадия 2 - (1R,4R)-4-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота

[00926] К перемешиваемому раствору метил(1r,4r)-4-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоксилата (0,38 г, 0,82 ммоль) в смеси ТГФ:вода (1:1, 10 мл) добавляли гидроксид лития моногидрат (0,11 г, 2,48 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и значение pH доводили до 5-6 с

помощью 10% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом, в результате чего получали (1R,4R)-4-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновую кислоту в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,25 г, 76%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 446,4 $(M+H)^+$.

[00927] **<u>3-(ДИБЕНЗИЛАМИНО)-2-ФТОРПРОПАН-1-ОЛ (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ AH)</u>**





AH

[00928] <u>Стадия 1 - Метил-2-(дибензиламино)-3-гидрокси-пропаноат</u>

[00929] К смеси метил-2-амино-3-гидрокси-пропаноата (15,0 г, 96,4 ммоль, соль HCl) и бензилбромида (36,3 г, 212 ммоль, 25,2 мл) в ацетонитриле-(200 мл) добавляли карбонат калия (66,6 г, 482 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (16,1 г, 56% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,39 - 7,28 (m, 8H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 4,80 (dd, J = 4,8, 6,0 Гц, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (d, J = 14,4Гц, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 300,1 $(M+H)^+$.

[00930] <u>Стадия 2 - Метил-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноат</u>

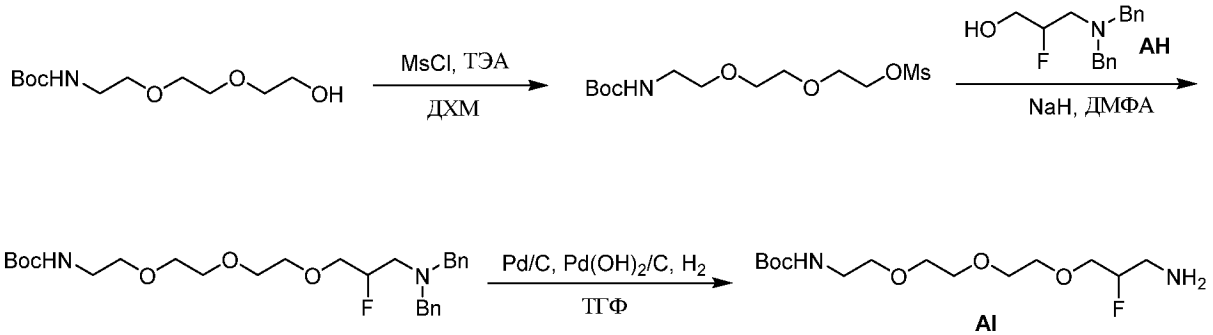
[00931] К раствору метил-2-(дибензиламино)-3-гидрокси-пропаноата (5,00 г, 16,7 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли раствор DAST (3,23 г, 20,0 ммоль, 2,65 мл) в 10 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления ледяной воды (50 мл) затем

этилацетата (200 мл). Смесь быстро перемешивали и добавляли твердый $NaHCO_3$ до тех пор, пока не прекратилось вспенивание. Затем отделяли слои и водный слой подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,63 г, 72% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,25 (m, 10H), 5,19 - 5,01 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,77 - 3,71 (s, 3H), 3,57 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,16 - 2,96 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 302,1(M +H)$^+$.

[00932] Стадия 3 - 3-(Дибензиламино)-2-фторпропан-1-ол

[00933] К раствору борогидрида лития (50,6 мг, 2,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор метил-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата (500 мг, 1,66 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -15 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь по каплям гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), и затем подвергали экстракции с использованием этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 96% выход) в виде масла белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,28 (m, 10H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 4H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,11 - 3,08 (m, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 274,1 (M +H)$^+$.

[00934] **Трет-бутил-(2-(2-(2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси)этокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение AI)**



[00935] Стадия 1 - 2,2-Диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-илметансульфонат

[00936] К раствору трет-бутил-*N*-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (4,00 г, 16,0 ммоль, № CAS 139115-92-7) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (3,25 г, 32,0 ммоль) и MsCl (2,21 г, 19,2 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,23 г, 99% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,94 (s, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

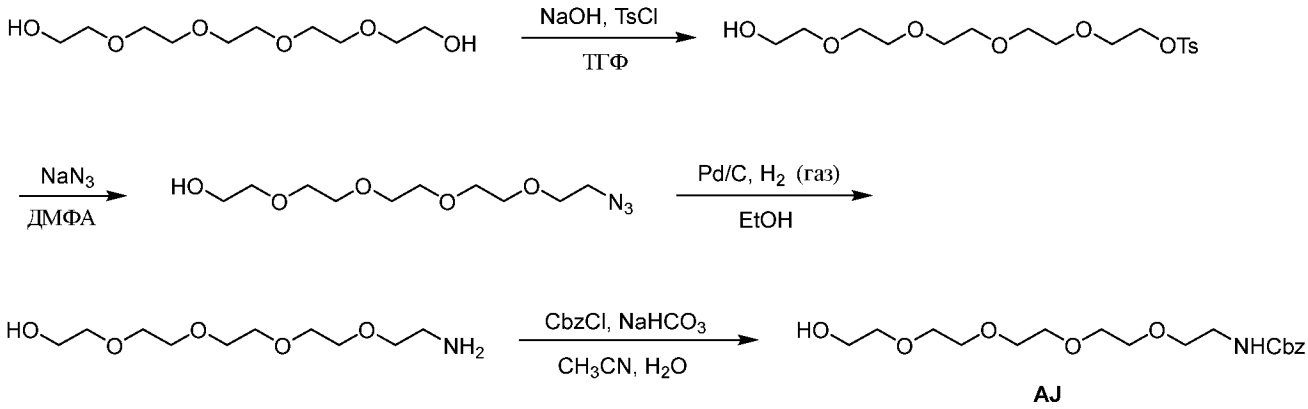
[00937] Стадия 2 - Трет-бутил-(2-бензил-4-фтор-1-фенил-6,9,12-триокса-2-азатетрадекан-14-ил)

[00938] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (3,64 г, 13,3 ммоль, промежуточное соединение AH) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (1,60 г, 39,5 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем добавляли 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (5,23 г, 15,9 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (0,1% NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,95 г, 44% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,28 (m, 10H), 5,02 (s, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 12H), 3,60 - 3,56 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,31 - 3,18 (m, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 505,2. $(M+H)^+$.

[00939] Стадия 3 - Трет-бутил-(2-(2-(2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси)этокси)этил)карбамат

[00940] К раствору трет-бутил-*N*-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этил]карбамата (2,90 г, 5,75 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (1,00 г, 10 масс. %) и Pd/C (1,00 г, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного водорода 3 раза. Затем смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,70 г, 91% выход) в виде белой смолы. ЖХ-МС $(ИЭР)^+$ *m/z* 325,1. $(M+H)^+$.

[00941] **Бензил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AJ)**



[00942] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфонат

[00943] К раствору 2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этанола (3,50 г, 14,7 ммоль, № CAS 4792-15-8) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (763 мг, 19,1 ммоль) в воде (30 мл) при 0 °C. Затем медленно по каплям добавляли раствор TsCl (2,80 г, 14,7 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,20 г, 87% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС $(ИЭР^+)$ *m/z* 393,0 $(M+H)^+$.

[00944] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этокси]этанол

[00945] К смеси 2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфоната (4,50 г, 11,5 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли азид натрия (1,86 г, 28,6 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции смесью дихлорметана и метанола (10:1, 3 X 30 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 99% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 264,1 $(M+H)^+$.

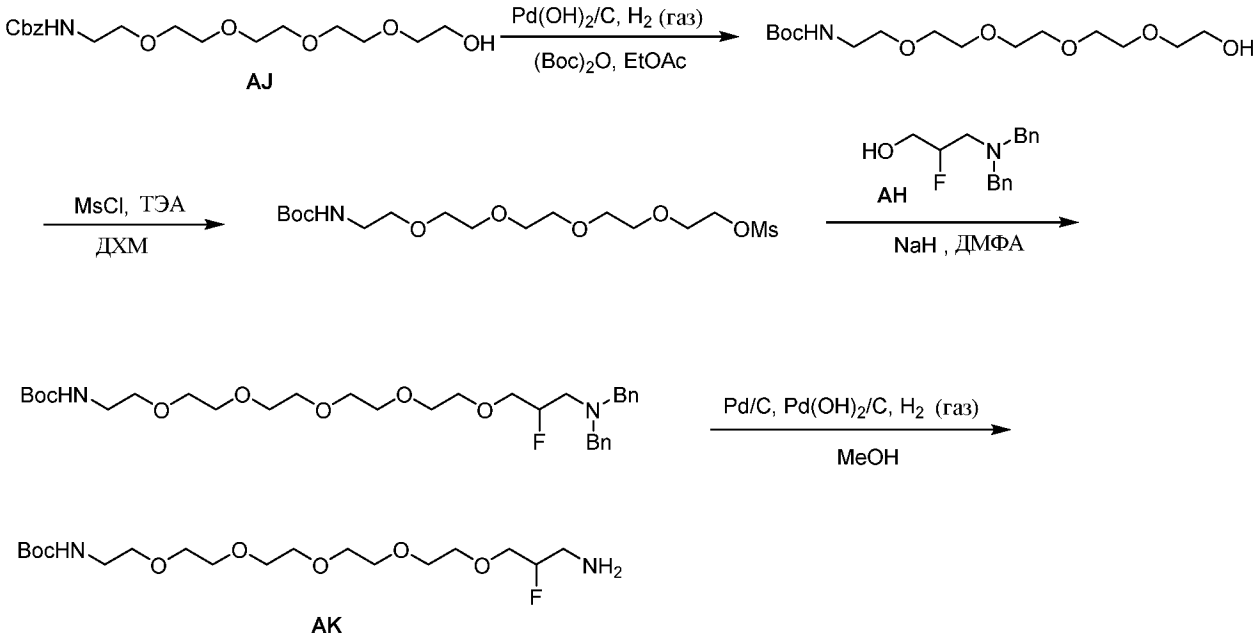
[00946] Стадия 3 -2-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этанол

[00947] К смеси 2-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этокси]этанола (3,00 г, 11,4 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли Pd/C (1,00 г, 11,4 ммоль, 5 масс. %). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часы в атмосфере газообразного водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 100% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 238,1 $(M+H)^+$.

[00948] Стадия 4 – Бензил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[00949] К смеси 2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этанола (1,20 г, 5,06 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и добавляли воду (10 мл), бикарбонат натрия (1,27 г, 15,1 ммоль) и CbzCl (1,04 г, 6,07 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 70% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 372,1 $(M+H)^+$.

[00950] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AK)**



[00951] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[00952] К раствору бензил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (3,40 г, 9,15 ммоль, промежуточное соединение AJ) в этилацетате (35,0 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (1,00 г, 10 масс. %) и $(Boc)_2O$ (3,00 г, 13,7 ммоль, 3,15 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали через слой целита и промывали с использованием этилацетата (2 X 5 мл). Затем фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ: MeOH = 20: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,45 г, 79% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,34 (s, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 14H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[00953] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат

[00954] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (2,45 г, 7,26 ммоль) и триэтиламина (1,47 г, 14,5 ммоль) в ДХМ (15,0 мл) добавляли мезилхлорид (998 мг, 8,71 ммоль) при 0 °C.

Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл), подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,88 г, 95% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,94 (s, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 12H), 3,47 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

[00955] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

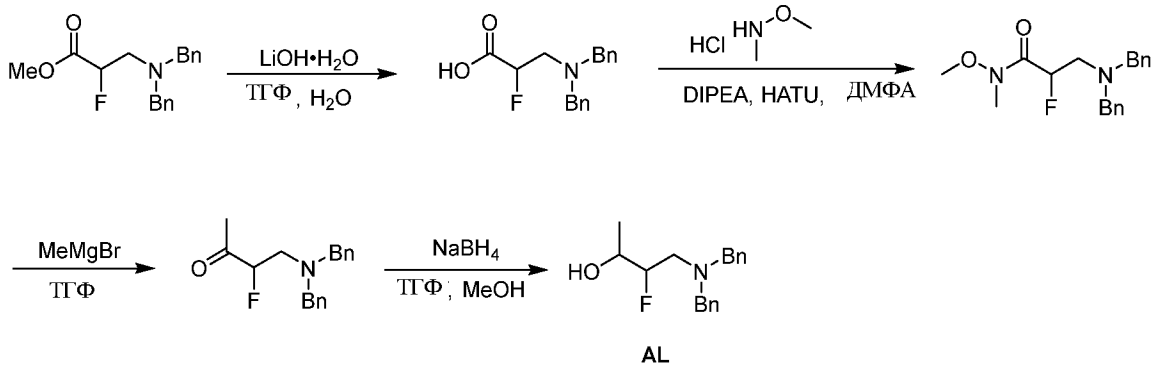
[00956] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (0,50 г, 1,83 ммоль, Промежуточное соединение AH) в ДМФА (5,00 мл) добавляли гидрид натрия (219 мг, 5,49 ммоль, 60% чистота) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем к реакционной смеси добавляли 2-[2-[2-[2-[2-(третбутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (912 мг, 2,20 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После завершения смесь гасили водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,26 г, 22% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 593,4 $(M+H)^+$.

[00957] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата

[00958] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1,66 г, 2,80 ммоль) в метаноле (8,00 мл) добавляли $Pd(OH)_2$/C (0,50 г, 10 масс. %) и Pd/C (0,50 г, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного водорода 3 раза. Смесь перемешивали в водород (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали указанное в заголовке

соединение (0,80 г, 69% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,06 (s, 1H), 4,63 - 4,43 (m, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 18H), 3,47 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[00959] **4-(Дибензиламино)-3-фторбутан-2-ол (Промежуточное соединение AL)**



AL

[00960] Стадия 1 - 3-(Дибензиламино)-2-фторпропановая кислота

[00961] К смеси метил-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата (15,0 г, 49,7 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AH) в ТГФ (150 мл) и вода (50 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (4,18 г, 99,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (2 M) до тех пор, пока pH не становился равен 5 ~ 6 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,4 г, 92% выход) в виде светло-желтой смолы. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 288,0 $(M+H)^+$.

[00962] Стадия 2 - 3-(Дибензиламино)-2-фтор-N-метокси-N-метилпропанамид

[00963] К смеси *N*-метоксиметанамина (9,10 г, 93,2 ммоль, соль HCl) в ДМФА (150 мл) добавляли DIPEA (36,1 г, 279 ммоль), затем 3-(дибензиламино)-2-фторпропановую кислоту (13,4 г, 46,6 ммоль) и HATU (35,4 г, 93,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (15,0 г, 94% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 331,1 $(M+H)^+$.

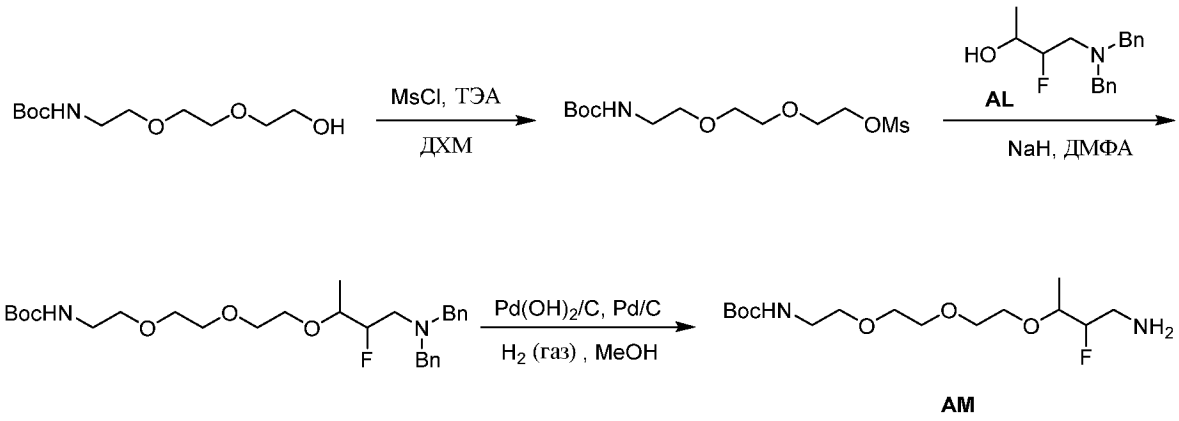
[00964] Стадия 3 - 4-(Дибензиламино)-3-фторбутан-2-он

[00965] К смеси 3-(дибензиламино)-2-фтор-*N*-метокси-*N*-метилпропанамида (7,00 г, 21,1 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли метилмагнийбромид (3 М, 21,1 мл, 63,3 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем медленного добавления насыщенного раствора хлорида аммония (30 мл) при перемешивании. Затем реакционную смесь вливали в 3 мл воды и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 80 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,40 г, 72% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 - 7,15 (m, 10H), 4,93 - 4,77 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,49 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 286,1 $(M+H)^+$.

[00966] Стадия 4 - 4-(Дибензиламино)-3-фторбутан-2-ол

[00967] К смеси 4-(дибензиламино)-3-фторбутан-2-она (4,40 г, 15,4 ммоль) в ТГФ (40 мл) и метаноле (20 мл) добавляли борогидрид натрия (1,17 г, 30,8 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили путем медленного добавления насыщенного раствора NH_4Cl (4 мл) при перемешивании. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток затем вливали в (5 мл) воды и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,30 г, 93% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 288,1 $(M+H)^+$.

[00968] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AM)**



[00969] Стадия 1 -2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат

[00970] К смеси *трет*-бутил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (2,00 г, 8,02 ммоль, № CAS 139115-92-7) и триэтиламина (2,44 г, 24,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли мезилхлорид (1,10 г, 9,63 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (15 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,60 г, 98% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,87 (s, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 2H), 3,73 - 3,66 (s, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 4H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

[00971] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этил]карбамат

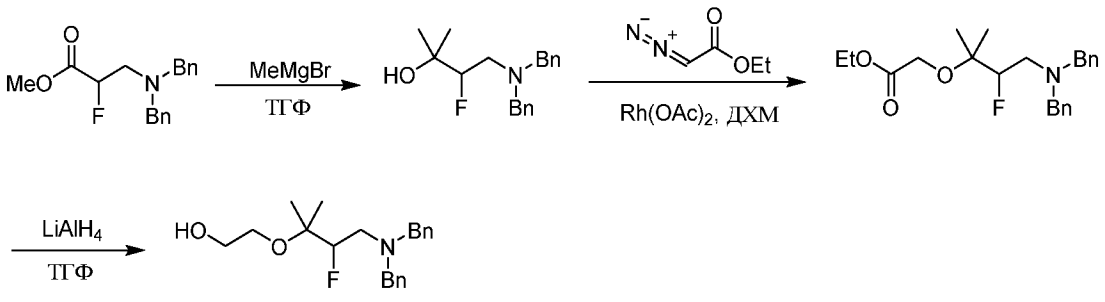
[00972] К смеси 4-(дибензиламино)-3-фторбутан-2-ола (1,60 г, 5,57 ммоль, промежуточное соединение AL) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрид натрия (668 мг, 16,7 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем добавляли 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (2,60 г, 7,94 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем медленного добавления воды (3 мл) при перемешивании. Затем реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и

подвергали экстракции с использованием этилацетата (4 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,25 г, 41% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 519,3 $(M+H)^+$.

[00973] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этил]карбамат

[00974] К смеси *трет*-бутил-N-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этил]карбамат (1,30 г, 2,51 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (470 мг, 10 масс. %) и Pd/C (470 мг, 10 масс. %) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (820 мг, 96% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 339,3 $(M+H)^+$.

[00975] **2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанол (Промежуточное соединение AN)**



AN

[00976] Стадия 1 - 4-(Дибензиламино)-3-фтор-2-метил-бутан-2-ол

[00977] К смеси метил-3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата (15,0 г, 49,7 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AH) в ТГФ (250 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 41,4 мл) по каплям при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водный хлорид аммония (10 мл) при 0 °C и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 50 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (15,0 г, 89% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 302,1 $(M+H)^+$.

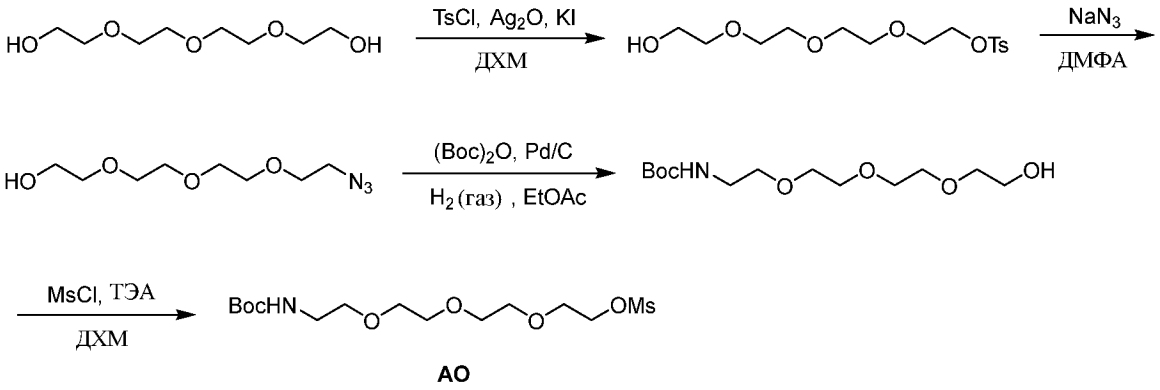
[00978] Стадия 2 - Этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетат

[00979] К раствору 4-(дибензиламино)-3-фтор-2-метил-бутан-2-ол (30,0 г, 99,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли $Rh(OAc)_2$ (440 мг, 1,99 ммоль) затем этил-2-диазоацетат (34,0 г, 298 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11,7 г, 28% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 388,1 $(M+H)^+$

[00980] Стадия 3 -2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанол

[00981] К раствору этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетат (8,00 г, 20,6 ммоль) в ТГФ (220 мл) добавляли литийалюминийгидрид(1,20 г, 30,9 ммоль, 98% чистота) при 0 °C, затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (2 мл) и раствором NaOH (15%, 6 мл) при 0 °C и реакционную смесь фильтровали. Фильтрат сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,90 г, 81% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,22 (m, 10H), 4,64 - 4,46 (dd, *J* = 7,6, 48,8 Гц, 1H), 3,82 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,58 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

[00982] **2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение АО)**



[00983] Стадия 1 -2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфонат

[00984] К раствору 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этанол (20,0 г, 103 ммоль, № CAS 112-60-7) и иодида калия (1,71 г, 10,3 ммоль) в ДХМ (2 л) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (19,6 г, 103 ммоль) и оксида серебра (28,6 г, 124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25,1 г, 70% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 14H), 2,45 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 349,0 $(M+H)^+$.

[00985] Стадия 2 - 2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этанол

[00986] К раствору 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфонат (13,5 г, 38,8 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли азид натрия (5,04 г, 77,5 ммоль) медленно. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом до половины объема (50 мл). Этилацетатный раствор неочищенного продукта использовали на следующей стадии непосредственно.

[00987] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат

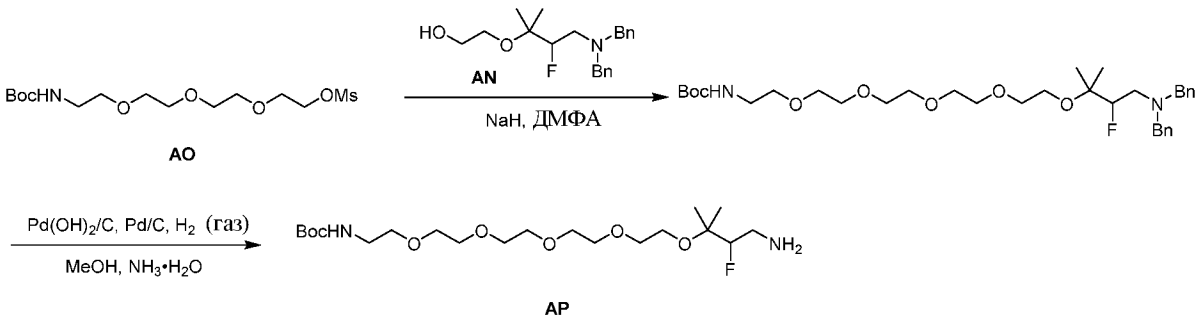
[00988] К раствору 2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этанол (15,0 г, 68,4 ммоль) и

$(Boc)_2O$ (74,7 г, 342 ммоль) в этилацетате (300 мл) добавляли Pd/C (5 г, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (15 psi (примерно 103 кПа) давление) при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2, ДХМ/MeOH = 10/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,1 г, 25% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,67 (s, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 4H), 3,69 - 3,63 (m, 8H), 3,55 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,34 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

[00989] Стадия 4 -2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат

[00990] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (3,0 г, 10,2 ммоль) и триэтиламина (2,07 г, 2,77 мл, 20,5 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли мезилхлорид (1,41 г, 12,3 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения смесь гасили водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (40 мл), затем промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,6 г, 95% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,05 (s, 1H), 4,43 - 4,39 (m, 2H), 3,82 - 3,78 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,69 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,62 (m, 4H), 3,56 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,34 (q, J = 4,8 Гц, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[00991] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AP)**



[00992] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

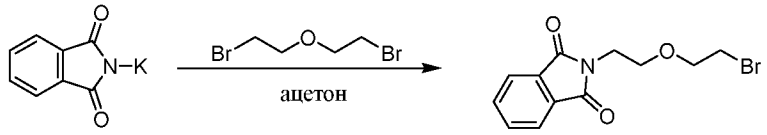
[00993] К смеси 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанол (1,50 г, 4,34 ммоль, промежуточное соединение AN) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (521 мг, 13,0 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем the 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (2,42 г, 6,51 ммоль, промежуточное соединение AO) добавляли. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем медленного добавления воды (10 мл) при перемешивании. Смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% $NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 39% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 621,5 $(M+H)^+$.

[00994] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[00995] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1,10 г, 1,77 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (600 мг, 10 масс. %), Pd/C (600 мг, 10 масс. %) и $NH_3•H_2O$ (455 мг, 12,9 ммоль, 500 мкл) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (750 мг, 96% выход) в виде

масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 441,3 $(M+H)^+$.

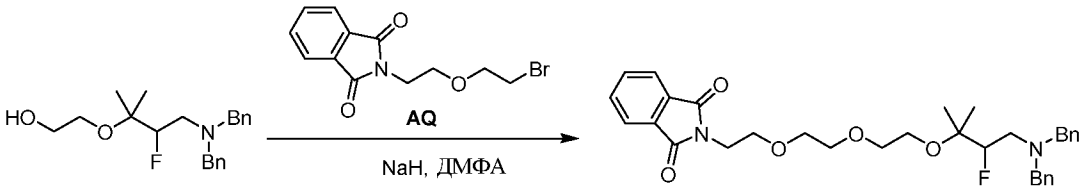
[00996] **2-[2-(2-Бромэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение AQ)**

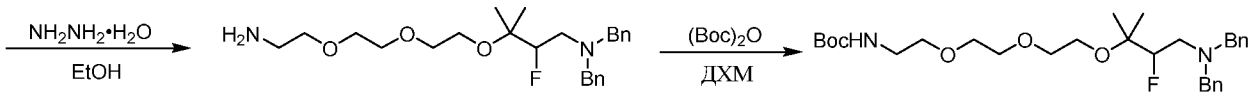


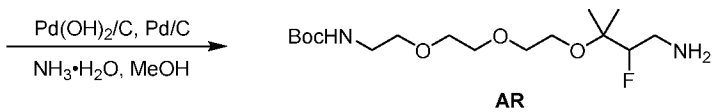
AQ

[00997] Раствор (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калия (10,0 г, 53,9 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (37,5 г, 161 ммоль) в ацетоне (250 мл) перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,0 г, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 3,96 - 3,90 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 4H), 3,42 (t, J = 6,0 Гц, 2H).

[00998] **Трет-бутилN-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AR)**







AR

[00999] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этил]изо индолин-1,3-дион

[001000] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанола (2,00 г, 5,79 ммоль, промежуточное соединение AN) в ДМФА (35 мл) добавляли гидрид натрия

(694 мг, 17,3 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч и затем добавляли 2-[2-(2-бромэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион (2,76 г, 9,26 ммоль, промежуточное соединение AQ) и реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (1 мл) при 0°C, и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанный продукт (5,00 г) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 563,2. (M+H)$^+$.

[001001] Стадия 2 - 3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-амин

[001002] К раствору 2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион (5,00 г, 8,89 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли гидразин (2,27 г, 44,4 ммоль, 98% чистота) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 38 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,50 г) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 433,1. (M+H)$^+$.

[001003] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этил]карбамат

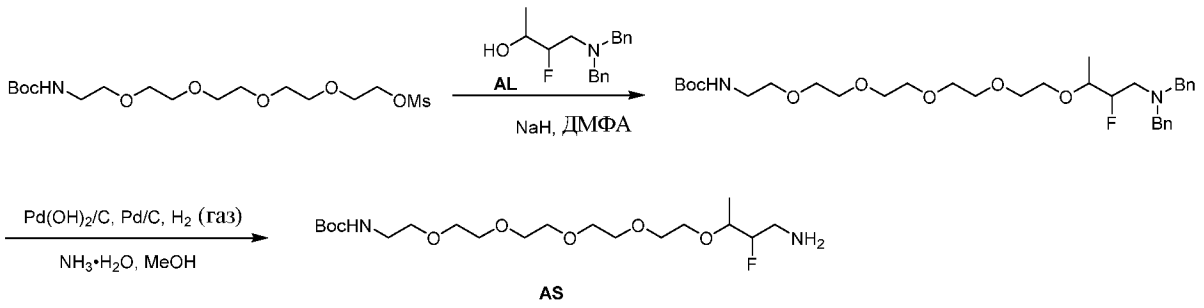
[001004] К раствору 3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1- амина (2,50 г, 5,78 ммоль, неочищенное вещество) в ДХМ (30 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (2,52 г, 11,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (950 мг, 30% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 7,2 Гц 4H), 7,31 (t, *J* = 7,2 Гц, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,64 (dd, *J* = 8,0, 49,2 Гц, 1H), 3,75 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,60 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,57 - 3,38 (m, 10H), 3,31 (d, *J* = 3,6 Гц, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 6H); ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 533,4. (M+H)$^+$.

[001005] Стадия 4 - Трет-бутилN-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-

диметилпропокси)этокси]этокси]этил]карбамат

[001006] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этил]карбамата (950 мг, 1,78 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (500 мг, 10 масс. %), Pd/C (500 мг, 10 масс. %) и $NH_3 \cdot H_2O$ (1,92 г, 20,7 ммоль, 38 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью водорода. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 55 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 88% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 5,51 (s, 1H), 4,32 - 4,15 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 8H), 3,54 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (dd, *J* = 1,6, 10 Гц, 6H); ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 353,2. $(M+H)^+$.

[001007] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AS)**



AS

[001008] Стадия 1 -Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

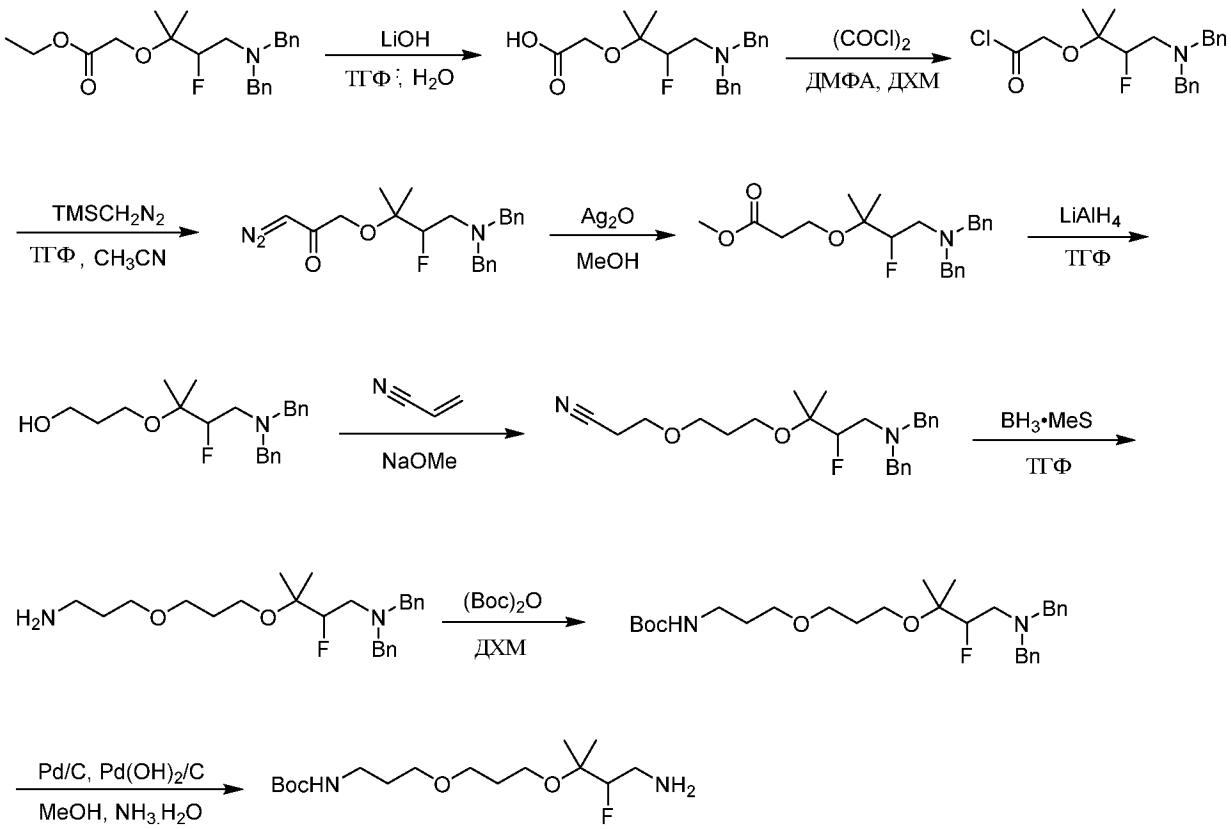
[001009] К раствору 4-(дибензиламино)-3-фторбутан-2-ола (968 мг, 3,37 ммоль, промежуточное соединение AL) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (404 мг, 10,1 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли 2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (2,10 г, 5,05 ммоль, синтезированный на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AK) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) и подвергали

экстракции с использованием этилацетата (2 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% $NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (640 мг, 25% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 607,3 $(M+H)^+$.

[001010] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001011] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (840 мг, 1,38 ммоль) в MeOH (20 мл) и $NH_3•H_2O$ (1 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (300 мг, 10 масс. %) и Pd/C (300 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (540 мг, 91% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 427,2 $(M+H)^+$.

[001012] **Трет-бутил-N-[3-[3-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)пропокси]пропил]карбамат (Промежуточное соединение AT)**



AT

[001013] Стадия 1 -2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]уксусная кислота

[001014] К раствору этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетата (5,00 г, 12,9 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AN) в ТГФ (50,0 мл) и H_2O (30,0 мл) добавляли LiOH (1,24 г, 51,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали и подкисляли с помощью 5 н. HCl (1 мл) до тех пор, пока pH не становился равен 5, и затем снова концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,50 г, 64% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,50 - 7,31 (m, 10H), 4,64 - 4,44 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 6H), 3,07 - 2,77 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H)

[001015] Стадия 2 - 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетилхлорид

[001016] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]уксусной

кислоты (2,00 г, 5,56 ммоль) в ДХМ (40,0 мл) добавляли ДМФА (4,07 мг, 55,6 мкмоль, 4,28 мкл) и $(COCl)_2$ (2,12 г, 16,6 ммоль, 1,46 мл) при 0 °C, затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 98% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 388,2 $(M+H)^+$ (+OEt от резкого охлаждения с этанолом).

[001017] Стадия 3 -1-диазо-3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропан-2-он

[001018] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетилхлорида (3,40 г, 9,00 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) и ACN (20,0 мл) по каплям добавляли $TMSCHN_2$ (2 М, 9,00 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 19 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,30 г, 65% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,21 (m, 10H), 5,08 (s, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 4H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,00 - 2,62 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H)

[001019] Стадия 4 - Метил-3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропаноат

[001020] К раствору 1-диазо-3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропан-2-она (2,00 г, 5,22 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Ag_2O (120 мг, 521 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 48% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,20 (m, 10H), 4,61 - 4,42 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,63 - 3,49 (m, 4H), 2,94 - 2,63 (m, 2H), 2,40 - 2,36 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H)

[001021] Стадия 5 - 3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропан-1-ол

[001022] К раствору метил-3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-

диметилпропокси]пропаноат (900 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли $LiAlH_4$ (116 мг, 3,02 ммоль, 98% чистота) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения смесь гасили водой (1 мл) и 15 % NaOH (1,5 мл) при 0 °C. Затем смесь фильтровали, сушили над Na_2SO_4, снова фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 90% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,21 (m, 10H), 4,64 - 4,45 (m, 1H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 4H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,96 - 2,63 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

[001023] Стадия 6 - 3-[3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропокси]пропаннитрил

[001024] К смеси 3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропан-1-ол (560 мг, 1,56 ммоль) и проп-2-еннитрил(1,60 г, 30,1 ммоль, 2,00 мл) добавляли NaOMe (841 мкг, 15,5 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 83% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,20 (m, 10H), 4,64 - 4,43 (m, 1H), 3,80 - 3,77 (m, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 4H), 3,44 - 3,28 (m, 4H), 3,00 - 2,62 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

[001025] Стадия 7 - 3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-

[001026] Раствор BH_3-Me_2S (10 М, 145 мкл) в ТГФ (20,0 мл) добавляли к раствору 3-[3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропокси]пропаннитрила (300 мг, 727 мкмоль) в ТГФ (5,00 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения смесь гасили MeOH (3 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 65% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 417,4 $(M+H)^+$.

[001027] Стадия 8 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-

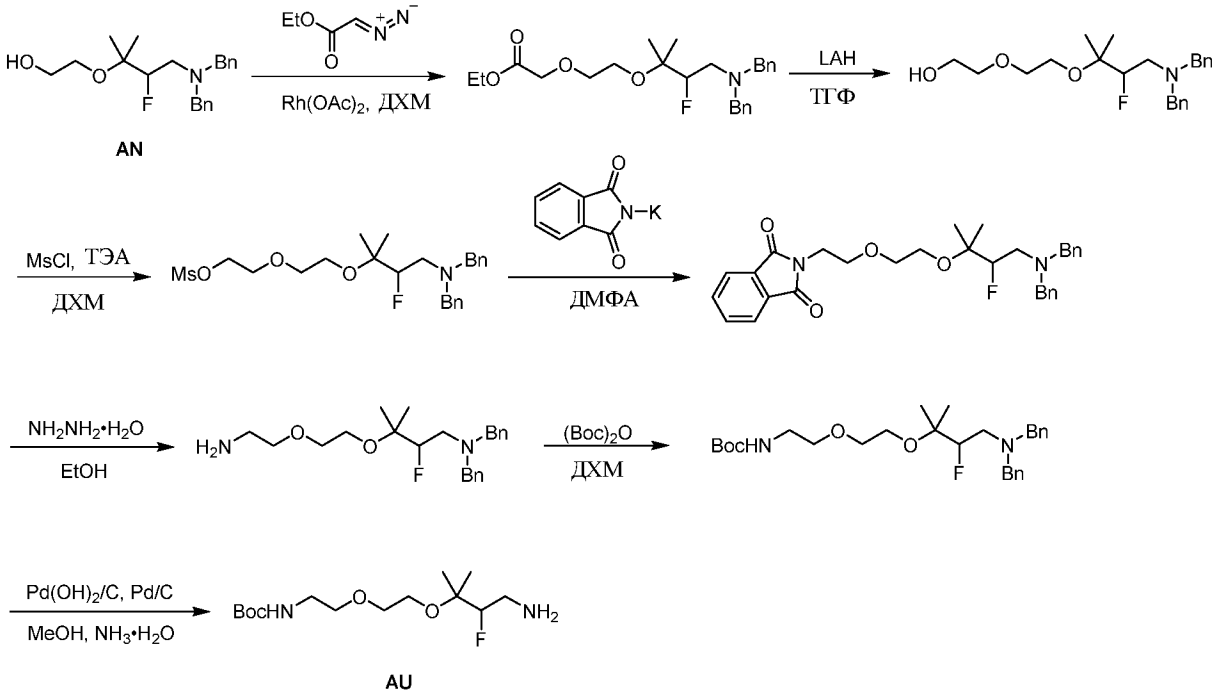
диметилпропокси]пропокси]пропил]карбамат

[001028] К раствору 3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-амин (300 мг, 720 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (314 мг, 1,44 ммоль, 330 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 45% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $(M+1)^+$: 517,3.

[001029] Стадия 9 - Трет-бутил-N-[3-[3-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)пропокси]пропил]карбамат

[001030] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]пропокси]пропил]карбамата (180 мг, 348 мкмоль) и $NH_3 \cdot H_2O$ (151 мг, 1,30 ммоль, 166 мкл, 30 масс. %) в MeOH (5,00 мл) добавляли Pd/C (90,0 мг, 348 мкмоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (90,0 мг, 348 мкмоль, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 59 % выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 337,2 $(M+H)^+$

[001031] **Трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AU)**



AN

AU

[001032] <u>СТАДИЯ 1 - ЭТИЛ-2-[2-[3-(ДИБЕНЗИЛАМИНО)-2-ФТОР-1,1-ДИМЕТИЛПРОПОКСИ]ЭТОКСИ]АЦЕТАТ</u>

[001033] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанола (4,00 г, 11,6 ммольПромежуточное соединение AN) и $Rh(OAc)_2$ (128 мг, 579 мкмоль) в ДХМ (80 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (3,96 г, 34,7 ммоль) в ДХМ (40 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (60 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Органический слой сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,63 г, 93% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 432,2 $(M+H)^+$.

[001034] <u>Стадия 2 - 2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этанол</u>

[001035] К смеси $LiAlH_4$ (611 мг, 16,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]ацетата (4,63 г, 10,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (0,55 мл) при 0°C.

Затем к реакционной смеси добавляли 15% раствор NaOH (1,5 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,53 г, 84% выход) в виде масла желтого цвета.

[001036] Стадия 3 -2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этилметансульфонат

[001037] К раствору 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этанола (3,53 г, 9,06 ммоль) и ТЭА (2,29 г, 22,7 ммоль) в ДХМ (35 мл) по каплям добавляли MsCl (1,56 г, 13,6 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,50 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,24 (m, 10H), 4,63 - 4,46 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,68 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,96 - 2,67 (m, 2H), 1,11 (s, 6H).

[001038] Стадия 4 -2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001039] К раствору 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этилметансульфоната (4,50 г, 9,62 ммоль) в ДМФА (45 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (2,67 г, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,90 г, 96% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 519,3 $(M+H)^+$.

[001040] Стадия 5 - 3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-амин

[001041] К раствору 2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-

диметилпропокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (4,99 г, 9,62 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (2,41 г, 48,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 15 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток разбавляли ДХМ (30 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,74 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 389,2 $(M+H)^+$.

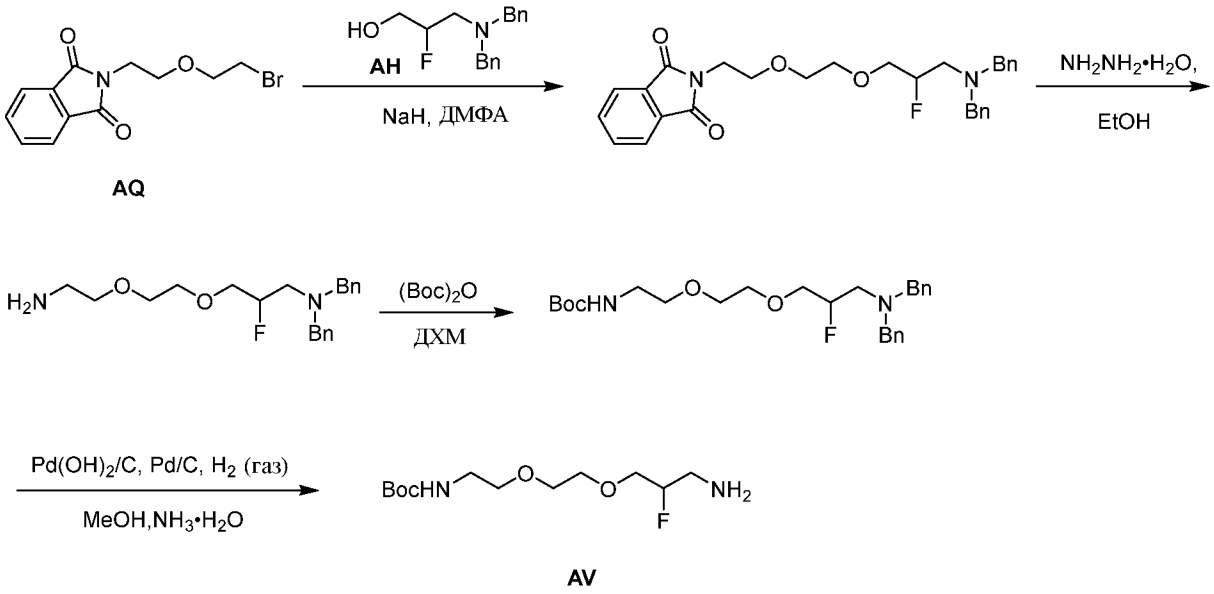
[001042] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]карбамат

[001043] К раствору 3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-амина (3,74 г, 9,63 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (4,20 г, 19,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,10 г, 66% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 489,1 $(M+H)^+$.

[001044] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этил]карбамат

[001045] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]карбамата (3,10 г, 6,34 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (1,5 г, 10 масс. %), $Pd(OH)_2/C$ (1,5 г, 10 масс. %) и $NH_3 \cdot H_2O$ (910 мг, 6,49 ммоль, 25 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,82 г, 93% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 309,1 $(M+H)^+$.

[001046] **Трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AV)**



[001047] Стадия 1 -2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001048] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (1,00 г, 3,66 ммоль, Промежуточное соединение AH) в ДМФА (15,0 мл) добавляли NaH (439 мг, 10,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Затем добавляли 2-[2-(2-бромэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион (1,64 г, 5,49 ммоль, промежуточное соединение AQ) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 4 ч. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (1 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,79 г, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 491,3 $(M+H)^+$.

[001049] Стадия 2 - 3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]-N,N-дибензил-2-фторпропан-1-амин

[001050] К раствору 2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (2,68 г, 5,46 ммоль) в EtOH (30,0 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (5,58 г, 109 ммоль, 5,42 мл, 98% чистота). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 40 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Твердое вещество разбавляли ДХМ (50 мл) и перемешивали в течение 15 минут, фильтровали, и органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,97 г, 80% выход)

в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 361,2 $(M+H)^+$.

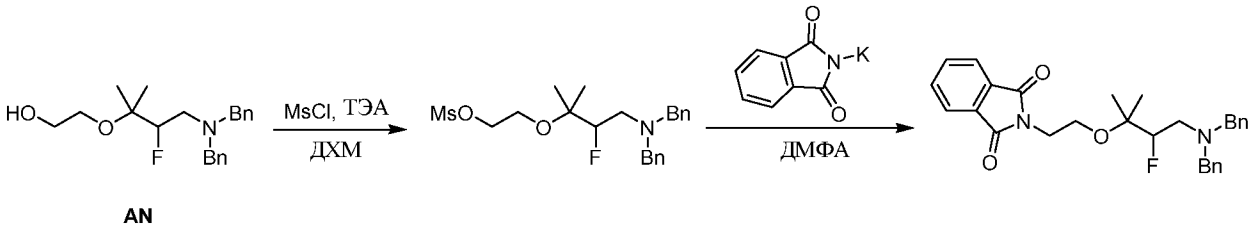
[001051] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этил]карбамат

[001052] К раствору 3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-N,N-дибензил-2-фторпропан-1-амина (1,97 г, 5,47 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (2,39 г, 10,9 ммоль, 2,51 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (930 мг, 36% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 461,2 $(M+H)^+$.

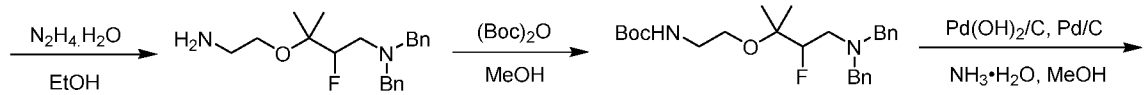
[001053] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этил]карбамат

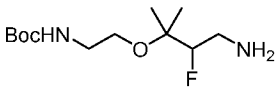
[001054] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этил]карбамата (930 мг, 2,02 ммоль) в MeOH (10,0 мл) и $NH_3.H_2O$ (200 мкл) добавляли Pd/C (500 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (500 мг, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (560 мг, 98% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 281,1 $(M+H)^+$.

[001055] **Трет-бутил-N-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение AW)**



AN





AW

[001056] Стадия 1 -2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этилметансульфонат

[001057] К смеси 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанола (1,50 г, 4,34 ммоль, промежуточное соединение AN) и Et_3N (1,32 г, 13,0 ммоль, 1,81 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (746 мг, 6,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь гасили водой (15 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,90 г, 98% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 424,2 $(M+H)^+$.

[001058] Стадия 2 - 2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]изоиндолин-1,3-

[001059] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этилметансульфоната (1,70 г, 4,01 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (817 мг, 4,42 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 X 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,90 г, 99%

выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 475,2 $(M+H)^+$.

[001060] Стадия 3 - 3-(2-Аминоэтокси)-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-амин

[001061] К раствору 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (1,90 г, 4,00 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (2,05 г, 40,0 ммоль, 1,99 мл, 98% чистота). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,50 г, неочищенное вещество) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 345,2 $(M+H)^+$.

[001062] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]

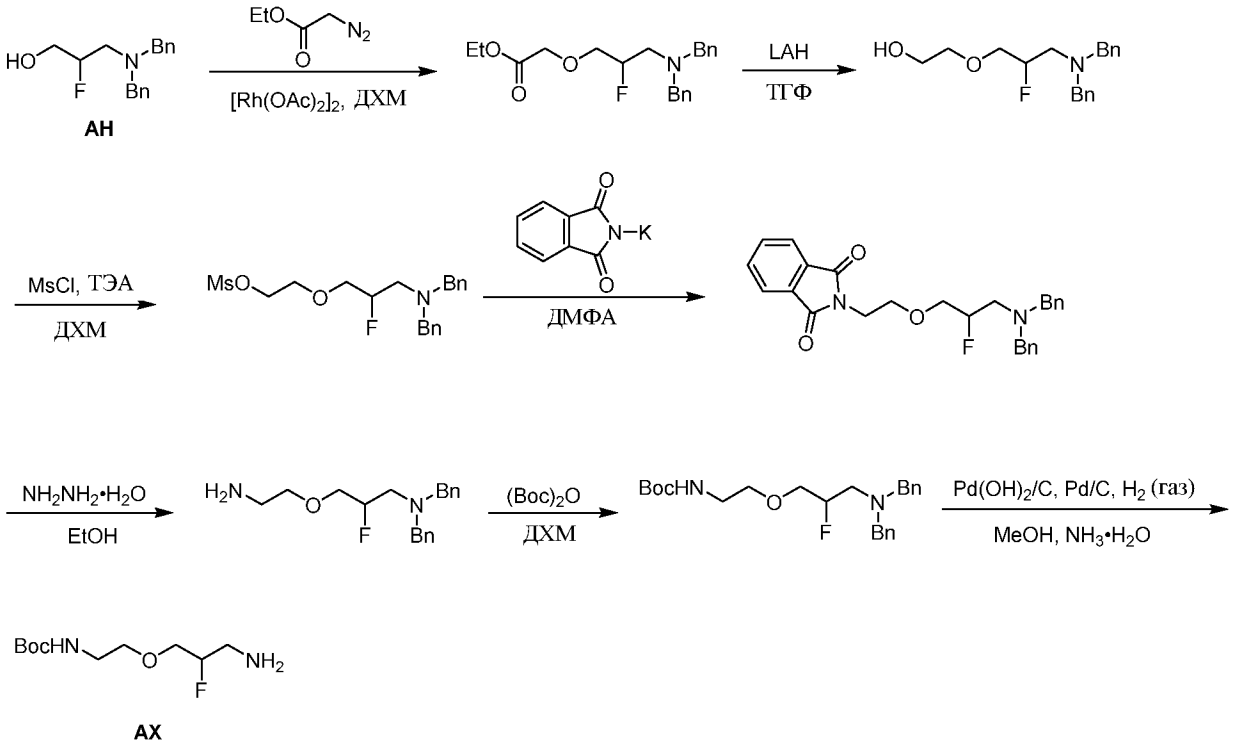
[001063] К раствору 3-(2-аминоэтокси)-N,N-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-амина (1,00 г, 2,90 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1,27 г, 5,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,29 г, 90% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,22 (m, 10H), 4,66 - 4,41 (m, 2H), 3,82 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,60 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,41 - 3,24 (m, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,13 - 1,06 (m, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 445,3 $(M+H)^+$.

[001064] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этил]карбамат

[001065] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]карбамата (1,3 г, 2,9 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (0,5 г, 10 масс. %), $Pd(OH)_2$/C (0,5 г, 10 масс. %) и $NH_3 \cdot H_2O$ (100 мкл, 30 масс. %, каталитическое количество). Смесь дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере газообразного водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 90% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,93 (s, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,38 - 3,19 (m, 2H), 3,13 - 2,91 (m, 2H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 1,46 (s,

9H), 1,22 (dd, J = 1,2, 10,6 Гц, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 265,1 $(M+H)^+$.

[001066] **Трет-бутил-N-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение AX)**



[001067] Стадия 1 - Этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]ацетат

[001068] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ол (5,00 г, 18,2 ммоль, Промежуточное соединение AH) в ДХМ (100 мл) добавляли $[Rh(OAc)_2]_2$ (80,8 мг, 365 мкмоль) в ДХМ (50,0 мл) затем и этил-2-диазоацетат (6,26 г, 54,8 ммоль, 5,74 мл) по каплям добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (0,1% $NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,23 г, 78% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,25 (m, 10H), 4,92 - 4,71 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 3,79 - 3,53 (m, 6H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001069] Стадия 2 - 2-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]этанол

[001070] К раствору $LiAlH_4$ (1,15 г, 30,1 ммоль) в ТГФ (70,0 мл) добавляли раствор этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]ацетата (7,23 г, 20,1 ммоль) по каплям

растворяли в ТГФ (30,0 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. После завершения смесь гасили водой (3 мл), затем добавляли 15% NaOH (3 мл) до тех пор, пока осадок не переставал образовываться. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,88 г, 92% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,26 (m, 10H), 4,86 - 4,64 (m, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 8H), 3,58 - 3,51 (m, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H).

[001071] Стадия 3 -2-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]этилметансульфонат

[001072] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этанола (2,00 г, 6,30 ммоль) и ТЭА (1,28 г, 12,6 ммоль, 1,75 мл) в ДХМ (20,0 мл) добавляли MsCl (866 мг, 7,56 ммоль, 585 мкл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли ДХМ (30 мл), затем промывали H_2O (3 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,27 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,25 (m, 10H), 4,83 - 4,63 (m, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 6H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,81 - 2,69 (m, 2H)

[001073] Стадия 4 -2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001074] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этилметансульфоната (2,27 г, 5,74 ммоль) в ДМФА (20,0 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (1,59 г, 8,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. После завершения смесь разбавляли водой (50 мл) затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,56 г, 80% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 447,2 $(M+H)^+$.

[001075] Стадия 5 - 3-(2-Аминоэтокси)-N,N-дибензил-2-фторпропан-1-амин

[001076] К раствору 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (2,56 г, 5,73 ммоль) в EtOH (25,0 мл) добавляли N_2H_4•H_2O (1,46 г, 28,6 ммоль, 1,42 мл, 98% чистота) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный

остаток разбавляли ДХМ (50 мл), перемешивали в течение 15 мин, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 82% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 317,1 $(M+H)^+$.

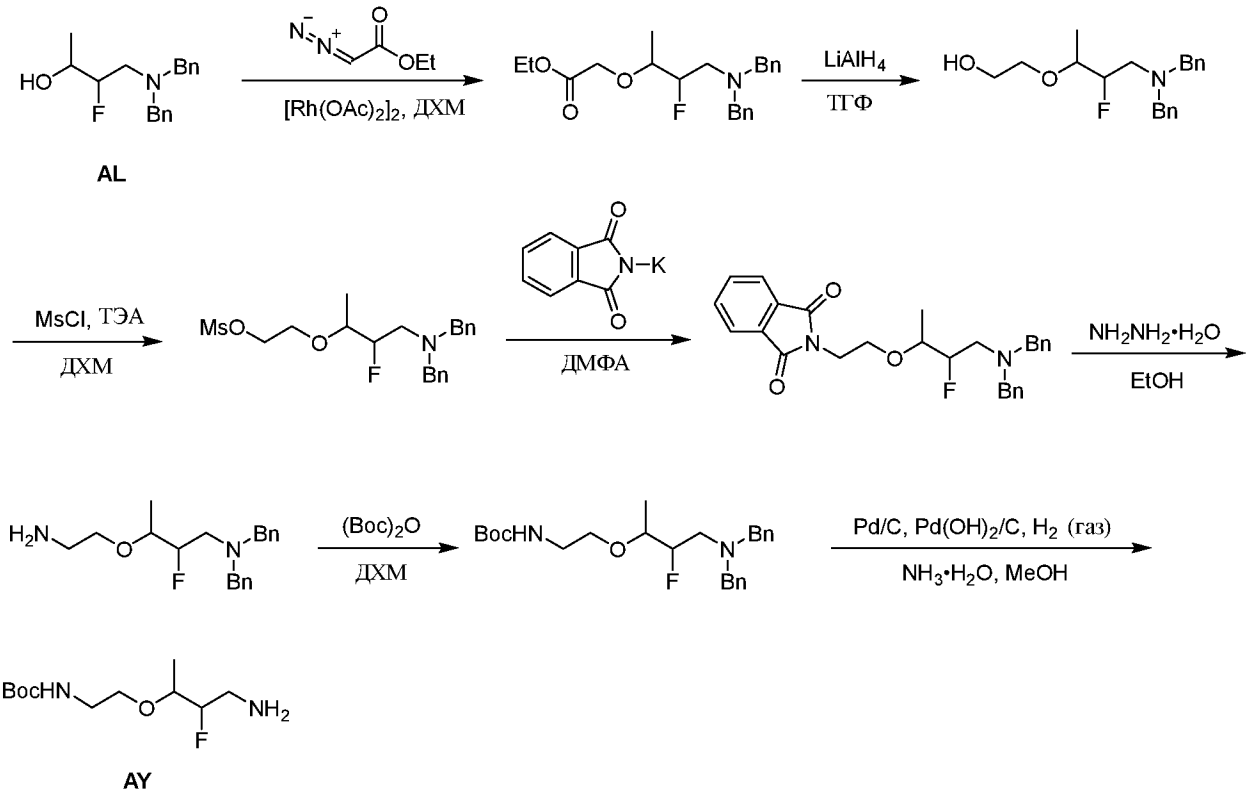
[001077] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]карбамат

[001078] К раствору 3-(2-аминоэтокси)-*N*,*N*-дибензил-2-фторпропан-1-амина (1,50 г, 4,74 ммоль) в ДХМ (15,0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1,55 г, 7,11 ммоль, 1,63 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,37 г, 67% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 417,2 $(M+H)^+$.

[001079] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этил]карбамат

[001080] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]карбамата (1,30 г, 3,12 ммоль) в смешанном с растворителем растворе MeOH (15,0 мл) и $NH_3 \cdot H_2O$ (300 мкл) добавляли Pd/C (600 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (600 мг, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (730 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 237,0 $(M+H)^+$.

[001081] **Трет-бутил-N-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение AY)**



[001082] Стадия 1 - Этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]ацетат

[001083] К смеси 4-(дибензиламино)-3-фторбутан-2-ола (1,00 г, 3,48 ммоль, промежуточное соединение AL) и $[Rh(OAc)_2]_2$ (15,3 мг, 69,6 мкмоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (1,19 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения реакционную смесь вливали в 30 мл воды и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (890 мг, 67% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,22 (m, 10H), 4,83 - 4,50 (m, 1H), 4,25 - 4,00 (m, 4H), 3,81 - 3,57 (m, 5H), 2,99 - 2,75 (m, 2H), 1,31 - 1,26 (m, 3H), 1,12 - 1,02 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 374,1 $(M+H)^+$.

[001084] Стадия 2 - 2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этанол

[001085] К смеси этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]ацетата (890 мг,

2,38 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли $LiAlH_4$ (138 мг, 3,57 ммоль, 98% чистота) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 30 мин. После завершения реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) и раствором NaOH (15 %, 0,5 мл) при 0 °C. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (730 мг, 95% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 332,1 $(M+H)^+$.

[001086] Стадия 3 -2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этилметансульфонат

[001087] К смеси 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этанола (730 мг, 2,20 ммоль) и ТЭА (668 мг, 6,61 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (378 мг, 3,30 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 100% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 410,1 $(M+H)^+$.

[001088] Стадия 4 - 2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001089] К смеси 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этилметансульфоната (900 мг, 2,20 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (610 мг, 3,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 95% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 461,2 $(M+H)^+$.

[001090] Стадия 5 - 3-(2-Аминоэтокси)-N,N-дибензил-2-фторбутан-1-амин

[001091] К смеси 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 2,17 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (869 мг, 17,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 20 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток вливали в 30

мл ДХМ, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 73% чистота, 75% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 333,1 $(M+H)^+$.

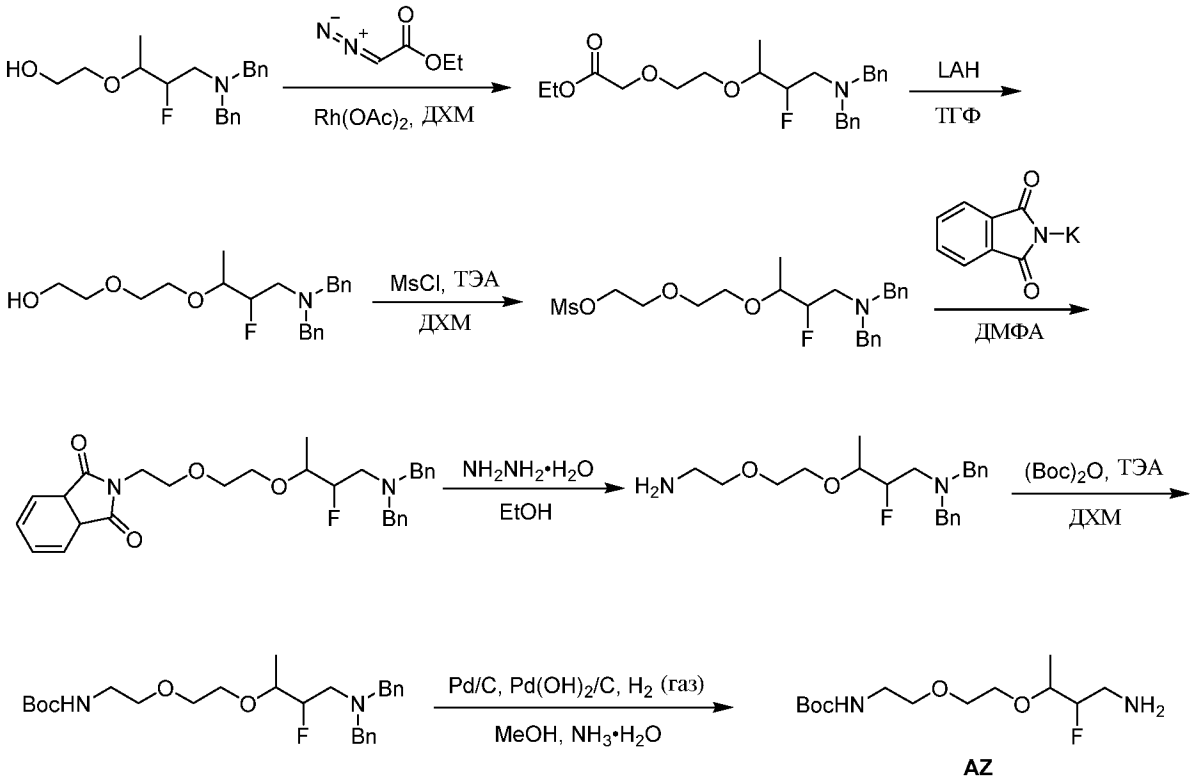
[001092] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этил]карбамат

[001093] К смеси 3-(2-аминоэтокси)-*N*,*N*-дибензил-2-фторбутан-1-амина (800 мг, 2,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1,06 г, 4,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (520 мг, 48% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,23 (m, 10H), 4,87 - 4,41 (m, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,44 (m, 2H), 3,39 - 3,24 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,91 - 2,65 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 9H), 1,07 - 0,98 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 431,2 $(M+H)^+$.

[001094] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этил]карбамат

[001095] К смеси *трет*-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этил]карбамата (520 мг, 1,21 ммоль), Pd/C (300 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 масс. %) в MeOH (10 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (169 мг, 1,21 ммоль 25% масс. %) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 100% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,09 - 4,78 (m, 1H), 4,41 - 4,07 (m, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,77 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,14 - 1,10 (m, 3H).

[001096] **Трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение AZ)**



[001097] Стадия 1 - Этил-2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]ацетат

[001098] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этанола (3,30 г, 9,96 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AY) в ДХМ (50 мл) добавляли $Rh(OAc)_2$ (44 мг, 199 мкмоль), затем по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (3,41 г, 29,9 ммоль, 3,13 мл) в ДХМ (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 58% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 418,1 $(M+H)^+$.

[001099] Стадия 2 - 2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этанол

[001100] К раствору этил-2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]ацетата (1,00 г, 2,40 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли $LiAlH_4$ (136 мг, 3,59 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили путем добавления воды (1 мл), 15% NaOH (3 мл) затем еще воды (1 мл). Образовалось большое количество белого осадка, смесь фильтровали и фильтрат

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (880 мг, 93% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 376,2 $(M+H)^+$.

[001101] Стадия 3 -2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этилметансульфонат

[001102] К раствору 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этанола (2,40 г, 6,39 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли Et_3N (1,94 г, 19,2 ммоль, 2,67 мл) и MsCl (1,10 г, 9,59 ммоль, 742 мкл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,90 г, 98% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 454,1 $(M+H)^+$.

[001103] Стадия 4 -2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001104] К раствору 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этилметансульфоната (2,90 г, 6,39 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (1,30 г, 7,03 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 ч. После завершения смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,8 г) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 505,2 $(M+H)^+$.

[001105] Стадия 5 - 3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]-N,N-дибензил-2-фторбутан-1-амин

[001106] К раствору 2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (3,80 г, 7,53 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (3,85 г, 75,3 ммоль, 3,73 мл, 98% чистота). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 375,1 $(M+H)^+$.

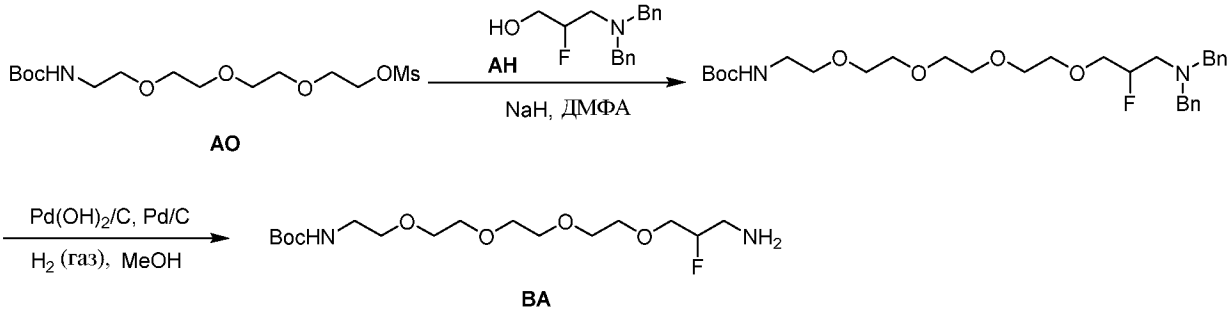
[001107] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этил]карбамат

[001108] К раствору 3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-N,N-дибензил-2-фторбутан-1-амина (3,00 г, 8,01 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (3,50 г, 16,02 ммоль, 3,68 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 475,2 $(M+H)^+$.

[001109] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этил]карбамат

[001110] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этил]карбамата (2,00 г, 4,21 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 10 масс. %), $Pd(OH)_2/C$ (400 мг, 10 масс. %), $NH_3•H_2O$ (404 мг, 3,46 ммоль, 30 масс. %). Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 36 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 32% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,36 - 5,13 (m, 1H), 4,54 - 4,29 (m, 1H), 3,79 - 3,46 (m, 7H), 3,33 (s, 2H), 3,08 - 2,73 (m, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,57 - 1,38 (m, 9H), 1,36 - 1,14 (m, 3H).

[001111] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BA)**



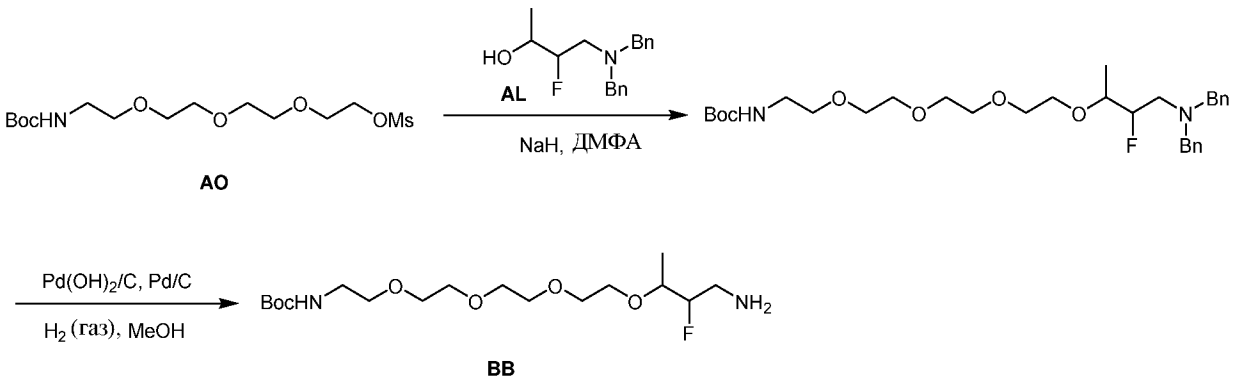
[001112] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этил]-карбамат

[001113] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (550 мг, 2,01 ммоль, промежуточное соединение AH) в *N*,*N*-диметилформамиде (16 мл) добавляли гидроксид натрия (241 мг, 6,04 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут, затем добавляли 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]-этокси]этилметансульфонат (747 мг, 2,01 ммоль, промежуточное соединение AO). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4,5 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления ледяной воды (30 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 20 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 54% выход) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,23 (m, 10H), 5,08 (m, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 17H), 3,57 - 3,52 (m, 3H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 2,77 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,72 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

[001114] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001115] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]-этил]карбамата (600 мг, 1,09 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 масс. %) в атмосфере газообразного азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаток на фильтре промывали метанолом (3 X 10 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (310 мг, 76% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 369,2 $(M+H)^+$.

[001116] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BB)**



[001117] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

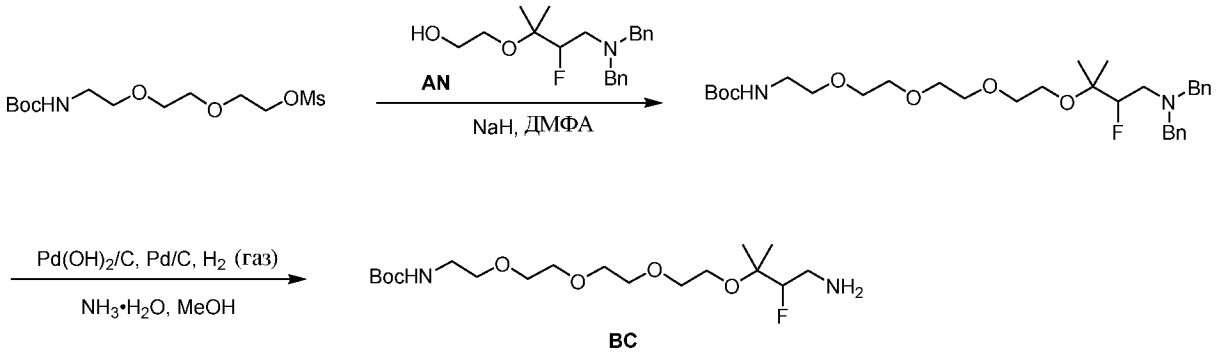
[001118] К раствору 4-(дибензиламино)-3-фторбутан-2-ола (476 мг, 1,66 ммоль, промежуточное соединение AL) в ДМФА (8 мл) добавляли NaH (199 мг, 4,97 ммоль) при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем к указанной выше смеси добавляли 2-[2-[2-[2-(трет - бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (800 мг, 2,15 ммоль, промежуточное соединение AO). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (362 мг, 29% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 563,1 $(M+H)^+$.

[001119] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата

[001120] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (430 мг, 764 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, масс. %), $Pd(OH)_2/C$ (200 мг, масс. %) и $NH_3 \cdot H_2O$ (182 мг, 30 масс. %, 1,30 ммоль). Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 86% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС

(ИЭР$^+$) *m/z* 383,1 $(M+H)^+$.

[001121] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BC)**



[001122] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

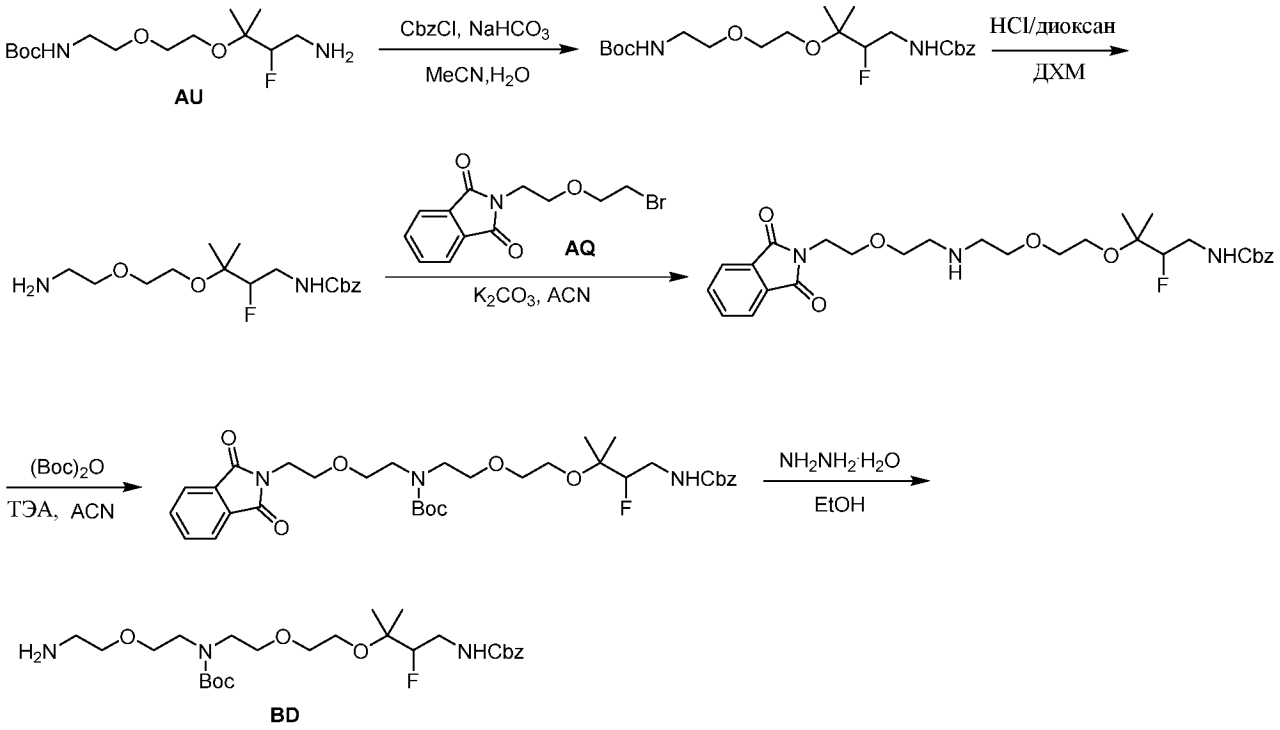
[001123] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанола (800 мг, 2,32 ммоль, промежуточное соединение AN) в ДМФА (12 мл) добавляли NaH (277 мг, 6,95 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0°C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (834 мг, 2,55 ммоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения AM) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 49% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 577,2 $(M+H)^+$.

[001124] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001125] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (450 мг, 780 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (150 мг, 10 масс. %), Pd/C (150 мг, 10 масс. %) и $NH_3•H_2O$ (455 мг,

4,93 ммоль, 38 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 62 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 64% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,24 (s, 1H), 4,33 - 4,10 (m, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 12H), 3,54 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,38 - 3,25 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 1,60 (ушир. s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 1,20 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H).

[001126] **Трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-N-[2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BD)**



[001127] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]карбамат

[001128] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этил]карбамата (1,1 г, 3,57 ммоль, промежуточное соединение

AU) в смешанном растворителе ACN (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $NaHCO_3$ (898 мг, 10,7 ммоль, 416 мкл) и CbzCl (730 мг, 4,28 ммоль, 608 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (2X20 мл) и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 95% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 465,2(M + Na)$^+$.

[001129] Стадия 2 - Бензил-N-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2-фтор-3-метил-бутил]карбамат

[001130] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]карбамата (1,5 г, 3,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3,00 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,3 г, 93% выход, соль HCl) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 343,1(M +H)$^+$.

[001131] Стадия 3 - Бензил-N-[3-[2-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этиламино]этокси]этокси]-2-фтор-3-метил-бутил]карбамат

[001132] К раствору бензил-N-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2-фтор-3-метил-бутил]карбамата (1,3 г, 3,80 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,05 г, 7,59 ммоль) и 2-[2-(2-бромэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион (1,08 г, 3,61 ммоль, промежуточное соединение AQ). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,1 г, неочищенного, 65% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 560,3 (M +H)$^+$.

[001133] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этил]карбамат

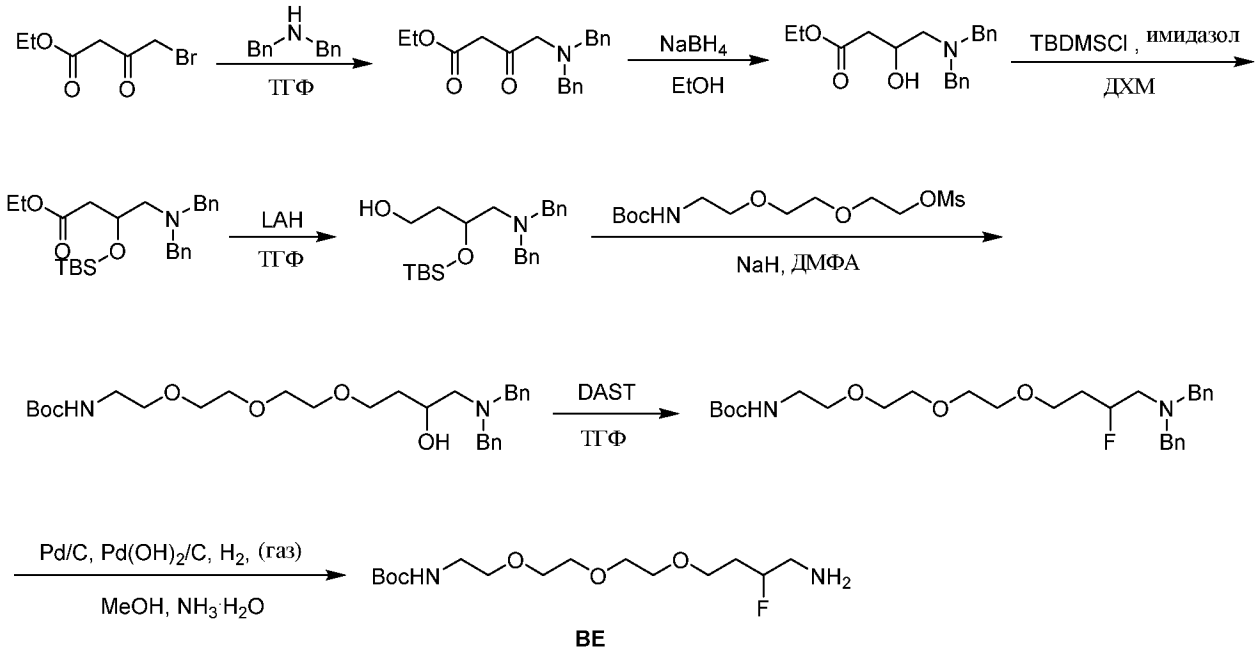
[001134] К раствору бензил-N-[3-[2-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этиламино]этокси]этокси]-2-фтор-3-метилбутил]карбамата (2,1 г, 3,8 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1,23 г, 5,63 ммоль, 1,29 мл) и ТЭА (379 мг, 3,75 ммоль, 522 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения

реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 27% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 682,3 (M +Na)$^+$.

[001135] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-N-[2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фтор-1,1 -диметилпропокси]этокси]этил]карбамат

[001136] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этил]-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этил]карбамата (500 мг, 757 мкмоль) в EtOH (30 мл) добавляли $N_2H_4.H_2O$ (193 мг, 3,79 ммоль, 187 мкл, 98% чистота) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ: MeOH =10/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 84% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 530,3 (M +H)$^+$.

[001137] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(4-амино-3-фторбутокси)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BE)**



BE

[001138] Стадия 1 - Этил-4-(дибензиламино)-3-оксобутаноат

[001139] К смеси N-бензил-1-фенилметанамина (49,5 г, 251 ммоль, 48,1 мл), этил-4-бром-3-оксобутаноата (25 г, 119 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли раствор этил-4-бром-3-оксобутаноата (25 г, 119 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ACN/H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (27 г, 69 % выход) в виде масла черно-коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 326,1$(M+H)^+$.

[001140] Стадия 2 - Этил-4-(дибензиламино)-3-гидрокси-бутаноат

[001141] К смеси этил-4-(дибензиламино)-3-оксобутаноата (4 г, 12,2 ммоль) в EtOH (50 мл) по каплям добавляли $NaBH_4$ (930 мг, 24,5 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (5 мл) при перемешивании, реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток вливали в H_2O (15 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,4 г, 85% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 328,1 $(M+H)^+$.

[001142] Стадия 3 - Этил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(дибензиламино)бутаноат

[001143] К раствору этил-4-(дибензиламино)-3-гидрокси-бутаноата (3,0 г, 9,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли имидазол (2,5 г, 36,7 ммоль) и TBDMSCl (4,14 г, 27,4 ммоль, 3,37 мл) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,6 г, 88% выход) в виде бесцветного масла.^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,20 (m, 10H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 2,78 - 2,76 (m, 1H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 2,22 - 2,18 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[001144] Стадия 4 - 3-[Трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(дибензиламино)бутан-1-ол

[001145] К раствору этил-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(дибензиламино)бутаноата (3,6 г, 8,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли порциями $LiBH_4$ (532 мг, 24,4 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл), и затем разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,8 г, 51% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,26 (m, 10H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 4H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,50 - 2,46 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 6H).

[001146] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-(дибензиламино)-3-гидрокси-бутокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001147] К раствору 3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(дибензиламино)бутан-1-ола (1,8 г, 4,50 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (540 мг, 13,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (2,21 г, 6,76 ммоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения AM). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (20 мл) и затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 X 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 11% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 517,2 $(M+H)^+$.

[001148] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-(дибензиламино)-3-фторбутокси]этокси]этокси]этил]карбамат

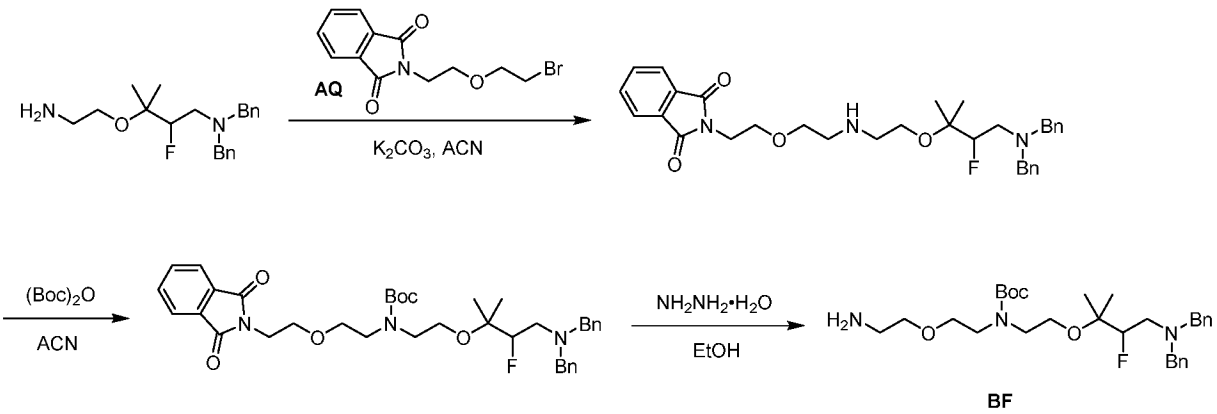
[001149] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-(дибензиламино)-3-гидрокси-

бутокси]этокси]этокси]этил]карбамата (230 мг, 445 мкмоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли DAST (86,1 мг, 534 мкмоль, 70,5 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (10 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 71% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 519,3 $(M+H)^+$.

[001150] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(4-амино-3-фторбутокси)этокси]этокси]этил]карбамат

[001151] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-(дибензиламино)-3-фторбутокси]этокси]этокси]этил]карбамата (0,28 г, 539,85 мкмоль) в MeOH (10 мл) и $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 539 мкмоль,10 масс. %) и Pd/C (100 мг, 539 мкмоль, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 68% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 339,0 $(M+H)^+$.

[001152] **Трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BF)**



[001153] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этиламино]этокси]этил]изо-индолин-1,3-дион

[001154] К раствору 2-[2-(2-бромэтокси)этил]изоиндолин-1,3-диона (1,95 г, 6,53

ммоль, промежуточное соединение AQ) в ацетонитриле (150 мл) добавляли карбонат калия (3,01 г, 21,7 ммоль) и 3-(2-аминоэтокси)-*N*,*N*-дибензил-2-фтор-3-метил-бутан-1-амин (2,50 г, 7,26 ммоль, синтезированный на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения AW). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 51% чистота, 50% выход) в виде светло-желтой смолы. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 562,3 $(M+H)^+$.

[001155] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]-N-[2-[2-(1,3-ди- оксоизоиндолин-2-ил)этокси]этил]карбамат

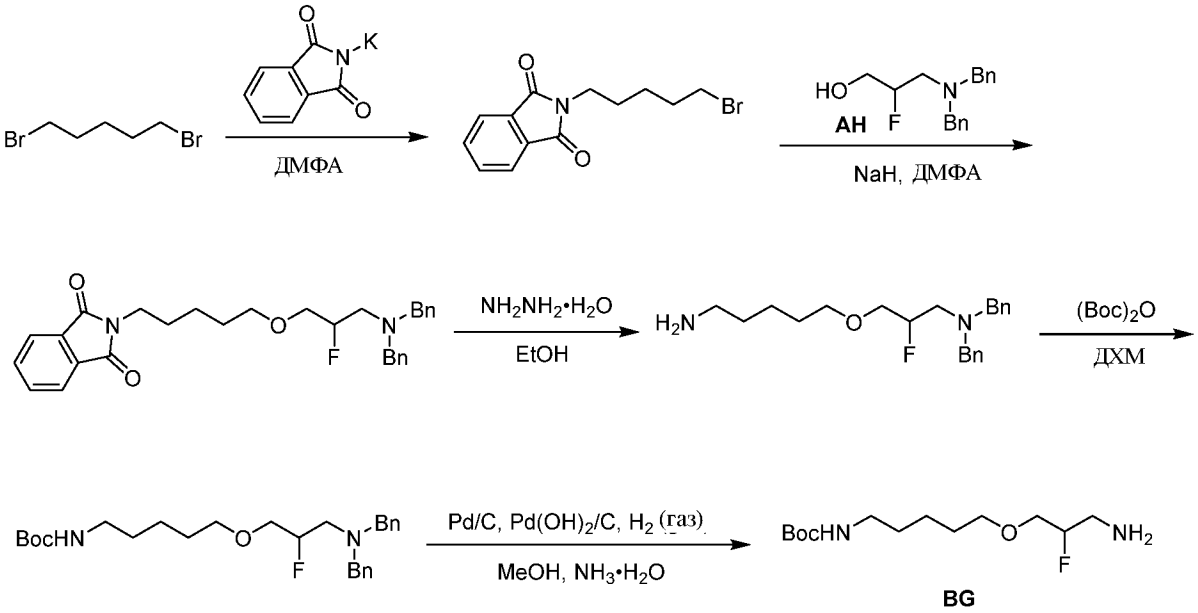
[001156] К раствору 2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этиламино]этокси]-этил]изоиндолин-1,3-диона (4,00 г, 51% чистота, 3,63 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли Boc_2O (2,38 г, 10,9 ммоль, 2,50 мл). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 8:1 до 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 91% выход) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 4H), 7,32 - 7,29 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,78 - 3,59 (m, 6H), 3,54 - 3,15 (m, 8H), 2,93 - 2,78 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s， 3H), 1,04 (s, 3H).

[001157] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]карбамат

[001158] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этил]-*N*-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этил]карбамата (1,00 г, 1,51 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидразина гидрат (1,51 г, 30,2 ммоль, 1,47 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Затем остаток разбавляли (петролейный эфир: этилацетат = 5:1, 25 мл). Нерастворимое вещество фильтровали и фильтрат сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (780 мг, 97% выход) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34

- 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,20 (m, 4H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 4,50 - 4,34 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,53 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,44 - 3,11 (m, 10H), 2,86 - 2,52 (m, 4H), 1,52 (ушир. s, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

[001159] **Трет-бутил-N-[5-(3-амино-2-фторпропокси)пентил]карбамат (Промежуточное соединение BG)**



[001160] Стадия 1 -2-(5-Бромпентил)изоиндолин-1,3-дион

[001161] К раствору 1,5-дибромпентана (55,9 г, 243 ммоль, 32,9 мл) в ацетоне (250 мл) порциями добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (15,0 г, 81,0 ммоль) в течение 30 минут. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 15 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 15:1 до 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 г, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 296,0 $(M+H)^+$.

[001162] Стадия 2 - 2-[5-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]пентил]изоиндолин-1,3-дион

[001163] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (2,00 г, 7,32 ммоль, промежуточное соединение AH) в ДМФА (80 мл) добавляли NaH (878 мг, 22,0 ммоль, 60% дисперсия в масле) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем

добавляли 2-(5-бромпентил)изоиндолин-1,3-дион (5,20 г, 17,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение дополнительных 34,5 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (50 мл), и затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (560 мг, 16% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 489,3 $(M+H)^+$.

[001164] Стадия 3 - 5-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]пентан-1-амин

[001165] К раствору 2-[5-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]пентил]изоиндолин-1,3-диона (560 мг, 1,14 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (676 мг, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 31% чистота, 49% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 359,1 $(M+H)^+$.

[001166] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[5-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]пентил]карбамат

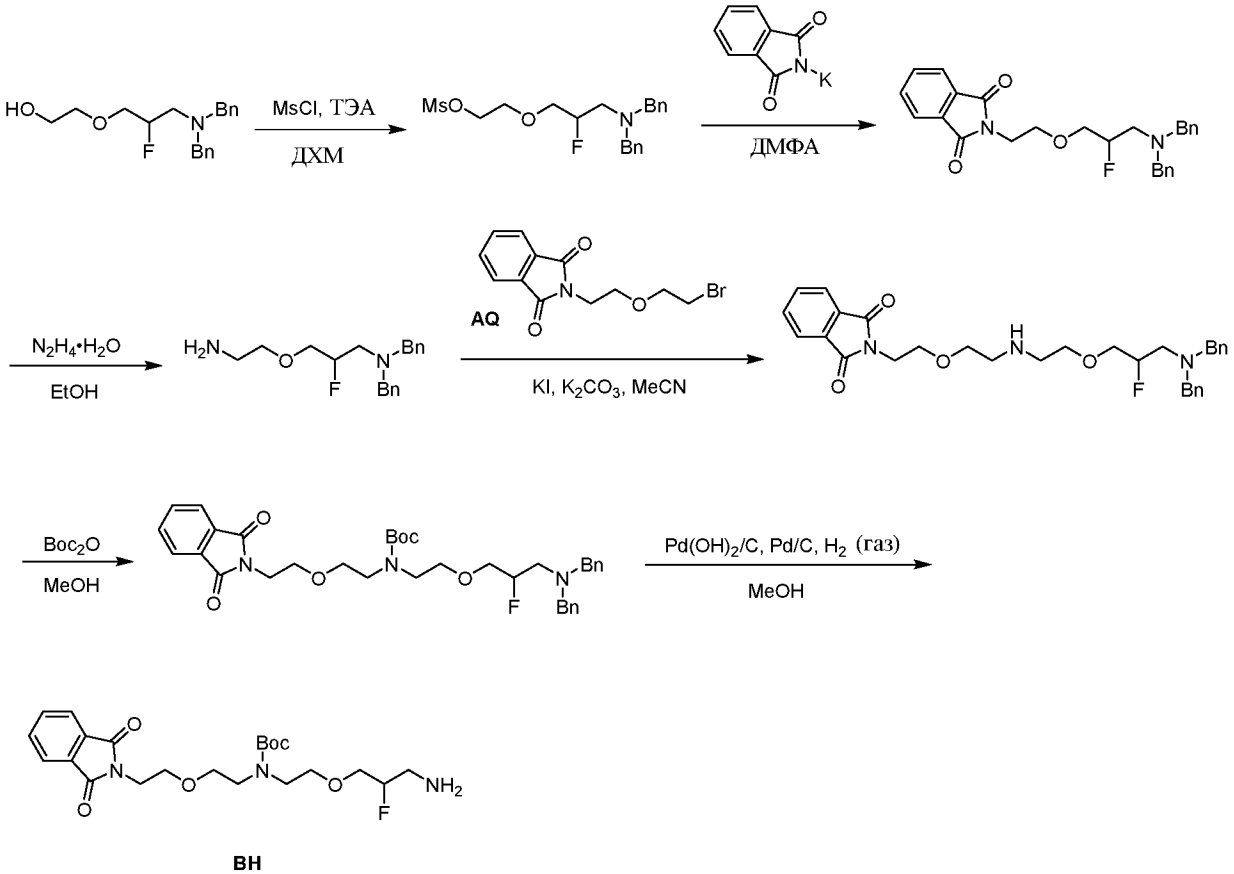
[001167] К раствору 5-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]пентан-1-амина (380 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (462 мг, 2,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 12:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (390 мг, 77% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 459,3 $(M+H)^+$.

[001168] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[5-(3-амино-2-фторпропокси)пентил]карбамат

[001169] К раствору *трет*-бутил-N-[5-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]пентил]карбамата (390 мг, 816 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (190 мг, 10 масс. %), Pd/C (190 мг, 10 масс. %) и $NH_3 \cdot H_2O$ (91,0 мг, 779 мкмоль, 30 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в

атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (206 мг, 61% чистота, 55% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 279,1 $(M+H)^+$.

[001170] **Трет-бутил-(2-(3-амино-2-фторпропокси)этил)(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение BH)**



BH

[001171] Стадия 1 -2-(3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси)этилметансульфонат

[001172] К раствору 2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этанола (2,00 г, 6,30 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AX) и ТЭА (1,28 г, 12,6 ммоль, 1,75 мл) в ДХМ (20 мл) добавляли MsCl (866 мг, 7,56 ммоль, 585 мкл) при 0 °C. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH_4Cl (3 X 50 мл),

сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,65 г, 90% чистота, 96% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,25(m, 10H), 4,85 - 4,65 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 8H), 2,99 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H).

[001173] Стадия 2 - 2-(2-(3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси)этил)изоиндолин-1,3-дион

[001174] Смесь 2-(3-(дибензиламино)-2-фторпропокси)этилметансульфоната (2,65 г, 6,03 ммоль, 90% чистота) и калий-1,3-диоксоизоиндолин-2-ида (2,23 г, 12,1 ммоль) в ДМФА (45 мл) перемешивали при 85 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 X 150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 90% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 447,3. $(M+H)^+$.

[001175] Стадия 3 - 3-(2-Аминоэтокси)-N,N-дибензил-2-фторпропан-1-амин

[001176] К раствору 2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (3,00 г, 1,34 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли N_2H_4•H_2O (5 мл, 98% чистота) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с ДХМ (100 мл) и осадок белого цвета отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,93 г, 85% чистота, 86% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 317,3. $(M+H)^+$.

[001177] Стадия 4 -2-(2-Бензил-4-фтор-1-фенил-6,12-диокса-2,9-диазатетрадекан-14-ил)изоиндолин-1,3-дион

[001178] К смеси 3-(2-аминоэтокси)-*N*,*N*-дибензил-2-фторпропан-1-амина (1,93 г, 5,19 ммоль, 85% чистота), K_2CO_3 (2,17 г, 15,6 ммоль) и KI (86,2 мг, 519 мкмоль) в MeCN (50 мл) по каплям добавляли раствор 2-[2-(2-бромэтокси)этил]изоиндолин-1,3-диона (1,39 г, 4,67 ммоль, 0,9 экв.), промежуточное соединение AQ) в MeCN (10 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,33 г, 45% чистота, 54% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС $(ИЭР)^+$ *m/z* 534,3. $(M+H)^+$.

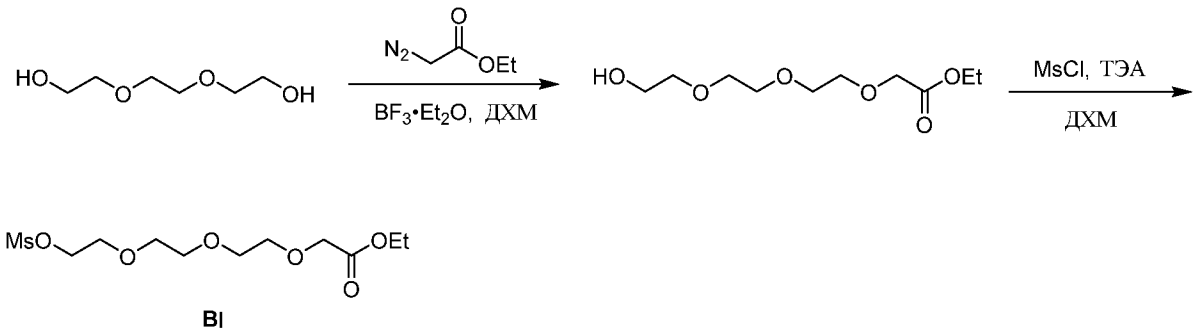
[001179] Стадия 5 - Трет-бутил(2-(3-(дибензиламино)-2-фторпропокси)этил)(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этил)карбамат

[001180] Смесь 2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этиламино]этокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (3,22 г, 45% чистота, 2,72 ммоль) и Boc_2O (1,19 г, 1,25 мл) в MeOH (30 мл) перемешивали при 60 °C в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 1:0 до 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 79% чистота, 65% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС $(ИЭР)^+$ *m/z* 634,4. $(M+H)^+$.

[001181] Стадия 6 - Трет-бутил-(2-(3-амино-2-фторпропокси)этил)(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этил)карбамат

[001182] Смесь *трет*-бутил-N-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]-*N*-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этил]карбамата (400 мг, 79% чистота), Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (200 мг, 10 масс. %) в MeOH (15 мл) несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при 45 °C в течение 6 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (273 мг, 71,6% чистота) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС $(ИЭР)^+$ *m/z* 454,3. $(M+H)^+$.

[001183] **Этил-2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение BI)**



BI

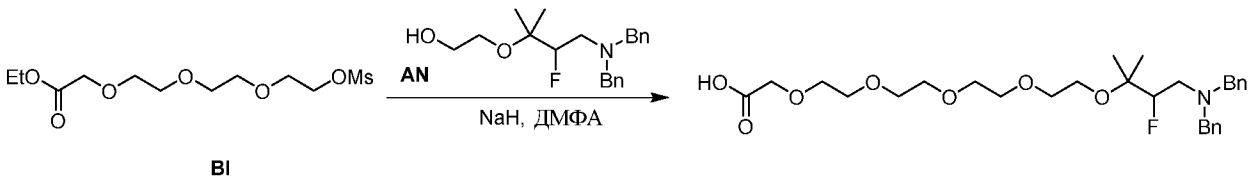
[001184] Стадия 1 -Этил-2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]ацетат

[001185] Раствор 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола (10,0 г, 66,6 ммоль) и $BF_3{\cdot}Et_2O$ (205 мг, 665 мкмоль) в ДХМ (150 мл) охлаждали до 0°C. Затем к смеси по каплям добавляли этил-2-диазоацетат (7,60 г, 66,9 ммоль). После этого смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (5 мл), затем разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 31% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,17 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 10H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

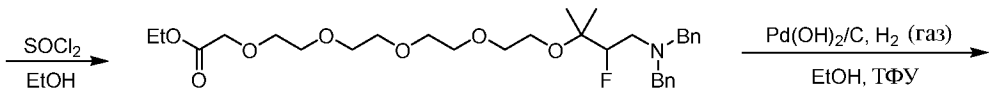
[001186] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]ацетат

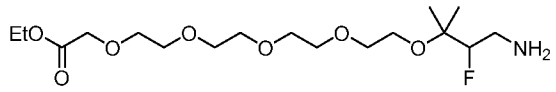
[001187] Раствор этил-2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (900 мг, 3,81 ммоль) и ТЭА (1,16 г, 11,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли MsCl (523 мг, 4,57 ммоль) в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (8 мл) и затем подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 91% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,40 - 4,36 (m, 2H), 4,21 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001188] **Этил-2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение BJ)**



BI





BJ

[001189] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001190] К смеси 2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этанола (3,66 г, 10,6 ммоль, промежуточное соединение AN) в ДМФА (40 мл) добавляли NaH (1,27 г, 31,8 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем добавляли этил-2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]ацетат (4,00 г, 12,7 ммоль, промежуточное соединение BI) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 88% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 536,1 $(M+H)^+$.

[001191] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

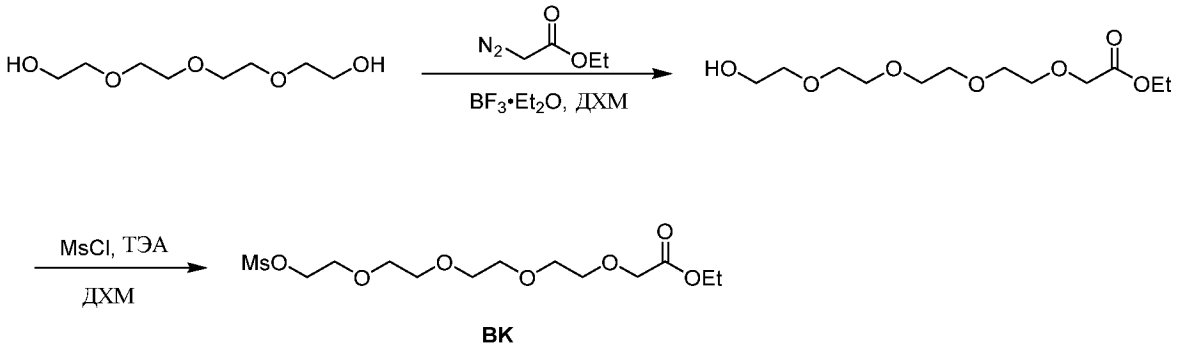
[001192] К смеси 2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (5,00 г, 9,33 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли $SOCl_2$ (3,33 г, 28,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (10 мл) и подщелачивали с помощью $NaHCO_3$ до тех пор, пока pH не становился равен 7-8, затем смесь подвергали экстракции с использованием

ЭА (3 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1 % $NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 34% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 564,4 $(M+H)^+$.

[001193] Стадия 3 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[001194] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (900 мг, 1,60 ммоль) и $Pd(OH)_2/C$ (600 мг, 10% чистота) в EtOH (10 мл) добавляли ТФУ (161 мг, 1,60 ммоль) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (610 мг, 90% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,54 - 4,37 (m, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,80 - 3,50 (m, 18H), 3,31 - 3,01 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,31 - 1,23 (m, 6H).

[001195] **Этил-2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение ВК)**



ВК

[001196] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат

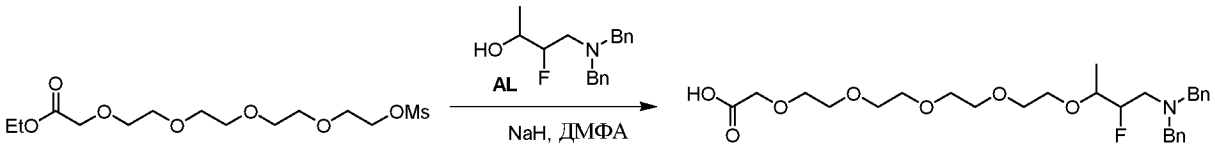
[001197] Раствор 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этанола (10,0 г, 51,5 ммоль, № CAS 112-60-7) и $BF_3.Et_2O$ (159 мг, 515 мкмоль) в ДХМ (150 мл) охлаждали до 0°C. Затем к раствору по каплям добавляли этил-2-диазоацетат (5,87 г, 51,5 ммоль). После этого смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную

смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл), разбавляли водой (100 мл), затем подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,90 г, 20% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,19 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 14H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H)

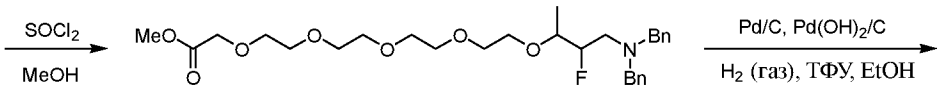
[001198] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат

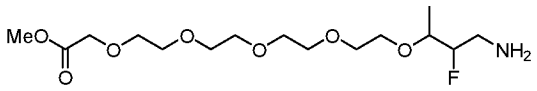
[001199] Раствор этил-2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетата (800 мг, 2,85 ммоль) и ТЭА (577 мг, 5,70 ммоль) в ДХМ (30 мл) охлаждали до 0 °C . Затем к смеси по каплям добавляли раствор MsCl (392 мг, 3,42 ммоль) в ДХМ (4 мл). Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (25 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,90 г, 90% выход) в виде масла желтоватого цвета.

[001200] **Метил-2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение BL)**



BK





BL

[001201] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001202] К раствору 4-(дибензиламино)-3-фторбутан-2-ол (600 мг, 2,09 ммоль, промежуточное соединение AL) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (209 мг, 5,22 ммоль) при 0 °C. После 0,5 ч к реакционной смеси добавляли этил-2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат (898 мг, 2,51 ммоль, промежуточное соединение BK). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 4-5, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (640 мг, 53% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 522,1 $(M+H)^+$.

[001203] Стадия 2 - Метил-2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

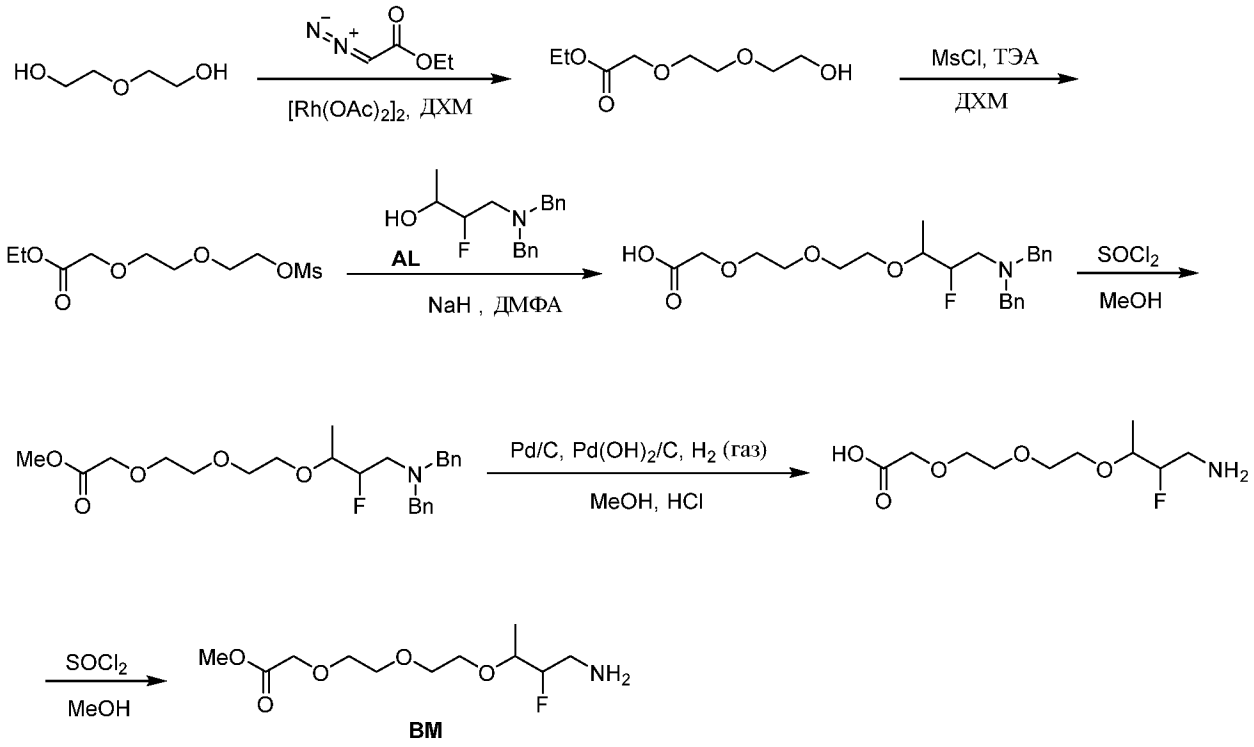
[001204] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (640 мг, 1,11 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $SOCl_2$ (396 мг, 3,33 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 15 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя MeOH затем разбавляли с использованием H_2O (20 мл). Затем смесь подщелачивали с помощью 1 н. раствор NaOH до тех пор, пока pH не

становился равен 8-9, и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 47% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 536,3 $(M+H)^+$.

[001205] Стадия 3 - Метил-2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[001206] К раствору метил-2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (280 мг, 522 мкмоль) в EtOH (4 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,3 г, 10 масс. %), Pd/C (0,3 г, 10 масс. %) и ТФУ (59,6 мг, 523 мкмоль, 0,59 ммоль). Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 100% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,68 - 4,29 (m, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 3,75 - 3,53 (m, 21H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 1,21 - 1,18 (m, 3H).

[001207] **Метил-2-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение BM)**



[001208] Стадия 1 - Этил-2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]ацетат

[001209] К смеси 2-(2-гидроксиэтокси)этанола (5,00 г, 47,1 ммоль, 4,46 мл) и $Rh_2(OAc)_4$ (278 мг, 628 мкмоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (3,58 г, 31,4 ммоль, 3,29 мл) в ДХМ (35 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (10 мл) и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 10:1 до 0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,68 г, 28% выход) в виде масла черно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ 4,22 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 6H), 3,64 - 3,59 (m, 2H), 2,60 (s, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001210] Стадия 2 - Этил-2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]ацетат

[001211] К раствору этил-2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]ацетата (800 мг, 4,16 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТЭА (1,26 г, 12,5 ммоль, 1,74 мл) и MsCl (715 мг, 6,24 ммоль, 483

мкл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (10 мл) и затем лимонной кислоты (5 мл). Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали раствором $NaHCO_3$ (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 88% выход) в виде масла черно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,44 - 4,37 (m, 2H), 4,24 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001212] Стадия 3 -2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001213] К раствору 4-(дибензиламино)-3-фторбутан-2-ола (818 мг, 2,85 ммоль, промежуточное соединение AL) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (341 мг, 8,54 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Затем добавляли этил-2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]ацетат (1,00 г, 3,70 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16,5 ч. После завершения pH реакционной смеси доводили до значения < 7 с помощью 10% соляной кислоты, и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 31% чистота, 76% выход) в виде смолы черно-коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 434,1 $(M+H)^+$.

[001214] Стадия 4 - Метил-2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]ацетат

[001215] К раствору 2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (3,00 г, 6,92 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $SOCl_2$ (2,47 г, 20,8 ммоль, 1,51 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Затем pH остатка доводили до значения > 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, и затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток сначала очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 30:1 до 10:1), и затем очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 95% чистота, 8% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,15 (m, 10H), 4,65 - 4,36 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,69 - 3,43 (m, 15H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 3H).

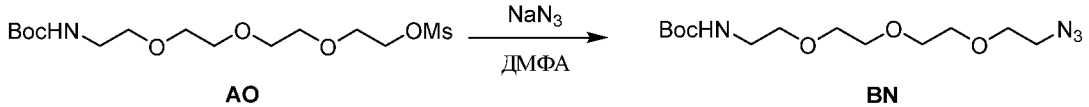
[001216] Стадия 5 - Метил-2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]ацетат

[001217] К раствору метил-2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]ацетата (250 мг, 559 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (120 мг, 10 масс. %), $Pd(OH)_2$/C (120 мг, 10 масс. %) и HCl (1 M, 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 92% чистота, 100% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 254,1 $(M+H)^+$.

[001218] Стадия 6 - Метил-2-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фтор-1-метилпропокси]этокси]этокси]ацетат

[001219] К раствору 2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1-метилпропокси)этокси]этокси]уксусной кислоты (140 мг, 553 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли $SOCl_2$ (197 мг, 1,66 ммоль, 120 мкл). Затем реакционную смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 85% чистота, 69% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 268,1 $(M+H)^+$.

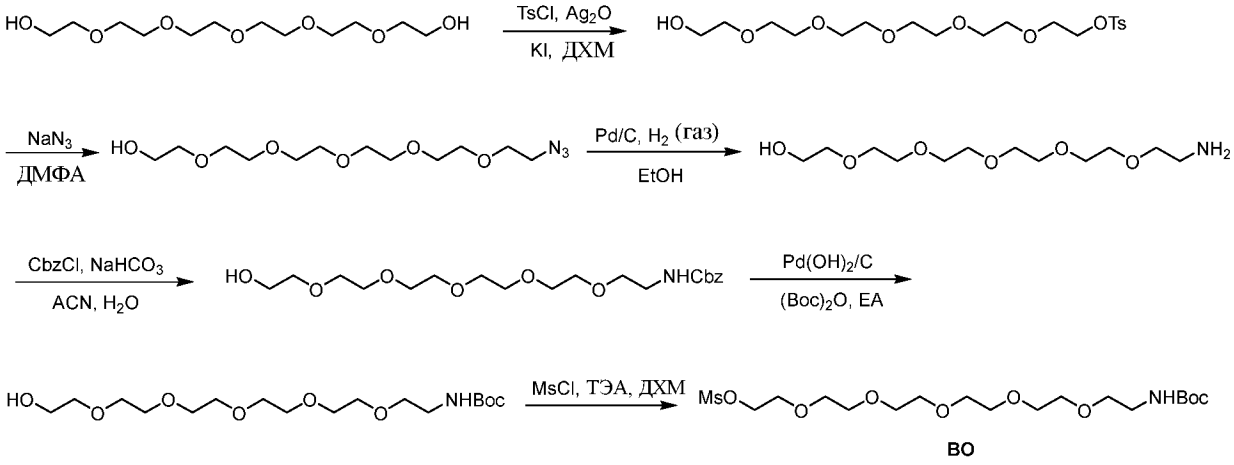
[001220] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BN)**



AO **BN**

[001221] К раствору 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (3,6 г, 9,7 ммоль, промежуточное соединение AO) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN_3 (1,26 г, 19,4 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 18 ч. После завершения растворитель ДМФА удаляли под вакуумом. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), фильтровали и фильтрат удаляли в потоке газообразного азота, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,2 г, 90% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 219,1 $(M+H-100)^+$

[001222] **2-[2-[2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение BO)**



[001223] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил4-метилбензол сульфонат

[001224] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этанола (10,0 г, 35,4 ммоль, № CAS 2615-15-8) в ДХМ (1,00 л) добавляли Ag_2O (9,85 г, 42,5 ммоль), KI (587 мг, 3,54 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (6,75 г, 35,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

на силикагеле (ДХМ : MeOH = 100 : 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (15,0 г, 97% выход) в виде масла желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 2H), 3,68 - 3,50 (m, 22H), 2,38 (s, 3H).

[001225] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этанол

[001226] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил-4-метилбензол сульфонат (15,0 г, 34,3 ммоль) в ДМФА (75,0 мл) добавляли NaN_3 (4,50 г, 69,2 ммоль) и смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 12 ч. После завершения растворитель ДМФА удаляли в потоке газообразного азота. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ: MeOH (10 : 1) (2 X 200 мл). Органический слой продували в атмосфере азота, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 94% выход) в виде бесцветного масла.

[001227] Стадия 3 -2-[2-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этанол

[001228] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этанола (10,0 г, 32,5 ммоль) в EtOH (80,0 мл) добавляли Pd/C (4,00 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,50 г, 92% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 282,1. $(M+H)^+$.

[001229] Стадия 4 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001230] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этанола (4,00 г, 14,2 ммоль) в ACN (40,0 мл) и H_2O (40,0 мл) добавляли $NaHCO_3$ (3,58 г, 42,6 ммоль) и CbzCl (2,91 г, 17,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 10: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 67% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,33 (m, 5H), 5,56 (s,

1H), 5,11 (s, 2H), 3,73 - 3,42 (m, 23H).

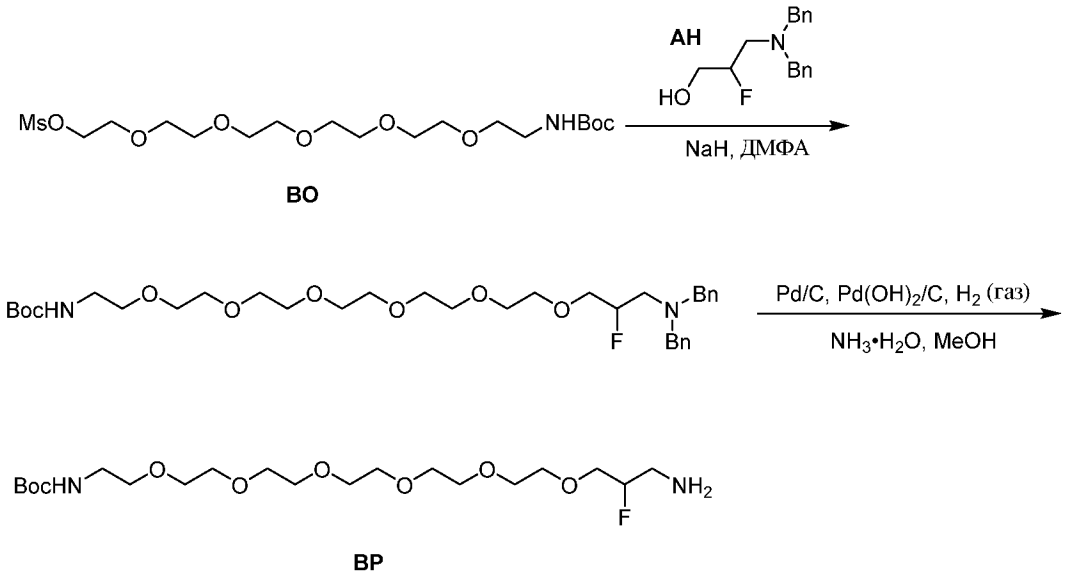
[001231] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001232] К раствору бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (3,00 г, 7,22 ммоль) в EtOAc (60,0 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 2,41 ммоль, 10 масс. %) и $(Boc)_2O$ (1,89 г, 8,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 10: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 72% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,19 (s, 1H), 3,84 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,34 (m, 20H), 3,33 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

[001233] Стадия 6 -2-[2-[2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат

[001234] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1,70 г, 4,46 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли MsCl (765 мг, 6,68 ммоль) и ТЭА (1,35 г, 13,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения смесь гасили водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 X 30 мл). Органический слой сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,8 г, 87% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,07 (s, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 16H), 3,56 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[001235] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (Промежуточное соединение BP)**



[001236] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

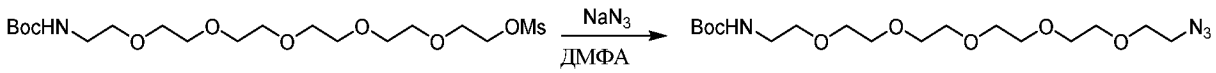
[001237] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (0,50 г, 1,83 ммоль, промежуточное соединение АН) в ДМФА (10,0 мл) добавляли NaH (219 мг, 5,49 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 2-[2-[2-[2-[2-[2-(третбутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (1,01 г, 2,20 ммоль, промежуточное соединение ВО) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После завершения смесь гасили водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии ($NH_3{\cdot}H_2O$, ACN 50% ~ 60%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 21% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 637,4. $(M+H)^+$.

[001238] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(3 -амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата

[001239] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (0,40 г, 628 мкмоль) в MeOH (5,00 мл) и $NH_3.H_2O$ (0,2 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,10 г, 10 масс. %) и Pd/C (0,10 г,

10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг, 73% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС $(ИЭР)^+$ *m/z* 457,1. $(M+H)^+$.

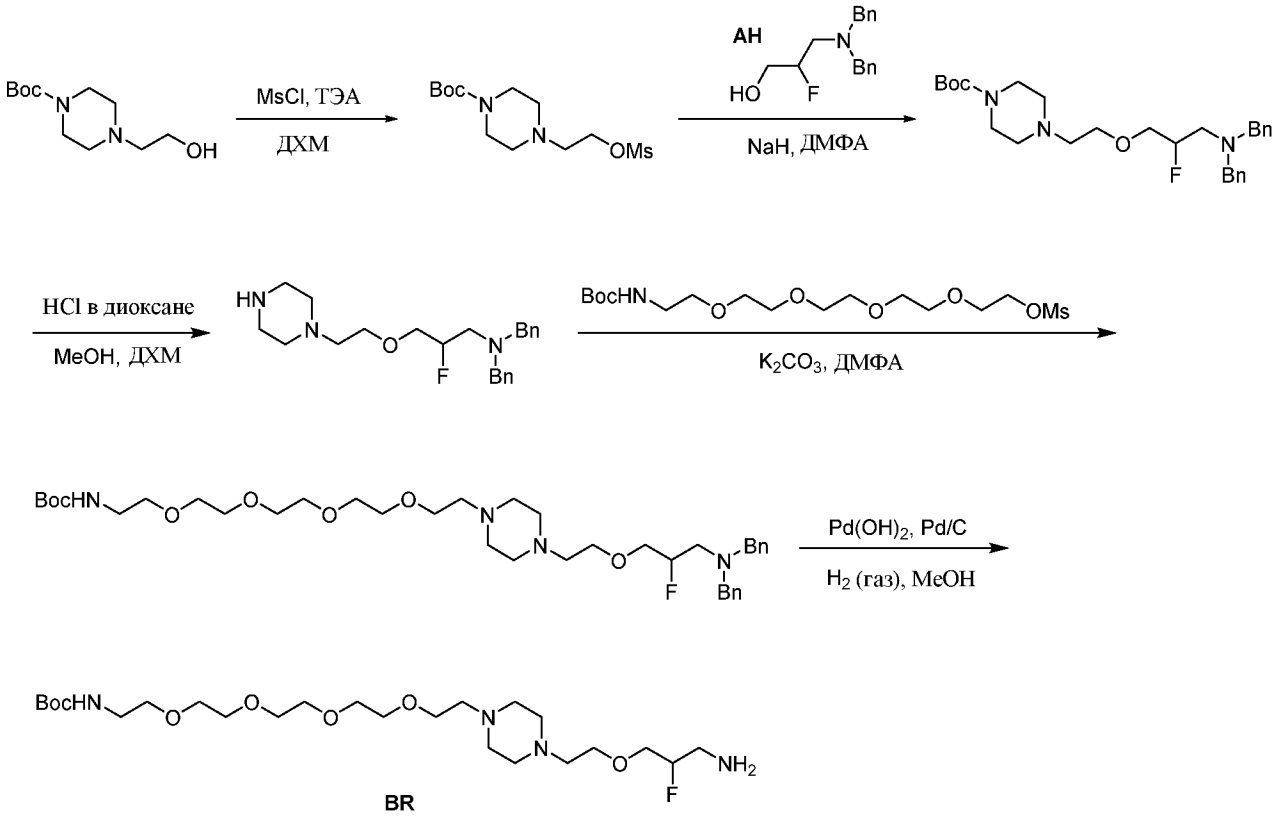
[001240] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BQ)**



BO **BQ**

[001241] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (4,45 г, 9,68 ммоль, промежуточное соединение BO) в ДМФА (50 мл) добавляли NaN_3 (1,26 г, 19,37 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,90 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС $(ИЭР^+)$ *m/z* 424,1 $(M+18)^+$.

[001242] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BR)**



[001243] Стадия 1 - Трет-бутил-4-(2-метилсульфонилоксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат

[001244] К раствору трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,17 ммоль, № CAS 77279-24-4) в ДХМ (10 мл) при 0° С добавляли ТЭА (329 мг, 3,26 ммоль, 451 мкл). Через 5 минут добавляли MsCl (298 мг, 2,60 ммоль, 201 мкл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере азота в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (20 **мл**) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 **мл**). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (620 мг, 93% выход) в виде масла желтоватого цвета.

[001245] Стадия 2 - Трет-бутил-4-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]пиперазин-1-карбоксилат

[001246] К смеси трет-бутил-4-(2-метилсульфонилоксиэтил)пиперазин-1-

карбоксилата (620 мг, 2,01 ммоль) в ДМФА (3,00 мл) добавляли NaH (110 мг, 2,74 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем к смеси добавляли 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ол (500 мг, 1,83 ммоль, промежуточное соединение AH) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл), затем разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 18% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 486,3 $(M+H)^+$.

[001247] Стадия 3 - N,N-дибензил-2-фтор-3-(2-пиперазин-1-илэтокси)пропан-1-амин

[001248] К смеси трет-бутил-4-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 329 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) и MeOH (1,00 мл) добавляли HCl в диоксане (329 мкмоль, 2,00 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 386,2 $(M+H)^+$.

[001249] Стадия 4 - Трет - бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

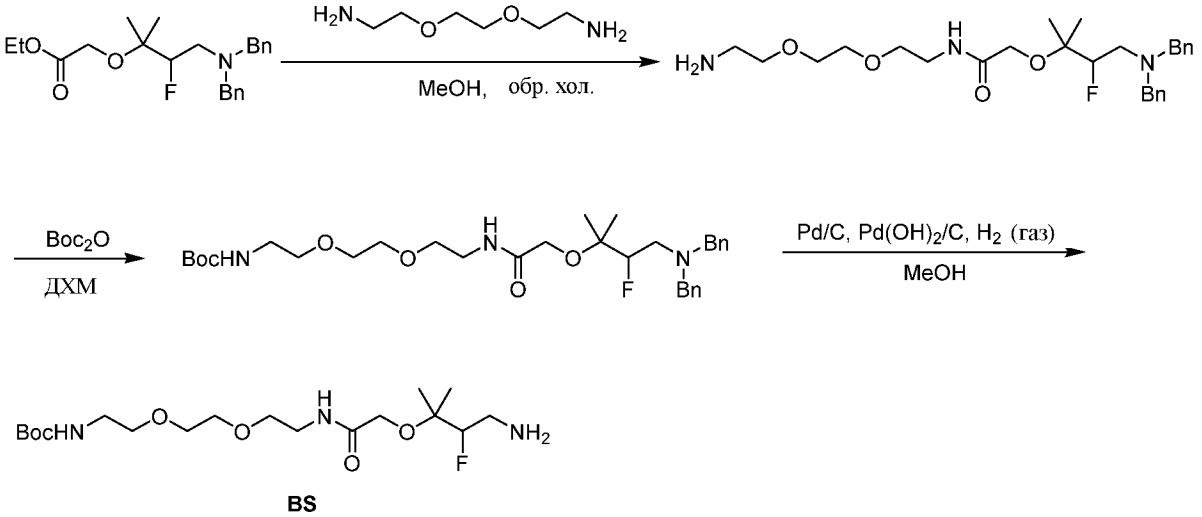
[001250] К смеси N,N-дибензил-2-фтор-3-(2-пиперазин-1-илэтокси)пропан-1-амина (200 мг, 518 мкмоль) и 2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (259 мг, 623 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AK) в ДМФА (1,00 мл) и MeCN (3,00 мл) добавляли K_2CO_3 (215 мг, 1,56 ммоль). Затем смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1), в результате чего получали

указанное в заголовке соединение (220 мг, 60% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 705,3 $(M+H)^+$.

[001251] Стадия 5 - Трет - бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001252] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (220 мг, 312 мкмоль) в MeOH (7,00 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (100 мг, 71,2 мкмоль, 10 масс. %) и Pd/C (100 мг, 312 мкмоль, 10 масс. %). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 192 часы в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 61% выход) в виде масла белого цвета.

[001253] **Трет-бутил(15-амино-14-фтор-13,13-диметил-10-оксо-3,6,12-триокса-9-азапентадецил)карбамат (Промежуточное соединение BS)**



BS

[001254] Стадия 1 - N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-((4-(дибензиламино)-3-фтор-2-метилбутан-2-ил)окси)ацетамид

[001255] Раствор этил-2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетата (337 мг, 870 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AN) и 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этанамина (644 мг, 4,35 ммоль, № CAS 929-59-9) в метаноле (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 12 часов. После

завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (850 мг, 40% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 490,3 $(M+H)^+$.

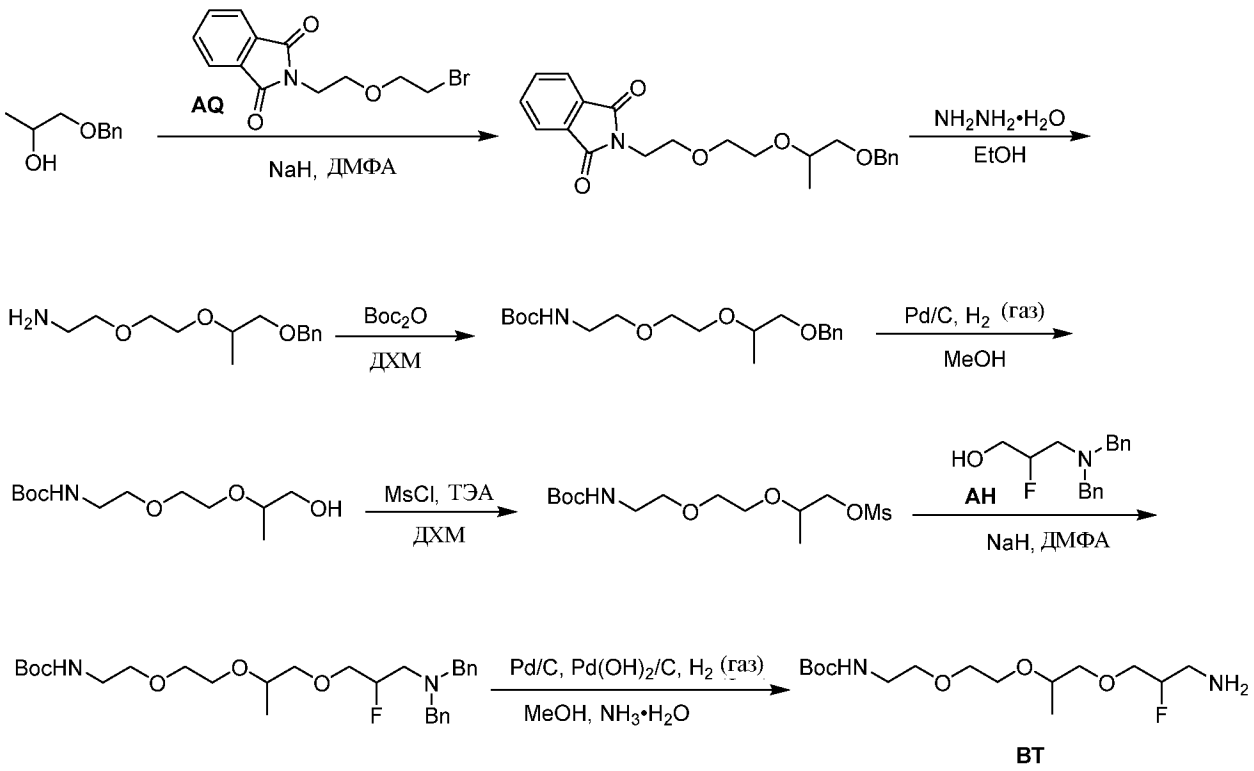
[001256] Стадия 2 - Трет-бутил-(2-бензил-4-фтор-5,5-диметил-8-оксо-1-фенил-6,12,15-триокса-2,9-диазагептадекан-17-ил)карбамат

[001257] К раствору *N*-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетамида (920 мг, 1,60 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (5,23 г, 24,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии ($NH_3•H_2O$, 0,1%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (440 мг, 44% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,42 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,33 (m, 4H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,66 - 4,45 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,63 - 3,60 (d, *J* = 14,0 Гц, 2H), 3,60 - 3,44 (m, 10H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 2,91 - 2,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (s, 6H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 590,4 $(M+H)^+$.

[001258] Стадия 3 - Трет-бутил(15-амино-14-фтор-13,13-диметил-10-оксо-3,6,12-триокса-9-азапентадецил)карбамат

[001259] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-[3-(дибензиламино)-2-фтор-1,1-диметилпропокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этил]карбамата (440 мг, 746 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2$/C (200 мг, 10 масс. %) и Pd/C (200 мг, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 55 psi) при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 88% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 410,2 $(M+H)^+$.

[001260] **ТРЕТ-бутил-N-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)-1-метил-этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение BT)**



[001261] Стадия 1 -2-[2-[2-(2-Бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001262] К раствору 1-бензилоксипропан-2-ола (2,5 г, 15,0 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения BU) в ДМФА (40 мл) добавляли NaH (1,80 г, 45,12 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем 2-[2-(2-Бромэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион (4,48 г, 15,0 ммоль, промежуточное соединение AQ) к смеси добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 ч. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (10 **мл**) и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5 г) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 384,1$(M + H)^+$.

[001263] Стадия 2 - 2-[2-(2-Бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этанамин

[001264] К раствору 2-[2-[2-(2-бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (10 г, 26,0 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли N_2H_4•H_2O (6,66 г, 130 ммоль, 6,47 мл, 98% раствор) и полученную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 12 ч.

После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6 г) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 254,1$(M + H)^+$.

[001265] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-(2-бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этил]карбамат

[001266] К раствору 2-[2-(2-бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этанамина (6 г, 23,6 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли Boc_2O (10,3 г, 47,3 ммоль, 10,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии ($NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3 г, 32% выход на стадиях 1-3) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 376,2$(M + Na)^+$.

[001267] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[2-[2-(2-гидрокси-1-метил-этокси)этокси]этил]карбамат

[001268] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(2-бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этил]карбамата (3 г, 8,49 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (1,5 г, 10 масс. %). Затем смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2 г, 45% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,14 (s, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 7H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,34 (, J = 4,8 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

[001269] Стадия 5 -2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]пропилметансульфонат

[001270] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(2-гидрокси-1-метил-этокси)этокси]этил]карбамата (0,44 г, 1,67 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли ТЭА (507 мг, 5,01 ммоль, 697 мкл) и MsCl (287 мг, 2,51 ммоль, 193 мкл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 × 20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (0,56 г, 90% выход) в виде масла желтого цвета.

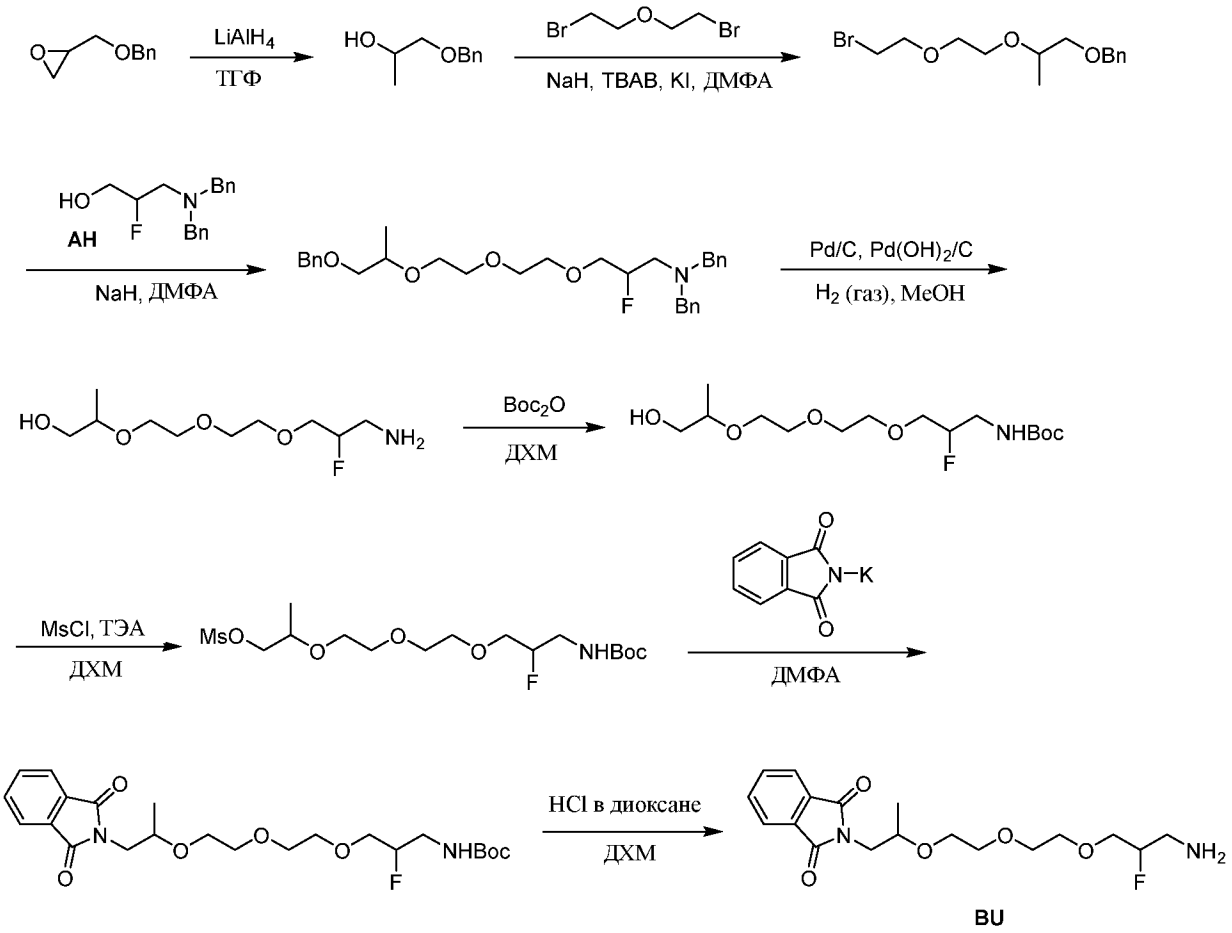
[001271] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]-1-метил-этокси]этокси]этил]карбамат

[001272] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (298 мг, 1,09 ммоль, промежуточное соединение AH) в ДМФА (8 мл) добавляли NaH (131 мг, 3,28 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]пропилметансульфонат (0,56 г, 1,64 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 22% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 519,4$(M + Na)^+$.

[001273] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)-1-метил-этокси]этокси]этил]карбамата

[001274] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]-1-метил-этокси]этокси]этил]карбамата (0,3 г, 578 мкмоль) в MeOH (10 мл) и $NH_3 \cdot H_2O$ (1 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,2 г, 10 масс. %) и Pd/C (0,2 г, 10 масс. %) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 71% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 339,2 $(M + H)^+$.

[001275] **2-[2-[2-[2-(3-Амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение BU)**



[001276] Стадия 1 - 1-Бензилоксипропан-2-ол

[001277] К раствору $LiAlH_4$ (7,56 г, 199 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли раствор 2-(бензилоксиметил)оксиран (21,8 г, 132 ммоль, 20,1 мл) в безводном тетрагидрофуране (300 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (15 мл), затем 15% раствором гидроксида натрия (15 мл) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут до тех пор, пока осадок не переставал образовываться. Затем осадок в форме неорганической соли отфильтровывали и остаток на фильтре промывали с использованием этилацетата (2 X 100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 2:1), в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (21,3 г, 96% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,49 (dd, *J* = 3,2, 9,2 Гц, 1H), 3,30 (dd, *J* = 8,4, 9,2 Гц, 1H), 2,40 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

[001278] Стадия 2 - 2-[2-(2-Бромэтокси)этокси]пропоксиметилбензол

[001279] Смесь 1-бензилоксипропан-2-ола (4,00 г, 24,0 ммоль), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (27,9 г, 120 ммоль, 15,0 мл), тетрабутилбромида аммония (7,76 г, 24,0 ммоль), иодида калия (3,99 г, 24,0 ммоль) и гидрида натрия (2,89 г, 72,2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в *N*,*N*-диметилформамиде (40 мл) дегазировали и продували с помощью азота три раза. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь вливали в ледяную воду (100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 6:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,20 г, 55% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,25 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 3,83 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 5H), 3,56 - 3,42 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

[001280] Стадия 3 - N,N-дибензил-3-[2-[2-(2-бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этокси]-2-фторпропан-1- амин

[001281] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (2,00 г, 7,32 ммоль, промежуточное соединение AH) в *N*,*N*-диметилформамиде (40 мл) добавляли гидрид натрия (878 мг, 21,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 2-[2-(2-бромэтокси)этокси]пропоксиметилбензол (2,50 г, 7,88 ммоль) и реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 15,5 часов. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой (120 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 4:1), в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (2,60 г, 69% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,34 (m, 15H), 4,91 - 4,71 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 16H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

[001282] Стадия 4 -2-[2-[2-(3-Амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]пропан-1-ол

[001283] К раствору *N*,*N*-дибензил-3-[2-[2-(2-бензилокси-1-метил-этокси)этокси]этокси]-2-фторпропан-1-амин (2,30 г, 4,51 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли Pd/C (1,00 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (1,00 г, 10 масс. %) в атмосфере газообразного азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и этот слой и остаток на фильтре промывали метанолом (3 X 10 мл). Отфильтрованный продукт концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт (930 мг, 86% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 240,0. $(M+H)^+$.

[001284] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[2-фтор-3-[2-[2-(2-гидрокси-1-метил-этокси)этокси]этокси]пропил]карбамат

[001285] К раствору 2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]пропан-1-ола (850 мг, 3,55 ммоль) в дихлорметане (30 мл) по каплям добавляли Boc_2O (852 мг, 3,91 ммоль, 897 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (930 мг, 77% выход) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,28 (m, 1H), 4,83 - 4,60 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 11H), 3,50 - 3,36 (m, 3H), 3,13 (ушир. s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

[001286] Стадия 6 -2-[2-[2-[3-(Трет-бутоксикарбониламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]пропилметан- сульфонат

[001287] К раствору трет-бутил-N-[2-фтор-3-[2-[2-(2-гидрокси-1-метил-этокси)этокси]этокси]пропил]-карбамат (880 мг, 2,59 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (787 мг, 7,78 ммоль, 1,08 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Затем по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (445 мг, 3,89 ммоль, 301 мкл) при 0

°C. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл), отделяли органическую фазу, промывали лимонной кислотой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 92% выход) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,97 (m, 1H), 4,80 - 4,60 (m, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,82 - 3,61 (m, 11H), 3,47 - 3,28 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

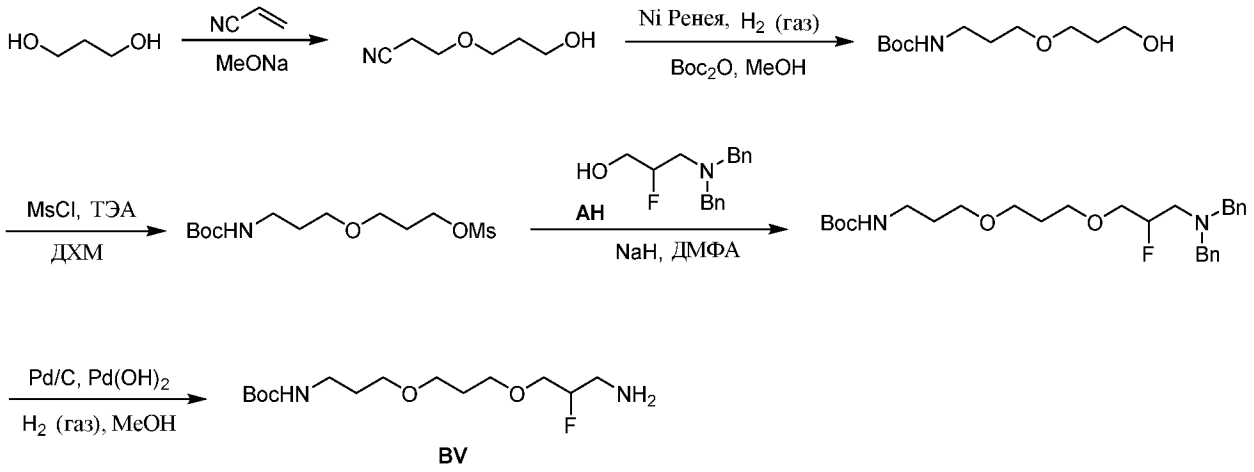
[001288] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[3-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метил-этокси]этокси]этокси]-2-фторпропил]карбамат

[001289] К раствору 2-[2-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]пропилметансульфоната (1,00 г, 2,40 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли (1,3-диоксоизо-индолин-2-ил)калий (532 мг, 2,87 ммоль). Затем смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли в ледяной воде (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 15 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (730 мг, 65% выход) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,70 - 4,49 (m, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,66 - 3,42 (m, 12H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,14 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

[001290] Стадия 8 -2-[2-[2-[2-(3-Амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион

[001291] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метил-этокси]этокси]этокси]-2-фторпропил]карбамата (350 мг, 747 мкмоль) в дихлорметане (14 мл) добавляли раствор соляной кислоты в диоксане (4 М, 14 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 99% выход, гидрохлоридная соль) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 369,1. (M+H)$^+$.

[001292] **<u>ТРЕТ-бутил-N-[3-[3-(3-амино-2-фторпропокси)пропокси]пропил]карбамат (Промежуточное соединение BV)</u>**



BV

[001293] <u>Стадия 1 - 3-(3-Гидроксипропокси)пропаннитрил</u>

[001294] К смеси пропан-1,3-диола (28,7 г, 377 ммоль, 27,3 мл) и проп-2-еннитрила (20,0 г, 377 ммоль, 25,0 мл) добавляли NaOMe (204 мг, 3,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,3 г, 41% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,70 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 4H), 2,55 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,79 (m, 2H).

[001295] <u>Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]карбамат</u>

[001296] К раствору 3-(3-гидроксипропокси)пропаннитрила (5,00 г, 38,7 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли никель Ренея (1,00 г) и $(Boc)_2O$ (12,7 г, 13,3 мл) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода（давление 50 psi (примерно 345 кПа)） при комнатной температуре в течение 72 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,5 г, 72% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,86

(s, 1H), 3,79 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,50 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

[001297] Стадия 3 - 3-[3-(Трет-бутоксикарбониламино)пропокси]пропилметансульфонат

[001298] К раствору *трет*-бутил-N-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]карбамата (1,20 г, 5,14 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Et_3N (1,56 г, 2,15 мл, 15,4 ммоль) и MsCl (884 мг, 7,72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,60 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,88 - 4,78 (s, 1H), 4,36 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,01 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,76 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H).

[001299] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[3-[3-(3-амино-2-фторпропокси)пропокси]пропил]карбамат

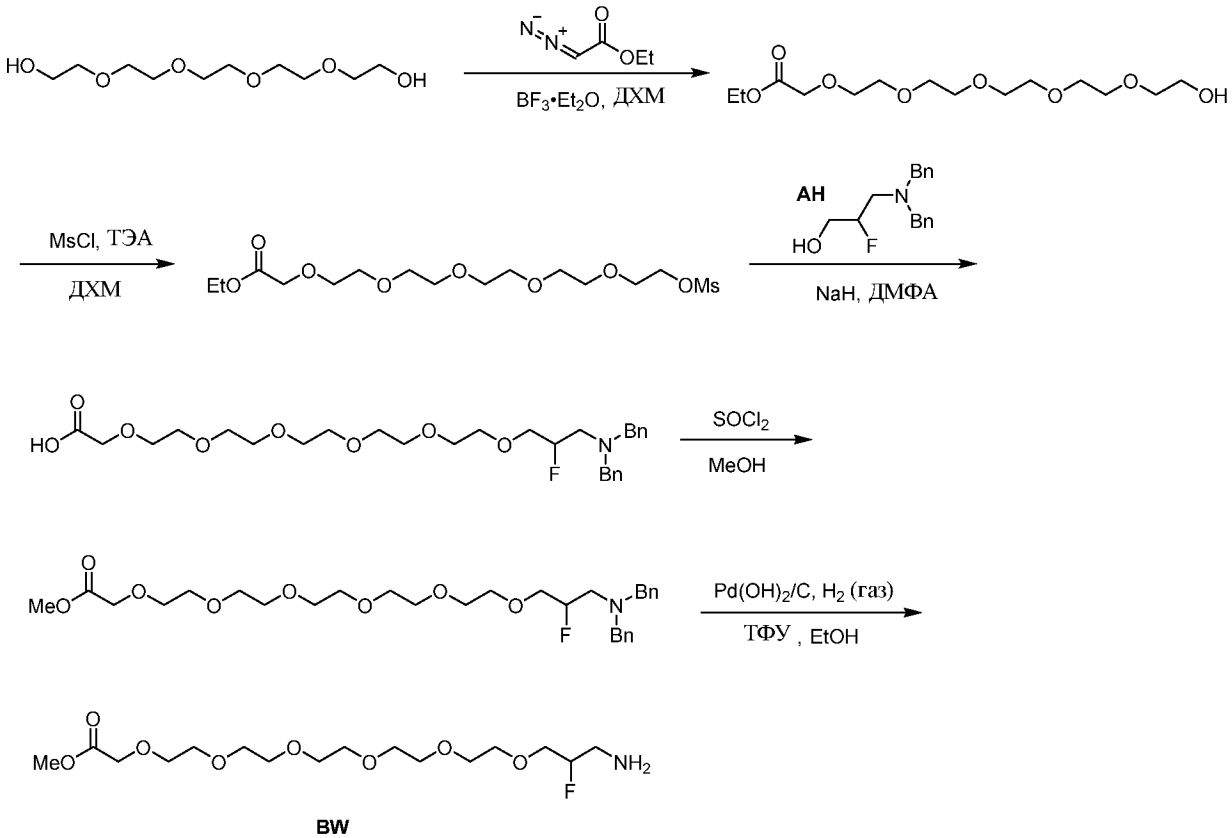
[001300] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (1,00 г, 3,66 ммоль, промежуточное соединение AH) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (439 мг, 11,0 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 3-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино) пропокси]пропилметансульфонат (1,48 г, 4,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 ч. После завершения смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH3·H2O в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 45% выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 489,4 $(M+H)^+$.

[001301] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[3-[3-(3-амино-2-фторпропокси)пропокси]пропил]карбамат

[001302] К раствору *трет*-бутил-N-[3-[3-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]пропокси]пропил]карбамата (600 мг, 1,23 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли

Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (200 мг, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 98% выход) в виде белой смолы. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 309,0 $(M+H)^+$.

[001303] **Метил-2-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение BW)**



BW

[001304] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-этокси]ацетат

[001305] К смеси 2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этанола (14,0 г, 58,7 ммоль, № CAS 4792-15-8) и $BF_3•Et_2O$ (833 мг, 5,88 ммоль) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли этил-2-диазоацетат (6,70 г, 58,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) при комнатной

температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ/MeOH = 100/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 26% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,20 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 18H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 2,69 (s, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001306] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[001307] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (5,00 г, 15,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЭА (4,68 г, 46,2 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Затем по каплям добавляли MsCl (2,12 г, 18,4 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,60 г, 95% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 18H), 3,08 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001308] Стадия 3 -2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001309] К смеси 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (67,9 мг, 248 мкмоль, промежуточное соединение АН) в ДМФА (4 мл) добавляли NaH (14,9 мг, 372 мкмоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем добавляли этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (100 мг, 248 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток

очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH= 10/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (64,0 мг, 46% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 552,2. (M+H)$^+$.

[001310] Стадия 4 - Метил-2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[001311] К смеси 2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (2,10 г, 3,81 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $SOCl_2$ (3,28 г, 27,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 38 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (4 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 25% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,21 (m, 8H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,69 - 3,60 (m, 8H), 3,60 - 3,51 (m, 22H), 2,68 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 2,63 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H).

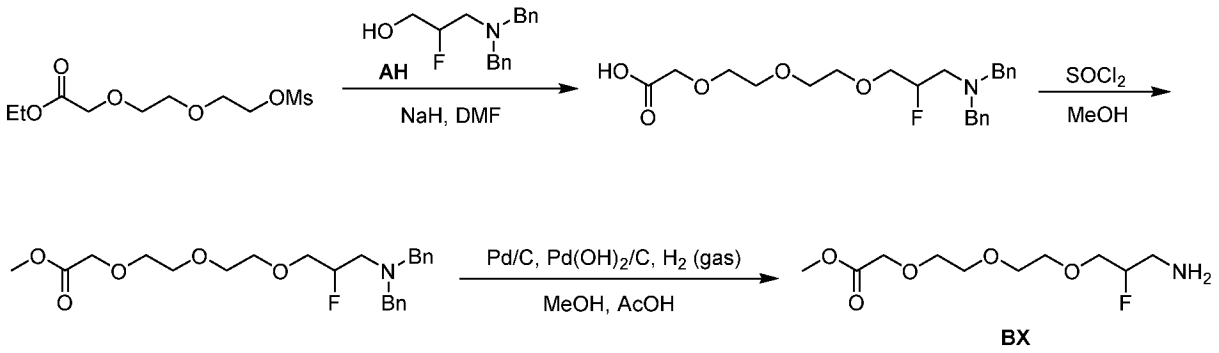
[001312] Стадия 5 - Метил-2-[2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[001313] К смеси метил-2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (10,0 мг, 17,6 мкмоль) в EtOH (1 мл) добавляли ТФУ (15,4 мг, 10,0 мкл, 135 мкмоль) и $Pd(OH)_2$/C (20,0 мг, 10 масс. %) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (8 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,00 мг, 88% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 386,2. (M+H)$^+$.

[001314] **Метил-2-(2-(2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси)этокси)ацетат**

ДМФА

(Промежуточное соединение BX)



BX

[001315] Стадия 1 -2-[2-[2-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001316] К раствору 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (1,5 г, 5,49 ммоль, промежуточное соединение AH) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (658 мг, 60% дисперсия в минеральном масле) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 минут добавляли этил-2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]ацетат (1,93 г, 7,13 ммоль, синтезированный на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения BM) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения смесь вливали в воду (60 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 40% выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 420,1 $(M+H)^+$.

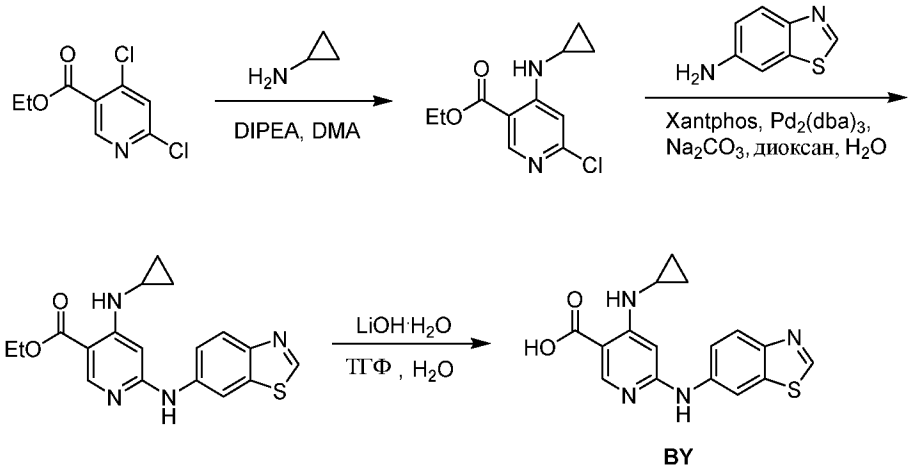
[001317] Стадия 2 - Метил-2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]ацетат

[001318] Смесь 2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (2,00 г, 4,77 ммоль), $SOCl_2$ (24,6 г, 15 мл) и MeOH (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 1 часа в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 100 : 1 до 20 : 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 39% выход) в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 434,1 $(M+H)^+$.

[001319] Стадия 3 - Метил-2-(2-(2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси)этокси)ацетат

[001320] К раствору метил-2-[2-[2-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]этокси]этокси]ацетата (1,00 г, 2,31 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10 масс. %), Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и уксусную кислоту (0,1 мл) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)) при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли HCl (4M в ЭА, 5 мл). Смесь растирали с MTBE (100 мл) и собирали твердое вещество белого цвета, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 60% выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 254,0 $(M+H)^+$.

[001321] **<u>6-(1,3-Бензотиазол-6-иламино)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BY)</u>**



BY

[001322] <u>Стадия 1 - Этил-6-хлор-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксилат</u>

[001323] К смеси этил-4,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата (30,0 г, 136 ммоль) в DMA (300 мл) добавляли DIPEA (17,6 г, 136 ммоль) и циклопропанамин (8,56 г, 149 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили с использованием дробленого льда. Полученную суспензию перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре очищали с помощью флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (28,4 г, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 1,30 (t, *J* =

7,2 Гц, 3H), 0,87 - 0,84 (m, 2H), 0,58 - 0,56 (m, 2H).

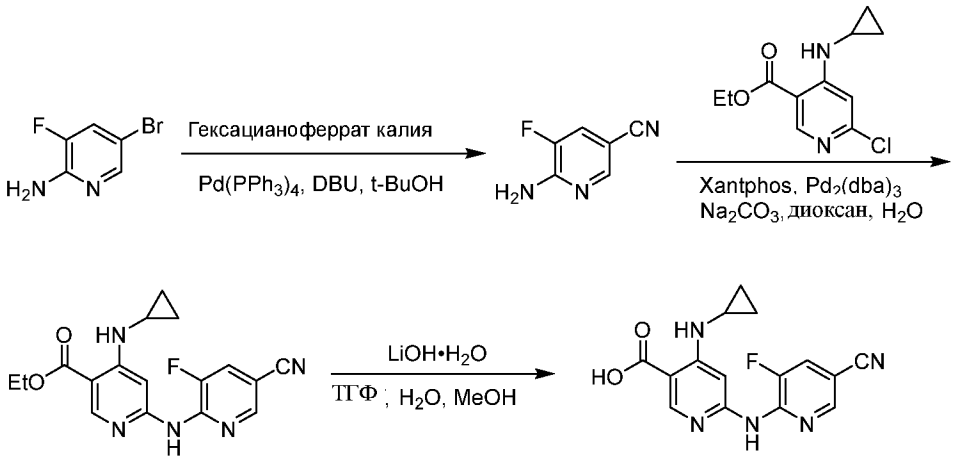
[001324] Стадия 2 - Этил-6-(1,3-бензотиазол-6-иламино)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксилат

[001325] К раствору этил-6-хлор-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 20,7 ммоль) в смешанном растворителе диоксана (30,0 мл) и H_2O (5,00 мл) добавляли 1,3-бензотиазол-6-амин (3,12 г, 20,7 ммоль), Xantphos (4,81 г, 8,31 ммоль) и Na_2CO_3 (8,81 г, 83,1 ммоль), затем к реакционной смеси добавляли $Pd_2(dba)_3$ (7,61 г, 8,31 ммоль) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали при 115 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 100:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,60 г, 6% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,43 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,80 - 0,74 (m, 2H), 0,62 - 0,57 (m, 2H).

[001326] Стадия 3 - 6-(1,3-Бензотиазол-6-иламино)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновая кислота

[001327] К раствору этил-6-(1,3-бензотиазол-6-иламино)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксилата (0,43 г, 1,21 ммоль) в смешанном растворителе H_2O (1,00 мл) и ТГФ (3,00 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (152 мг, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью 2 н. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 4. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и лиофилизировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 79% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 327,0 $(M+H)^+$.

[001328] **6-[(5-Циано-3-фтор-2-пиридил)амино]-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BZ)**



BZ

[001329] Стадия 1 - 6-Амино-5-фторпиридин-3-карбонитрил

[001330] К раствору 5-бром-3-фторпиридин-2-амина (5,00 г, 26,1 ммоль), ферроцианида калия (3,86 г, 10,4 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,51 г, 1,31 ммоль) в смешанном растворителе t-BuOH (40,0 мл) и H_2O (40,0 мл) добавляли DBU (996 мг, 6,54 ммоль, 986 мкл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 85 °C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения смесь разбавляли водой (20,0 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,50 г, 69% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6, 11,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 2H).

[001331] Стадия 2 - Этил-6-[(5-циано-3-фтор-2-пиридил)амино]-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксилат

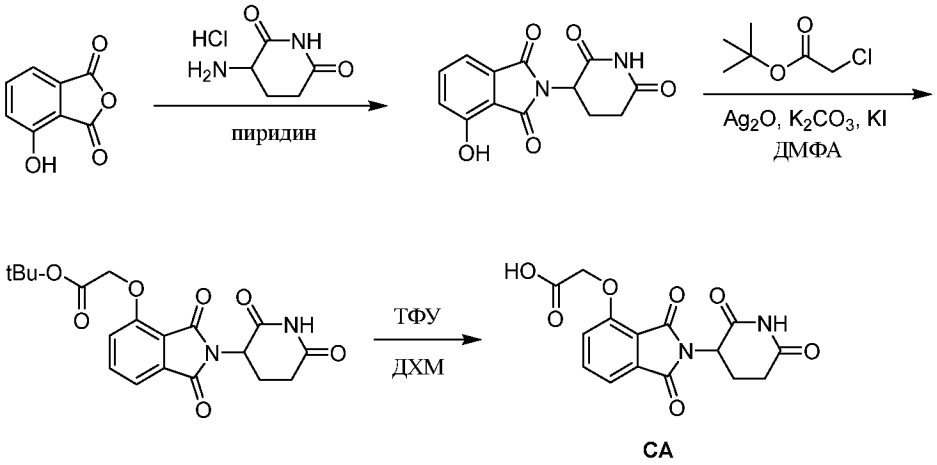
[001332] К раствору 6-амино-5-фтор-пиридин-3-карбонитрила-(2,50 г, 18,2 ммоль), этил-6-хлор-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксилата (4,39 г, 18,2 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения BY) и Na_2CO_3 (7,73 г, 72,9 ммоль) в смешанном растворителе диоксана (40,0 мл) и H_2O (8,00 мл) добавляли Xantphos (527 мг, 911 мкмоль) и $Pd_2(dba)_3$ (834 мг, 911 мкмоль) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали до 115°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения смесь разбавляли смешанном растворителе ДХМ и MeOH (80,0 мл, 10:1), и перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой (50 мл) и растирали

с растворителем, представляющим собой смесь ДХМ и MeOH (30 мл, 10: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 35% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 1,6, 11,2 Гц, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,55 - 2,54 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), 0,60 - 0,55 (m, 2H).

[001333] Стадия 3 - 6-[(5-Циано-3-фтор-2-пиридил)амино]-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновая кислота

[001334] К раствору этил-6-[(5-циано-3-фтор-2-пиридил)амино]-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксилата (500 мг, 1,46 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (3,00 мл), MeOH (1,00 мл) и H_2O (1,00 мл) добавляли LiOH•H_2O (307 мг, 7,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 часов. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 3. Смесь лиофилизировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 314,0 $(M+H)^+$.

[001335] **2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиуксусная кислота (Промежуточное соединение CA)**



[001336] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-гидрокси-изоиндолин-1,3-дион

[001337] К раствору 4-гидроксиизобензофуран-1,3-диона (20,0 г, 122 ммоль) в пиридине (100 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион (20,0 г, 122 ммоль, соль HCl). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 ч. После завершения смесь

концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (500 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (24,8 г, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 297,0 $(M+Na)^+$.

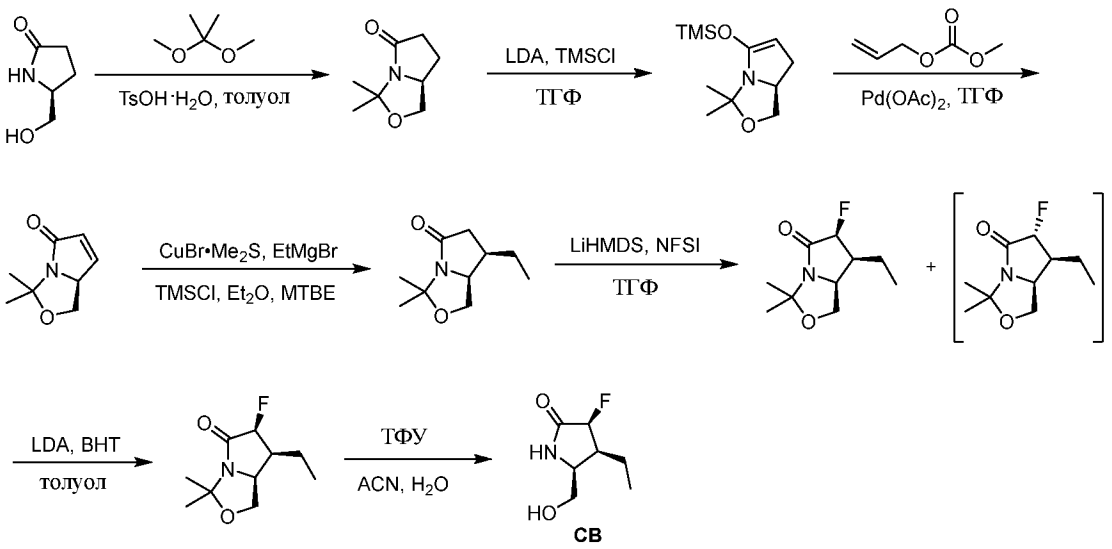
[001338] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетат

[001339] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-гидрокси-изоиндолин-1,3-диона (20 г, 72,9 ммоль) и трет-бутил-2-хлорацетата (16,5 г, 109 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Ag_2O (16,9 г, 72,9 ммоль), K_2CO_3 (25,2 г, 182 ммоль) и KI (1,21 г, 7,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли с использованием H_2O (40 **мл)** и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,40 г, 8,5% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,52 - 2,50 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

[001340] Стадия 3 -2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиуксусная кислота

[001341] К смеси трет-бутил-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетата (2,40 г, 6,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (61,5 г, 539 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,10 г, 90% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,11 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 332,9 $(M+H)^+$.

[001342] **(3S,4S,5S)-4-Этил-3-фтор-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он (Промежуточное соединение CB)**



[001343] Стадия 1 - (S)-3, 3-Диметилтетрагидропирроло [1,2-c]оксазол-5(3H)-он

[001344] К смеси (5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (200 г, 1,74 моль) и 2,2-диметоксипропана (517 г, 4,97 моль) в толуоле (2,4 л) добавляли $TsOH{\cdot}H_2O$ (13,2 г, 69,5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли ЭА (5L). Смесь промывали 1 н. раствором NaOH (2 л) и подвергали экстракции с использованием ЭА (8 x 1L). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с использованием ПЭ (200 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 г, 74% выход) в виде черно-коричневого кристалла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 5,6, 8,4 Гц, 1H), 3,42 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,58 - 2,44 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,82 - 1,66 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

[001345] Стадия 2 - (S)-3,3-Диметил-5-((триметилсилил)окси)-1,3,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]оксазол

[001346] К раствору DIPA (119 г, 1,18 моль) в ТГФ (1,3 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 433 мл) при -25 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до -70 °C. По каплям добавляли раствор (S)-3,3-диметилтетрагидропирроло[1,2-c]оксазол-5(3*H*)-она (140 г, 902 ммоль) в ТГФ (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при -60 °C в течение 5 мин. Затем по каплям добавляли TMSCl (127 г, 1,17 ммоль) при -60 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до -10 °C

и перемешивали в течение 25 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с использованием гексана (1 л), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 г, 68% выход) в виде бесцветного масла. Указанный продукт был нестабильным, и его непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

[001347] Стадия 3 (7aS)-3,3-диметил-1,7a-дигидропирроло[1,2-c]оксазол-5-он

[001348] К смеси (S)-3,3-диметил-5-((триметилсилил)окси)-1,3,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]оксазола (140 г, 616 ммоль) и аллилметилкарбоната (107 г, 923 ммоль) в ТГФ (1,4 л) добавляли $Pd(OAc)_2$ (41,5 г, 185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 8 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30 г, 32% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,00 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,27 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

[001349] Стадия 4 - (7R,7aS)-7-Этил-3,3-диметилтетрагидропирроло[1,2-c]оксазол-5(3H)-он

[001350] К смеси броммедь-метилсульфанилметана (14,1 г, 68,6 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли EtMgBr (3 M, 45,7 мл) при -10 °C. Затем реакционную смесь охлаждали до -70 °C и по каплям добавляли TMSCl (7,45 г, 68,6 ммоль) в течение 15 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при -70 °C в течение дополнительных 15 мин. Затем по каплям добавляли раствор (7aS)-3,3-диметил-1,7a-дигидропирроло[1,2-c]оксазол-5-она (6,00 г, 27,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. После завершения реакционную смесь вливали в холодный насыщенный раствор NH_4Cl (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 500 мл). Объединенный слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3 г, 60% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,34 (td, *J* = 6,4, 9,6 Гц, 1H), 3,90 (dd, *J* = 6,4, 8,4 Гц, 1H), 3,72 (dd, *J* = 8,4, 9,6 Гц, 1H), 2,91 (dd, *J* = 8,0, 16,8 Гц, 1H), 2,31 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Гц, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,64

(s, 3H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001351] Стадия 5 - (6S,7S,7aS)-7-Этил-6-фтор-3,3-диметилтетрагидропирроло[1,2-c]оксазол-5(3H)-он

[001352] Раствор (7R,7aS)-7-этил-3,3-диметил-1,6,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]оксазол-5-она (2,5 г, 13,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали при -78 °C с использованием LiHMDS (1 M, 15,0 мл) и смесь выдерживали в течение 0,5 ч при -78 °C. Медленно добавляли раствор NFSI (5,60 г, 17,8 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь выдерживали при примерно -78° C в течение 0,5 ч. После завершения осажденное твердое вещество фильтровали и промывали с использованием ТГФ (20 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом до маслянистого остатка. Маслянистый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 10:1). Затем остаток повторно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (575 мг, 21% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 4,89 - 4,73 (m, 1H), 4,42 (td, J = 6,4, 10,4 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 5,6, 8,4 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 8,4, 10,4 Гц, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001353] Стадия 6 - (6S,7S,7aS)-7-Еэтил-6-фтор-3,3-диметилтетрагидропирроло[1,2-c]оксазол-5(3H)-

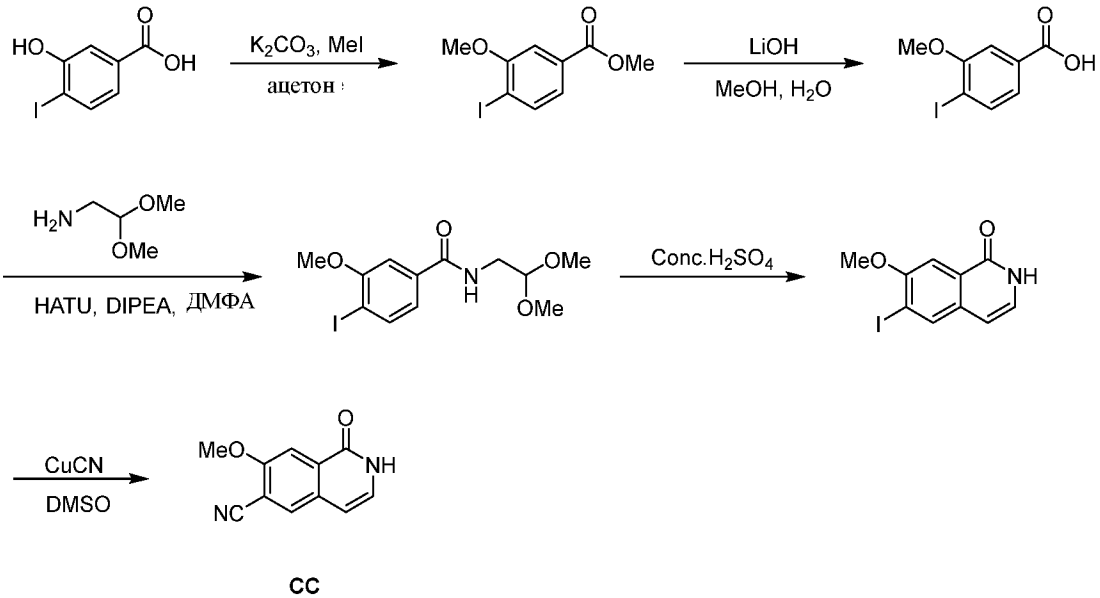
[001354] К раствору диизопропиламина (322 мг, 3,18 ммоль) в толуоле (5 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 M, 1,26 мл) при -30 °C. Смесь выдерживали при -30 °C в течение дополнительных 30 мин, затем по каплям добавляли раствор (6R,7S,7aS)-7-этил-6-фтор-3,3-диметил-1,6,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]оксазол-5-она (575 мг, 2,86 ммоль) в толуоле (2 мл) при -78 °C в течение 2 ч. После того, как добавление было завершено, смесь выдерживали при -78° C в течение еще 30 мин перед тем, как по каплям добавляли раствор BHT (1,30 г, 5,91 ммоль) в толуоле (2 мл) в течение 0,5 ч, поддерживая внутреннюю температуру ниже - 65° C. После того, как добавление было завершено, смесь выдерживали при -78° C в течение 30 мин. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с

помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (244 мг, 40% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,36 - 5,15 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 202,1 $(M+H)^+$.

[001355] Стадия 7 - (3S,4S,5S)-4-Этил-3-фтор-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он

[001356] (6S,7S,7aS)-7-этил-6-фтор-3,3-диметил-1,6,7,7a-тетрагидропирроло[1,2-c]оксазол-5-он (330 мг, 1,64 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) и H_2O (0,15 мл) обрабатывали с использованием ТФУ (37,4 мг, 328 мкмоль). Смесь нагревали до ~65 °C в течение 1 ч, и выдерживали при этой температуре в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 91% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59 (s., 1H), 4,80 (dd, 1H), 3,69-3,83 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 1H), 3,48 (ушир. s, 1H), 2,27-2,52 (m, 1H), 1,57-1,73 (m, 1H), 1,49 (dt, 1H), 1,04 (t, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 162,1 $(M+H)^+$

[001357] **7-Метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-6-карбонитрил(Промежуточное соединение CC)**



CC

[001358] Стадия 1 - Метил-4-иод-3-метоксибензоат

[001359] К раствору 3-гидрокси-4-иод-бензойной кислоты (25,0 г, 94,7 ммоль) в

ацетоне (350 мл) добавляли K_2CO_3 (52,4 г, 379 ммоль) и CH_3I (53,8 г, 379 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли с использованием этилацетата (150 мл) и промывали водой (150 мл).Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (24,5 г, 89% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

[001360] Стадия 2 - 4-Иод-3-метоксибензойная кислота

[001361] К раствору метил-4-иод-3-метокси-бензоата (3,00 г, 10,3 ммоль) в смеси метанола (20 мл) и воды (5 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (1,29 г, 30,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением метанола. Водную фазу подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 2, и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H).

[001362] Стадия 3 - N-(2,2-диметоксиэтил)-4-иод-3-метоксибензамид

[001363] К смеси 4-иод-3-метокси-бензойной кислоты (2,3 г, 8,3 ммоль), HATU (3,77 г, 9,93 ммоль) и DIPEA (3,21 г, 24,8 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (1,04 г, 9,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (40 мл), подкисляли с помощью лимонной кислоты, и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,80 г, 93% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,49 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,45 (s, 6H).

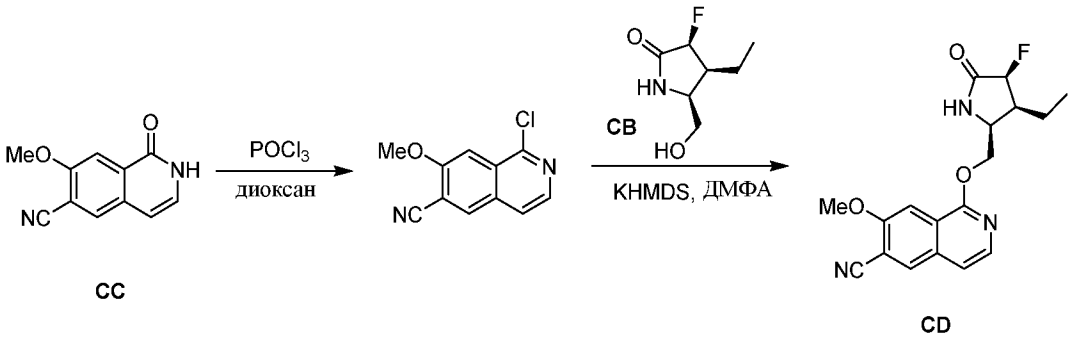
[001364] Стадия 4 - 6-Иод-7-метоксиизохинолин-1(2H)-он

[001365] Смесь *N*-(2,2-диметоксиэтил)-4-иод-3-метокси-бензамида (3,30 г, 9,04 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (15 мл) перемешивали при 60 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 200 мл). Объединенный органический слой сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,50 г, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

[001366] Стадия 5 - 7-Метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-6-карбонитрил

[001367] Смесь 6-иод-7-метокси-2H-изохинолин-1-она (2,4 г, 7,97 ммоль) и CuCN (2,14 г, 23,9 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 125 °C в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в смеси ДХМ: MeOH = 10:1 (100 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 88% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 5,6, 7,2 Гц, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H).

[001368] **1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбонитрил(Промежуточное соединение CD)**



CC CD

[001369] Стадия 1 - 1-Хлор-7-метоксиизохинолин-6-карбонитрил

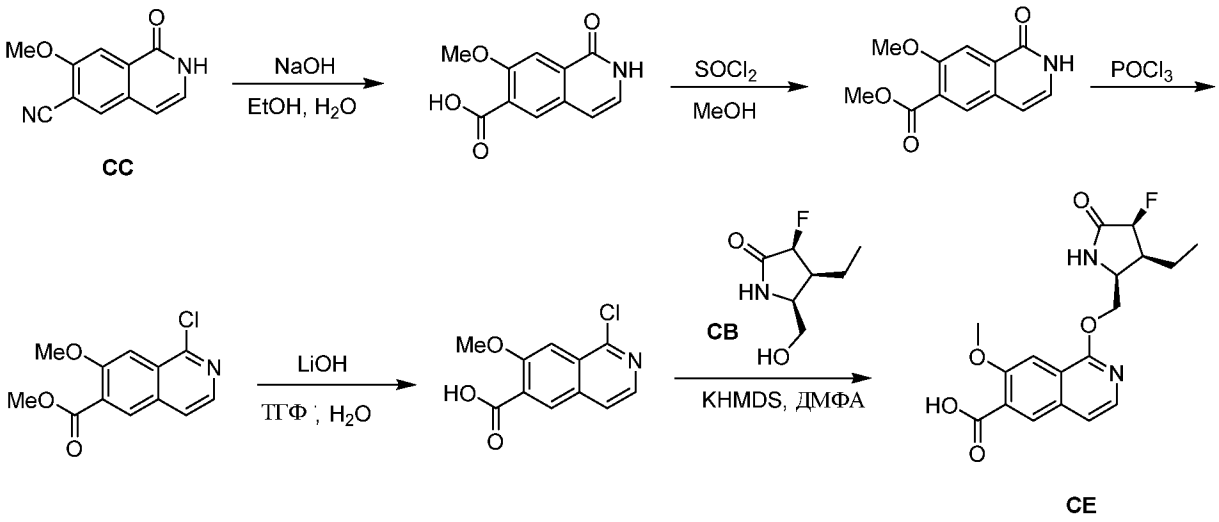
[001370] К смеси 7-метокси-1-оксо-2H-изохинолин-6-карбонитрила (1,25 г, 6,24 ммоль, промежуточное соединение CC) в диоксане (50 мл) добавляли $POCl_3$ (3,83 г, 25,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали с удалением растворителя. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали $NaHCO_3$ раствор до тех пор, пока pH не становился равен 8. Затем реакционную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 100 мл).

Объединенный слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ДХМ = 1:5), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 60% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 219,0 $(M+H)^+$.

[001371] Стадия 2 -1-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбонитрил

[001372] Смесь 1-хлор-7-метокси-изохинолин-6-карбонитрила (50,0 мг, 229 мкмоль) и (3S,4S,5S)-4-этил-3-фтор-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (36,9 мг, 229 мкмоль, промежуточное соединение CB) перемешивали в ДМФА (1 мл) и охлаждали до примерно -10° C. Затем в реакционную смесь добавляли раствор KHMDS (1 M, 503,11 мкл) в ТГФ в течение ~15 минут, поддерживая внутреннюю температуру реакции около примерно -10° C. После этого реакционную смесь перемешивали при -10° C в течение дополнительных примерно 30 минут. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaH_2PO_4 (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 49% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 344,0 $(M+H)^+$

[001373] **1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоновая кислота (Промежуточное соединение CE)**



[001374] Стадия 1 - 7-Метокси-1-оксо-2H-изохинолин-6-карбоновая кислота

[001375] К раствору 7-метокси-1-оксо-2*H*-изохинолин-6-карбонитрила (1,50 г, 7,49 ммоль, промежуточное соединение CC) в этаноле (30 мл) добавляли водный гидроксид натрия (10 М, 15,0 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением этанола. Остаток подкисляли с помощью насыщенного водного раствора лимонной кислоты до тех пор, пока pH не становился < 6. Образовывался мелкодисперсный осадок светло-желтого цвета и указанный осадок фильтровали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанный в заголовке продукт (1,20 г, 73% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,16 (ушир. s, 1H), 11,35 (ушир. s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,6, 6,8 Гц, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

[001376] Стадия 2 - Метил 7-метокси-1-оксо-2H-изохинолин-6-карбоксилат

[001377] К раствору 7-метокси-1-оксо-2*H*-изохинолин-6-карбоновой кислоты (1,10 г, 5,02 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли сульфонилхлорид (3,58 г, 30,1 ммоль, 2,18 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растворяли в ледяной воде (30 мл) и подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до тех пор, пока pH не становился > 7, и образовывался мелкодисперсный осадок светло-желтого цвета. Указанный осадок фильтровали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 93% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,79

(ушир. s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,03 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

[001378] Стадия 3 - Метил-1-хлор-7-метокси-изохинолин-6-карбоксилат

[001379] Метил 7-метокси-1-оксо-2*H*-изохинолин-6-карбоксилата (1,00 г, 4,29 ммоль) растворяли в $POCl_3$ (30 мл) и смесь перемешивали при 105°C в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растворяли в ледяной воде (50 мл) и подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до тех пор, пока pH не становился > 7, и образовывался мелкодисперсный осадок светло-желтого цвета. Указанный осадок фильтровали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 92% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

[001380] Стадия 4 -1-Хлор-7-метокси-изохинолин-6-карбоновая кислота

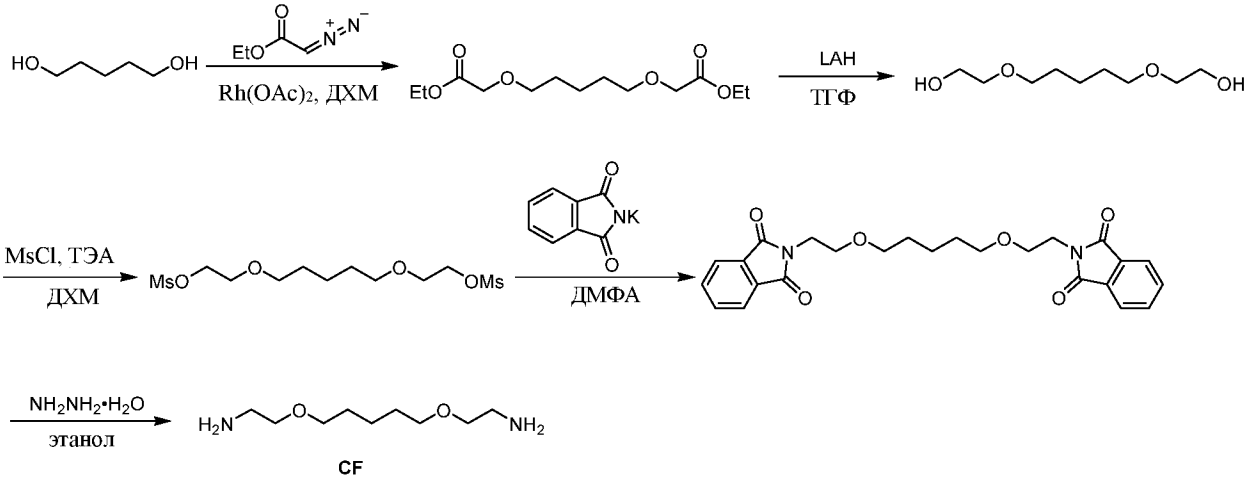
[001381] К раствору метил-1-хлор-7-метокси-изохинолин-6-карбоксилата (1,00 г, 3,97 ммоль) в смешанном растворе тетрагидрофурана (20 мл) добавляли воду (10 мл) и гидроксид лития (380 мг, 15,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением тетрагидрофурана. Полученный остаток подкисляли с помощью 1 н. соляной кислоты до тех пор, пока pH не становился равен 6 и образовывался осадок белого цвета. Указанный осадок фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).

[001382] Стадия 5 -1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоновая кислота

[001383] Смесь 1-хлор-7-метокси-изохинолин-6-карбоновой кислоты (200 мг, 841 мкмоль), (3*S*,4*S*,5*S*)-4-этил-3-фтор-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (135 мг, 841 мкмоль, промежуточное соединение CB) в *N*,*N*-диметилформамиде (8 мл) охлаждали до -10°C и по каплям добавляли KHMDS (1 М, 3,53 мл) в атмосфере газообразного азота с

поддержанием температуры на уровне -10 °C в течение 0,25 ч. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и подкисляли с помощью 1 н. соляной кислоты до тех пор, пока pH не становился равен 5, и затем подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 15 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (95,0 мг, 28% выход, гидрохлоридная соль) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,99 - 4,82 (m, 1H), 4,55 (dd, *J* = 3,2, 11,2 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J* = 6,4, 11,2 Гц, 1H), 4,10 - 4,09 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001384] **2,2'-(Пентан-1,5-диилбис(окси))диэтанамин (Промежуточное соединение CF)**



[001385] Стадия 1 - Диэтил-2,2'-(пентан-1,5-диилбис(окси)) диацетат

[001386] К раствору пентан-1,5-диола (20 г, 192 ммоль, 20,2 мл) и $Rh(OAc)_2$ (1,70 г, 7,68 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли раствор этил-2-диазоацетата (21,9 г, 192 ммоль) в ДХМ (200 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10 г, 19% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,24 - 4,20 (m, 4H), 4,05 (s, 4H), 3,55 - 3,51 (m, 4H), 1,67 - 1,64 (m, 4H), 1,48 - 1,46 (m, 2H), 1,30 - 1,26 (m, 6H).

[001387] Стадия 2 - 2,2'-(Пентан-1,5-диилбис(окси))диэтанол

[001388] К раствору LAH (3,43 г, 90,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно по каплям добавляли раствор этил-2-[5-(2-этокси-2-оксо-этокси)пентокси]ацетата (10,0 г, 36,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь гасили водой (6 мл) и 15% раствором гидроксида натрия (10 мл). Затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,7 г, 83% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,69 - 3,62 (m, 4H), 3,49 - 3,45 (m, 4H), 3,42 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 2,33 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 4H), 1,44 - 1,35 (m, 2H).

[001389] Стадия 3 -(Пентан-1,5-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил)диметансульфонат

[001390] К раствору 2-[5-(2-гидроксиэтокси)пентокси]этанола (5,7 г, 29,7 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли ТЭА (9,00 г, 89,0 ммоль) и MsCl (8,49 г, 74,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл). Затем смесь промывали 1 н. водным раствором лимонной кислоты (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10 г, 97% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,45 - 4,33 (m, 4H), 3,76 - 3,68 (m, 4H), 3,51 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 3,08 (s, 6H), 1,67 - 1,60 (m, 4H), 1,48 - 1,41 (m, 2H).

[001391] Стадия 4 - 2,2'-((Пентан-1,5-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(изоиндолин-1,3-дион)

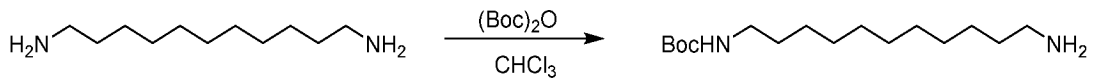
[001392] Раствор 2-[5-(2-метилсульфонилоксиэтокси)пентокси]этилметансульфоната (10 г, 28,7 ммоль) и (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калия (11,7 г, 63,1 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагревали до 100 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали

под вакуумом. Остаток растворяли с использованием этилацетата (300 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11 г, 77% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,82 (m, 4H), 7,77 - 7,72 (m, 4H), 3,88 (t, *J* = 6,0 Гц, 4H), 3,64 (t, *J* = 6,0 Гц, 4H), 3,39 (t, *J* = 6,4 Гц, 4H), 1,54 - 1,44 (m, 4H), 1,30 - 1,23 (m, 2H).

[001393] Стадия 5 - 2,2'-(Пентан-1,5-диилбис(окси))диэтанамин

[001394] К раствору 2-[2-[5-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]пентокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (1,10 г, 2,44 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (624 мг, 12,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Затем остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и снова фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 99% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,51 - 3,43 (m, 8H), 2,87 (t, *J* = 5,2 Гц, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 4H), 1,50 - 1,39 (m, 2H).

[001395] **Трет-бутил-N-(11-аминоундецил)карбамат (Промежуточное соединение CG)**



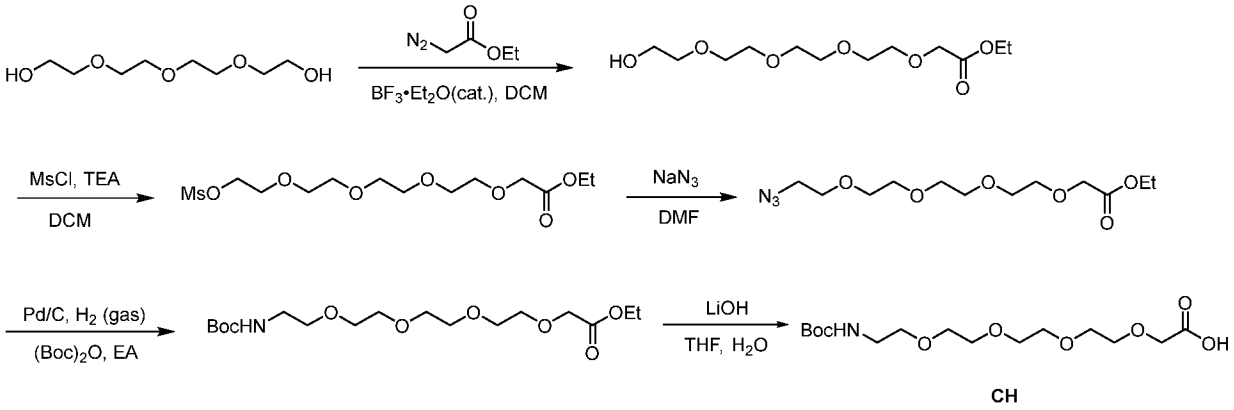
CG

[001396] К смеси ундекан-1,11-диамина (512 мг, 2,75 ммоль) в $CHCl_3$ (25 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутоксикарбонила трет-бутилкарбоната (120 мг, 549 мкмоль) в $CHCl_3$ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 76% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,54 (s, 1H), 3,12 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,32 - 1,25 (m, 14H).

[001397] **Этил-2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение CH)**

$BF_3 \cdot Et_2O$ (кат.), ДХМ

MsCl, ТЭА



CH

[001398] Стадия 1 - Этил-14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-оат

[001399] К раствору 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этанола (10,0 г, 51,5 ммоль, № CAS 112-60-7) в ДХМ (150 мл) добавляли $BF_3•Et_2O$ (159 мг, 515 мкмоль) при 0 °C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли этил-2-диазоацетат (5,87 г, 51,5 ммоль). После этого смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили хлоридом аммония (5 мл), затем разбавляли водой (100 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,60 г, 18% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,16 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 14H), 3,58 - 3,54 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001400] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат

[001401] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетата (6,86 г, 24,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЭА (4,95 г, 48,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Затем в раствор медленно добавляли MsCl (3,36 г, 29,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (20 мл) и насыщенный раствор лимонной кислоты (20 мл) добавляли до тех пор, пока pH не становился равен 5 – 6, затем отделяли органический слой. Органический слой промывали солевым раствором (4 X 50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 91% выход) в виде масла

коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,43 - 4,37 (m, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,82 - 3,62 (m, 14H), 3,10 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001402] Стадия 3 - Этил-2-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат

[001403] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]-этокси]этокси]ацетата (8,00 г, 22,3 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaN_3 (2,90 г, 44,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 15 ч. После завершения растворитель ДМФА удаляли под вакуумом. Затем остаток разбавляли ЭА (150 мл) и фильтровали. Фильтрат непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или концентрирования. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 278,1 $(M+H-28)^+$.

[001404] Стадия 4 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

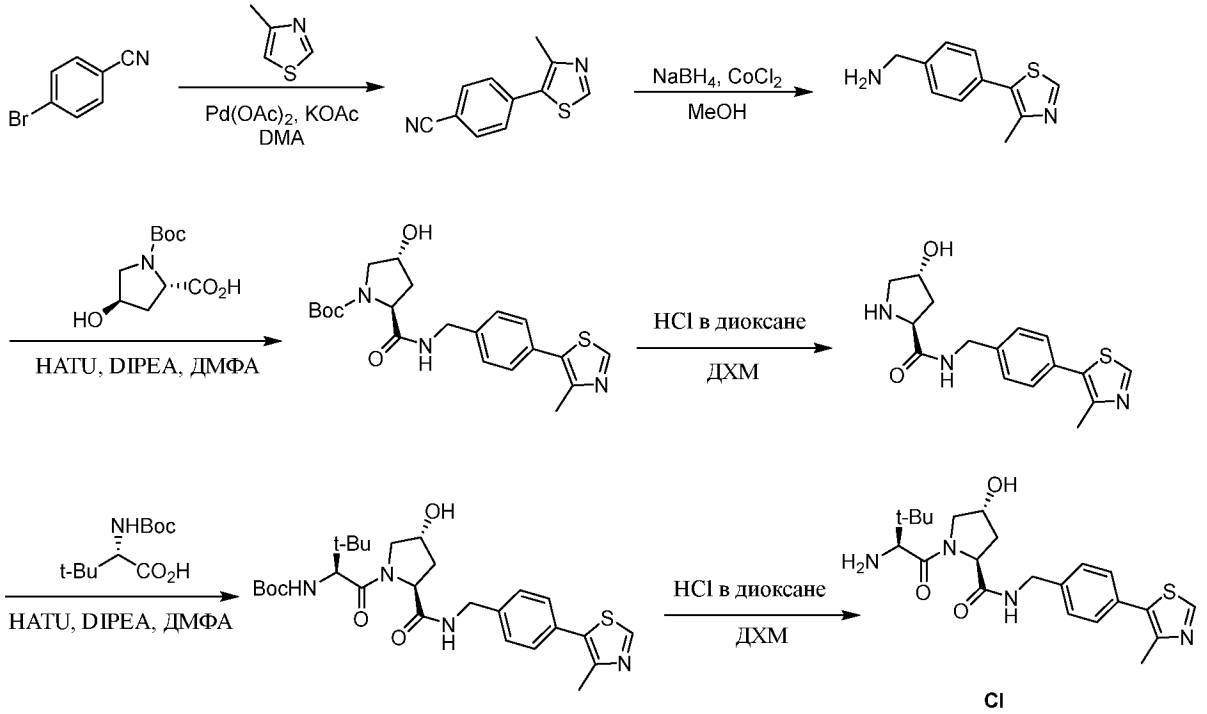
[001405] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетата (6,81 г, 22,3 ммоль) в ЭА (150 мл) добавляли Pd/C (700 мг, 10 масс. %) и $(Boc)_2O$ (24,3 г, 112 ммоль). Смесь дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,15 г, 61% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,05 (s, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 12H), 3,56 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001406] Стадия 5 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[001407] К раствору этил-2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (0,40 г, 1,05 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (4 мл) добавляли LiOH (50,5 мг, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, затем разбавляли с использованием H_2O. Водную фазу подкисляли с помощью конц. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 6, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (350 мг, 996 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,18 (m, 2H), 3,80 - 3,63 (m, 14H), 3,46 - 3,17 (m, 2H), 1,46 - 1,41 (s, 9H).

[001408] **(2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение CI)**



CI

[001409] Стадия 1 - 4-(4-Метилтиазол-5-ил)бензонитрил

[001410] К смеси 4-бромбензонитрила (32,0 г, 176 ммоль), 4-метилтиазола (34,86 г, 352 ммоль) и KOAc (34,5 г, 352 ммоль) в DMA (100 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (820 мг, 3,65 ммоль). Смесь перемешивали при 150 °C в атмосфере азота в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли водой (200 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт растирали с использованием ПЭ (100 мл) и фильтровали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (28,8 г, 82% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 8,98 (s, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 2,53 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 201,0 $(M+H)^+$.

[001411] Стадия 2 -[4-(4-Метилтиазол-5-ил)фенил]метанамин

[001412] К раствору 4-(4-метилтиазол-5-ил)бензонитрила (14,7 г, 73,4 ммоль) в MeOH (460 мл) добавляли дихлоркобальт (14,3 г, 110 ммоль) и смесь охлаждали до 0 °C. Затем порциями добавляли $NaBH_4$ (13,9 г, 367 ммоль) в течение 0,5 часа. Наконец, смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили $NH_3 \cdot H_2O$ (20 мл, 30 масс. %), затем разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 80 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (0,1% $NH_3.H_2O$ в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,50 г, 23,3% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 205,1 $(M+H)^+$.

[001413] Стадия 3 - Трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]

[001414] -пирролидин-1-карбоксилат

[001415] Раствор (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (3,36 г, 14,5 ммоль, № CAS 13726-69-7) в ДМФА (50 мл) охлаждали до 0 °C. Затем добавляли DIPEA (5,13 г, 39,7 ммоль), [4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метанамин (2,70 г, 13,2 ммоль) и HATU (6,03 г, 15,9 ммоль). Наконец, смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДМФА. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 60 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,70 г, 30% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 8,91 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 4H), 4,74 - 4,25 (m, 4H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,54 - 1,25 (m, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 418,0 $(M+H)^+$.

[001416] Стадия 4 - (2S,4R)-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[001417] К раствору трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-

ил)фенил]метилкарбамоил]-пирролидин-1-карбоксилата (1,70 г, 4,07 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (1,60 г, соль HCl, 96% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 318,0 $(M+H)^+$.

[001418] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]карбамат

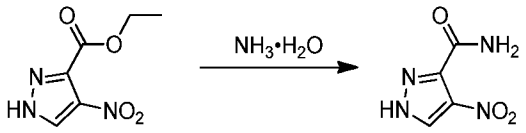
[001419] Раствор (2S,4R)-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (1,60 г, 4,52 ммоль, соль HCl) в ДМФА (25,00 мл) охлаждали до 0 °C. Затем добавляли DIPEA (1,75 г, 13,6 ммоль), (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-диметил-бутановую кислоту (1,31 г, 5,65 ммоль) и HATU (2,06 г, 5,43 ммоль). Наконец, смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДМФА. Остаток разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 40 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,70 г, 70% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d_1) δ 8,71 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 5,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,78 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,92 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 531,1 $(M+H)^+$.

[001420] Стадия 6 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[001421] К раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]-метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]карбамата (1,60 г, 3,01 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 20 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в

заголовке соединение в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,90 г, соль HCl, 95% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 9,98 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 4H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,86 -3,83 (m, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,14 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 431,1 $(M+H)^+$.

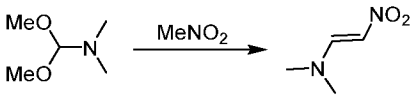
[001422] **4-Нитро-1H-пиразол-5-карбоксамид (Промежуточное соединение CJ)**



CJ

[001423] Раствор этил-4-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (6,00 г, 32,4 ммоль, № CAS 55864-87-4) в NH_3•H_2O (60 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,10 г, 98% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

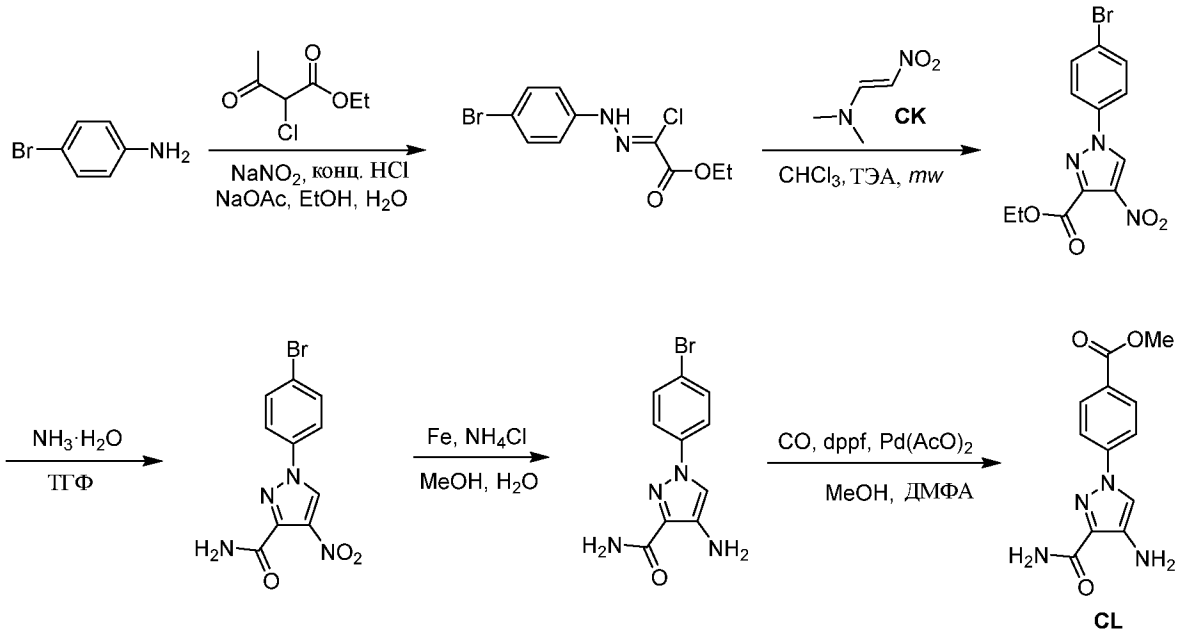
[001424] **(E)-N,N-диметил-2-нитро-этенамин (Промежуточное соединение CK)**



CK

[001425] Смесь 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина (20,0 г, 167 ммоль, 22,30 мл) в $MeNO_2$ (12,8 мл) перемешивали при 80 °C в течение 30 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (14,0 г, 72% выход) в виде твердого вещества красно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (d, J = 10,8 Гц 1H), 6,62 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

[001426] **Метил-4-(4-амино-3-карбамоилпиразол-1-ил)бензоат (Промежуточное соединение CL)**



[001427] Стадия 1 - Этил-(2E)-2-[(4-бромфенил)гидразоно]-2-хлорацетат

[001428] К смеси 4-броманилина (50,0 г, 291 ммоль) в смешанном растворителе HCl (12 н., 72,6 мл) и H_2O (150 мл) по каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (22,1 г, 319 ммоль) в H_2O (50 мл) при -5°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Затем к раствору добавляли этил-2-хлор-3-оксобутаноат (50,2 г, 305 ммоль, 42,2 мл) и NaOAc (71,53 г, 872 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом. Остаток растирали с MeOH (500 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 г, 56% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,45 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,11 (m, 2H), 4,40 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001429] Стадия 2 - Этил-1-(4-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилат

[001430] Этил-(2Z)-2-[(4-бромфенил)гидразоно]-2-хлор-ацетат (1,00 г, 3,27 ммоль), (E)-N,N-диметил-2-нитро-этенамин (380 мг, 3,27 ммоль, промежуточное соединение CK) и Et_3N (331 мг, 3,27 ммоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в $CHCl_3$ (3 мл). Плотно закрытую пробирку нагревали при 140 °C в течение 1 часа при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь

концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 28% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 4,43 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001431] Стадия 3 -1-(4-Бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[001432] К раствору этил-1-(4-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (0,50 г, 1,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NH_3•H_2O (15,1 г, 129 ммоль, 16,6 мл, 30 масс. %). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 3 часов в плотно закрытой пробирке. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 98% выход) в виде твердого вещества бледного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 310,9 $(M+H)^+$.

[001433] Стадия 4 - 4-Амино-1-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксамид

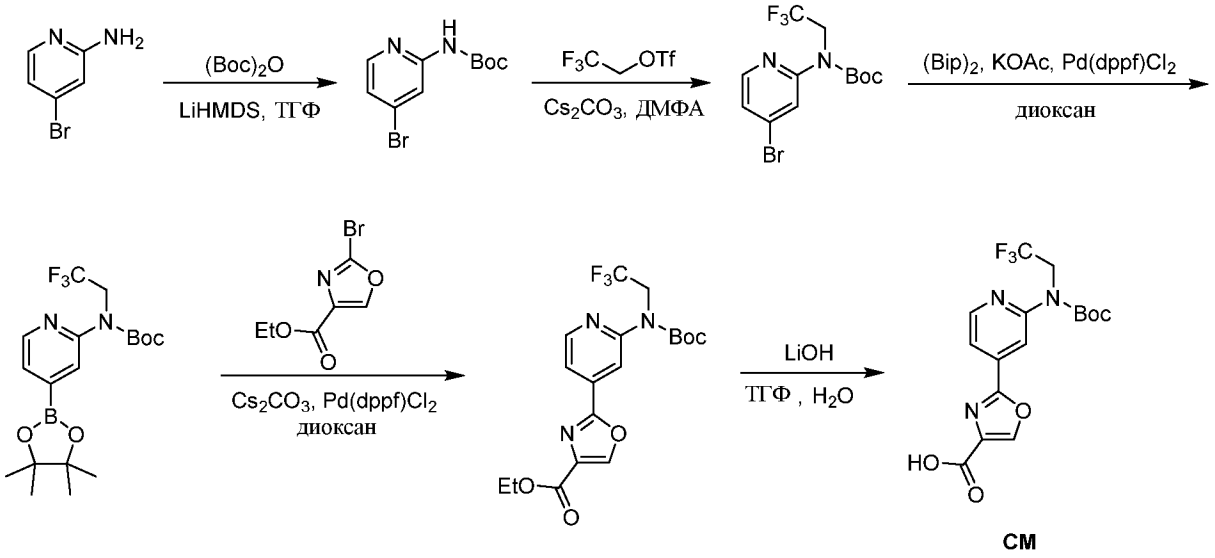
[001434] К раствору 1-(4-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (500 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (10 мл) и H_2O (4 мл) добавляли Fe (898 мг, 16,0 ммоль) и NH_4Cl (860 мг, 16,0 ммоль). Смесь перемешивали при 75 °C в течение 5 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ЭА (30 мл) и промывали водой (10 мл). Отделяли органический слой и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 49% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 304,9 $(M+Na+2)^+$.

[001435] Стадия 5 - Метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоат

[001436] Смесь 4-амино-1-(4-бромфенил)пиразол-3-карбоксамида (0,23 г, 818 мкмоль), dppf (18,2 мг, 32,0 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (7,35 мг, 32,0 мкмоль) в ДМФА (5 мл) и MeOH (5 мл) дегазировали и продували с помощью азота три раза. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч в атмосфере CO (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с удалением MeOH. Затем остаток разбавляли ЭА (200 мл) и промывали водой (2 X 50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (140 мг, 61% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 - 7,96 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 261,0 $(M+H)^+$.

[001437] **2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение CM)**



CM

[001438] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)карбамат

[001439] Раствор 4-бромпиридин-2-амин (5,00 г, 28,9 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) обрабатывали с использованием LiHMDS (1 M, 57,8 мл) при -5 °C и раствор перемешивали при -5 °C в течение 10 минут. Затем добавляли $(Boc)_2O$ (6,31 г, 28,9 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,50 г, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,92 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 1,55 (s, 9H).

[001440] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[001441] К смеси трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)карбамата (6,10 г, 22,3 ммоль), добавляли карбонат цезия (11,0 г, 33,7 ммоль) и ДМФА (60 мл) 2,2,2-

трифторэтилтрифторметансульфонат (5,18 г, 22,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,70 г, 72% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 4,81 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 1,55 (s, 9H).

[001442] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[001443] К раствору трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (3,00 г, 8,45 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (10,7 г, 42,2 ммоль), KOAc (1,66 г, 16,9 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$•CH_2Cl_2 (345 мг, 423 мкмоль) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,38 (dd, *J* = 0,8, 4,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,76 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,35 (s, 12H).

[001444] Стадия 4 - Этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоксилат

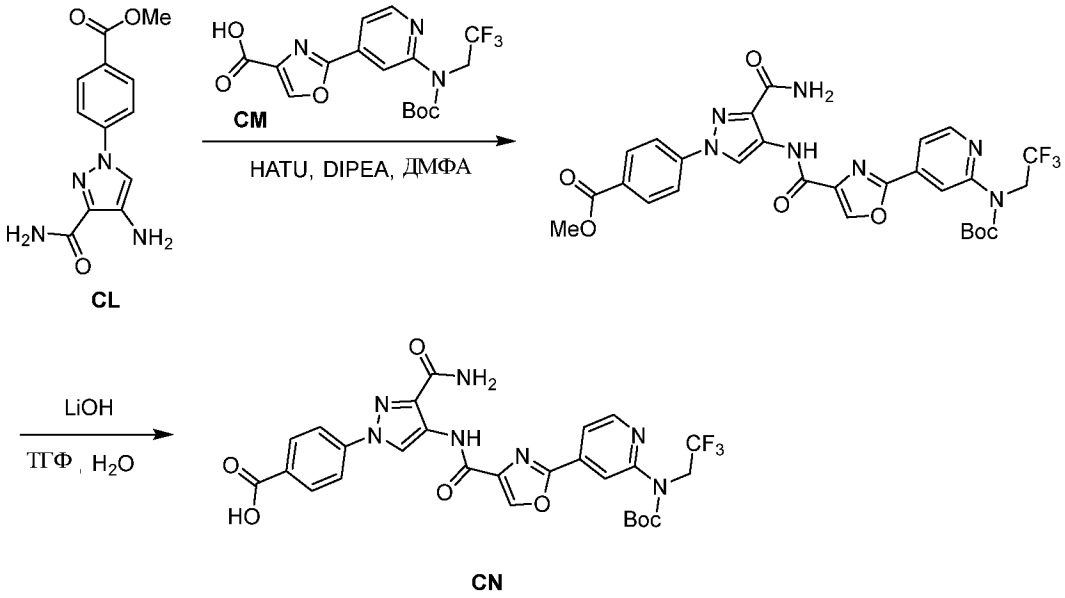
[001445] К раствору трет-бутил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-*N*-(2,2,2- трифторэтил)карбамата (4,00 г, 9,94 ммоль), этил-2-бромоксазол-4-карбоксилата (2,19 г, 9,94 ммоль) в диоксане (40 мл) и H_2O (8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (6,48 г, 19,9 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (406 мг, 497 мкмоль) и смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (2,10 г, 51% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,50 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,85 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 416,1 $(M+H)^+$.

[001446] Стадия 5 -2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота

[001447] К раствору этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоксилата (100 мг, 241 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и H_2O (200 мкл) добавляли LiOH (11,5 мг, 482 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl (3 мл) до значения pH, равного 5, затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (5 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,53 (dd, *J* = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 4,86 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 1,57 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 388,1 $(M+H)^+$

[001448] **4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойную кислоту (Промежуточное соединение CN)**



[001449] Стадия 1 - Метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоат

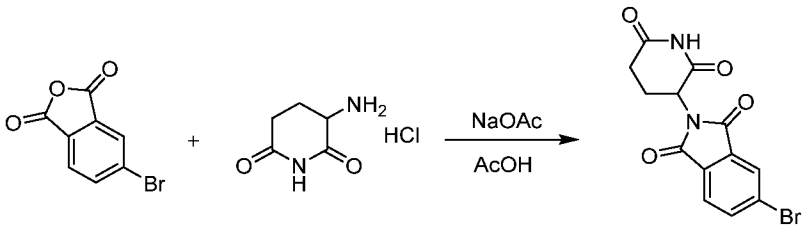
[001450] К смеси метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоата (120 мг, 461 мкмоль, промежуточное соединение CL) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (179 мг, 461, Промежуточное соединение CM) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (179 мг, 1,38 ммоль) и HATU (210 мг, 553 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь разбавляли водой (20 мл), подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл), и органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (223 мг, 72% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,74 - 8,61 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 5H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 630,2 $(M+H)^+$.

[001451] Стадия 2 - 4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойную кислоту

[001452] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-

ил]бензоата (210 мг, 333 мкмоль) в ТГФ (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли LiOH (40,0 мг, 1,67 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения pH смеси доводили до значения, равного 6, с использованием 1 н. HCl, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 68% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 - 7,97 (m, 5H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 1,54 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 616,2 $(M+H)^+$.

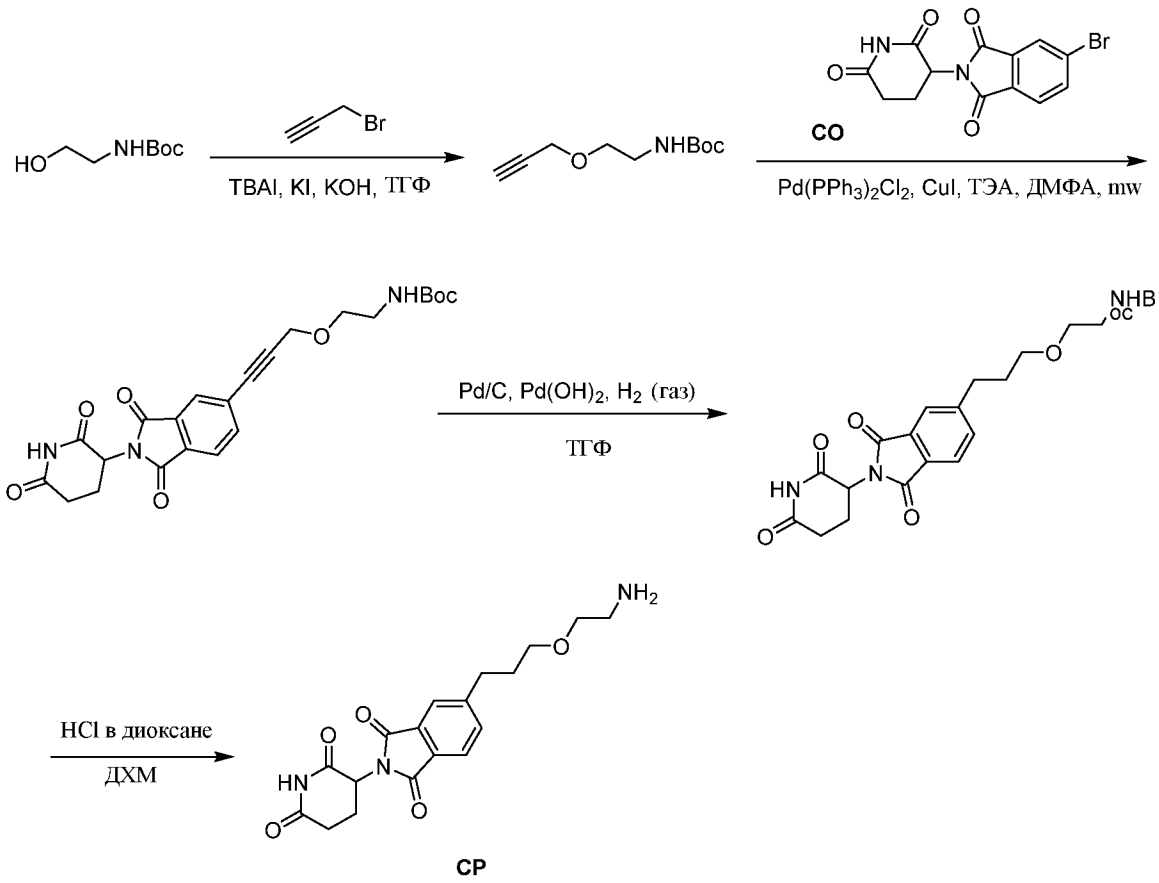
[001453] **5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение CO):**



CO

[001454] К раствору 4-бромфталевого ангидрида (15,0 г, 66,1 ммоль, № CAS 86-90-8) в уксусной кислоте (225 мл) добавляли 2,6-диоксопиперидин-3-амина гидрохлорид (10,87 г, 66,1 ммоль, № CAS 24666-56-6) и ацетат натрия (5,42 г, 66,07 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали на роторном испарителе. Полученный остаток суспендировали в воде (255 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Полученную суспензию перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (60 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,44 г, 92%) в виде твердого вещества пурпурного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 336,9 $(M+H)^+$.

[001455] **5-(3-(2-аминоэтокси)пропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение CP)**



[001456] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамат

[001457] К раствору трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (1 г, 6,20 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (775 мг, 6,51 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли TBAI (137 мг, 372 мкмоль) и KI (154 мг, 931 мкмоль). Затем к указанной выше смеси добавляли KOH (409 мг, 6,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,84 г, 68% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,84 (s, 1H), 4,09 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,52 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 2,38 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,38 (s, 9H).

[001458] Стадия 2 - Трет-бутил-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этил)карбамат

[001459] 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (0,4 г, 1,19 ммоль, промежуточное соединение CO), CuI (22,6 мг, 119 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,3 мг, 119 мкмоль) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением. Затем в пробирку добавляли трет-бутил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамат (473 мг, 2,37 ммоль), ТЭА (2,16 г, 2,98 мл, 21,4 ммоль) и ДМФА (3 мл). Смесь дегазировали с использованием азота в течение 5 минут. Плотно закрытую пробирку затем нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (510 мг, 94% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,67 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[001460] Стадия 3 - Трет-бутил-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пропокси)этил)карбамат

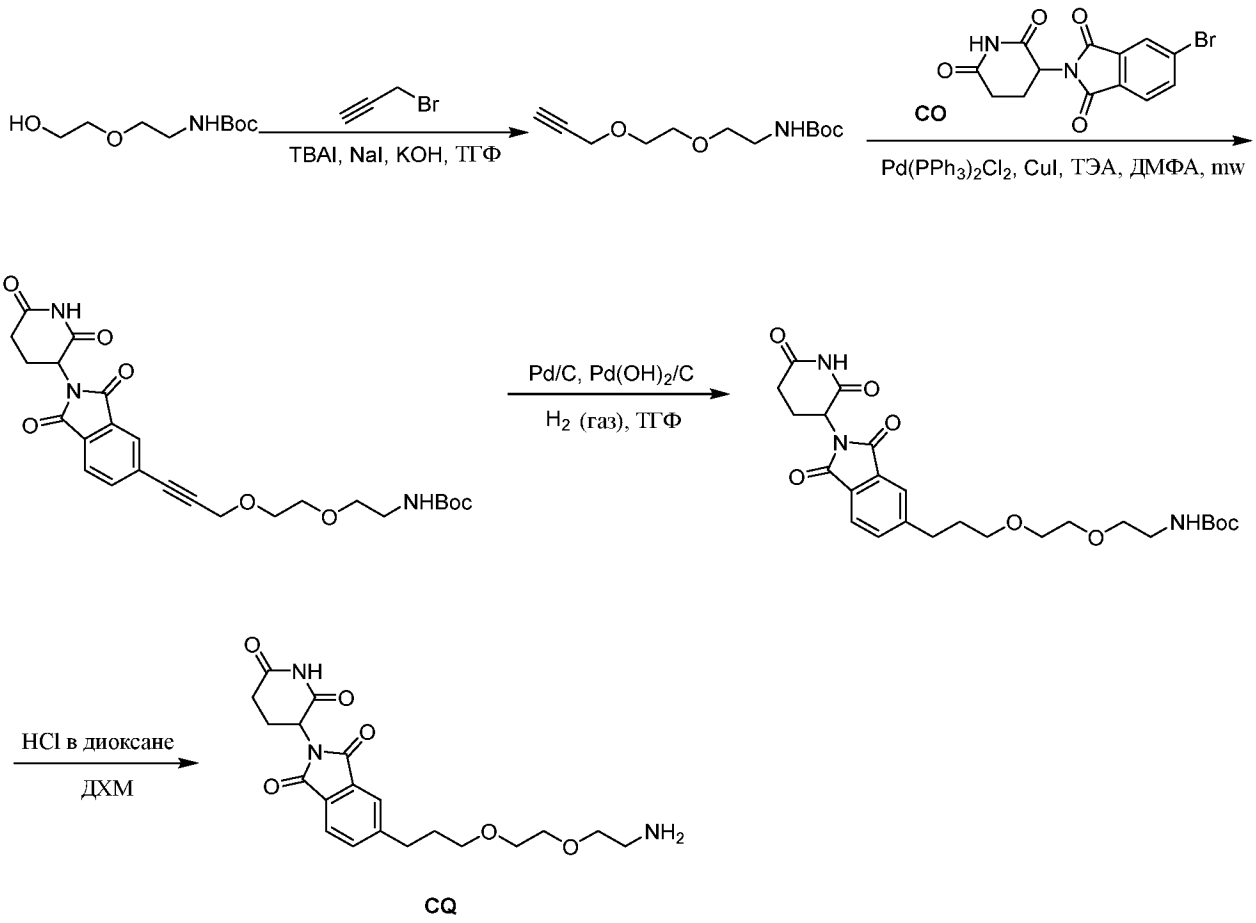
[001461] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этил]карбамата (490 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, 329 мкмоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (0,2 г, 329 мкмоль, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 75% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 360,0 $(M+H-100)^+$.

[001462] Стадия 4 - 5-(3-(2-аминоэтокси)пропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

[001463] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этил]карбамата (120 мг, 26 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90 мг, 96% выход) в виде масла

желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 360,0 $(M+H)^+$.

[001464] **5-(3-(2-(2-аминоэтокси)этокси)пропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение CQ)**



[001465] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат

[001466] К раствору *трет*-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (5,00 г, 24,4 ммоль, № CAS 139115-91-6) и 3-бромпроп-1-ина (2,90 г, 24,4 ммоль, 2,10 мл) в ТГФ (40 мл) добавляли TBAI (540 мг, 1,46 ммоль), KI (606 мг, 3,65 ммоль) и KOH (1,61 г, 24,4 ммоль, 85% масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 67% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,02 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,28 (q, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,43 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,43 (s, 9H).

[001467] Стадия 2 -Трет-бутил-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

[001468] К раствору 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 890 мкмоль, промежуточное соединение CO) и *трет*-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (433 мг, 1,78 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62,5 мг, 88,9 мкмоль), ТЭА (1,62 г, 16,0 ммоль, 2,23 мл) и CuI (16,9 мг, 88,9 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 5:1 до 1:0), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (440 мг, 89% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 400,1 $(M+H-100)^+$.

[001469] Стадия 3 - Трет-бутил-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

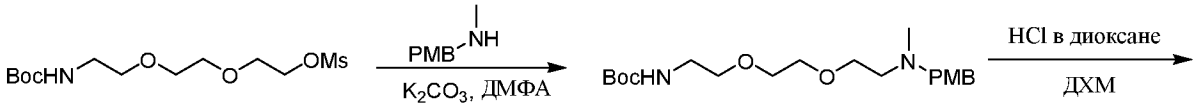
[001470] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-иноксиэтокси]этил]карбамата (580 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 ч. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 85% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 526,1 $(M+Na)^+$.

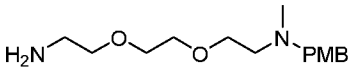
[001471] Стадия 4- 5-(3-(2-(2-аминоэтокси)этокси)пропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

[001472] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 397 мкмоль) в ДХМ (2 мл)

добавляли HCl в диоксане (4 М, 2,00 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 404,0 $(M+H)^+$.

[001473] **2-[2-[2-[(4-Метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этанамин (Промежуточное соединение CR)**





CR

[001474] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этил]карбамат

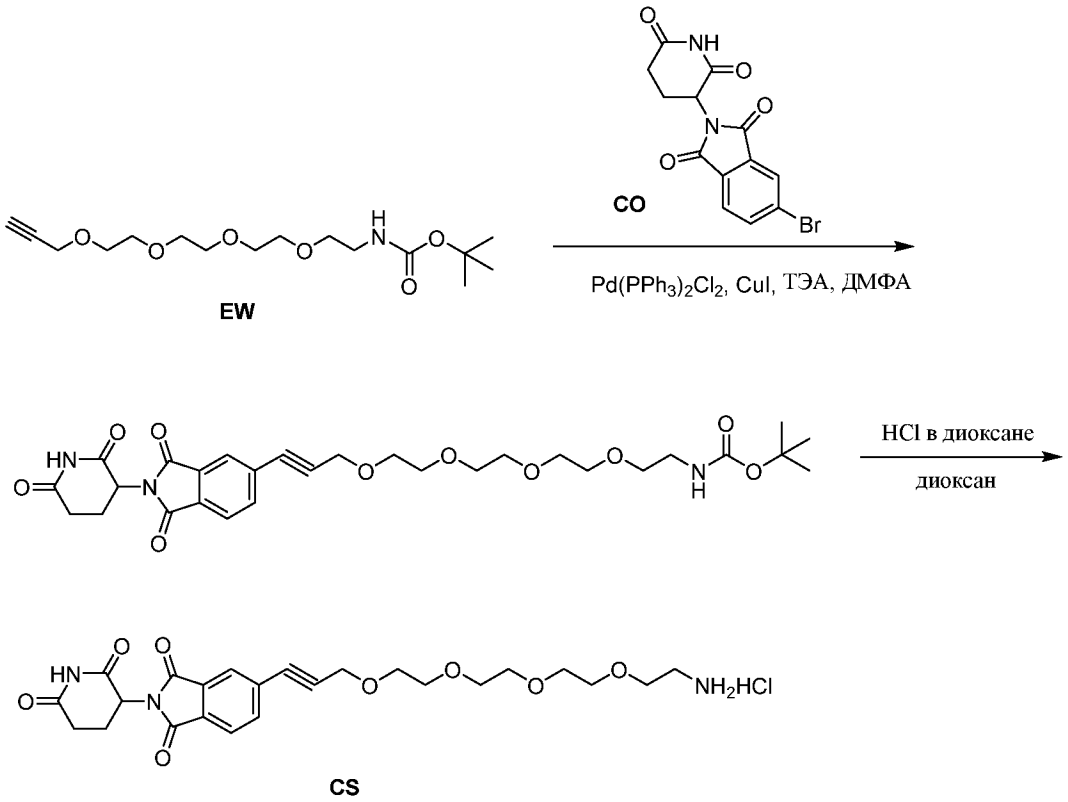
[001475] К смеси 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфоната (1,30 г, 3,97 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AM) и 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамина (600 мг, 3,97 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли K_2CO_3 (1,10 г, 7,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (670 мг, 44% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 383,2 $(M+H)^+$.

[001476] Стадия 2 - 2-[2-[2-[(4-Метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этанамин

[001477] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этил]карбамата (470 мг, 1,23 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HCl в

диоксане (4 М, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 95% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 283,1 (M +H)$^+$.

[001478] **5-(1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-15-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид (Промежуточное соединение CS)**



[001479] Стадия 1 - трет-бутил(15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)карбамат

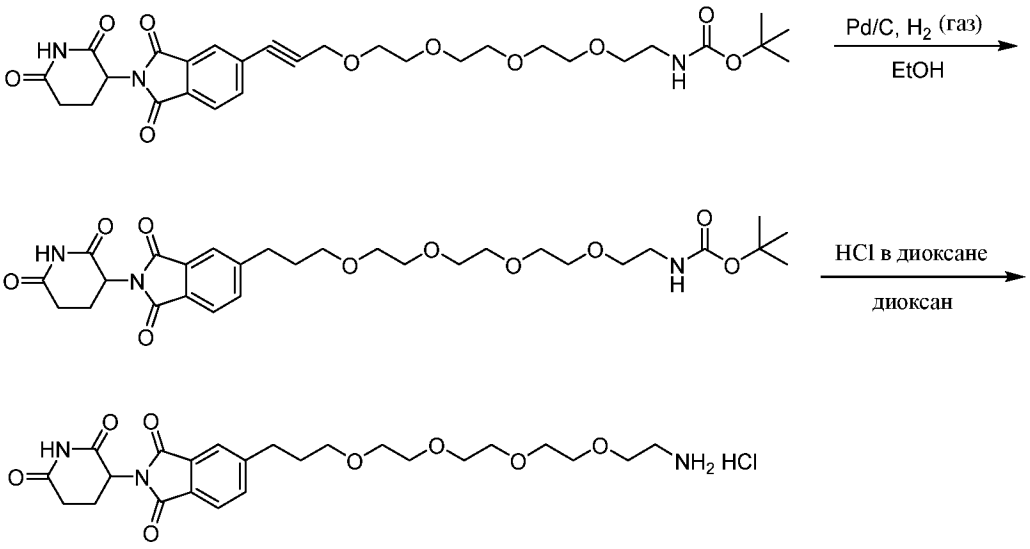
[001480] В высушенной под пламенем реакционной установке, снабженной барботером азота получали раствор 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (1,0 г, 3,0 ммоль, промежуточное соединение CO) и *трет*-бутил(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)карбамата (1,18 г, 3,56 ммоль, промежуточное соединение EW) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре. К реакционной смеси последовательно добавляли иодид меди (I) (0,11 г, 0,59 ммоль) и ТЭА (5,0 мл, 36,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10-15 мин.

Затем к реакционной смеси добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,02 г, 0,029 ммоль) и продолжали продувку аргоном в течение 5-10 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 70 °C и перемешивали в течение 0,5 ч в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали на роторном испарителе. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью градиентной колоночной хроматографии с использованием нейтрального оксида алюминия в качестве стационарной фазы и ДХМ/IPA в качестве подвижная фаза. Указанное в заголовке соединение (1,1 г, 63%) выделяли в виде вязкого масла светло-желтого цвета, которое затвердевало, оставаясь в течение ночи при температуре 0-5 °C. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 488,0 $(M-100+H)^+$.

[001481] Стадия 2 - 5-(1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-15-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид

[001482] К раствору трет-бутил(15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)карбамата (2,1 г, 35,8 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали вязкую жидкость коричневого цвета, которую дополнительно растирали с диэтиловым эфиром (20 мл), затем с н-пентанами (30 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,9 г, 99%) в виде гидроскопического твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 488,0 $(M+H)^+$.

[001483] **5-(1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид (Промежуточное соединение CT)**



CT

[001484] Стадия-1 трет-бутил(15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадецил)карбамат

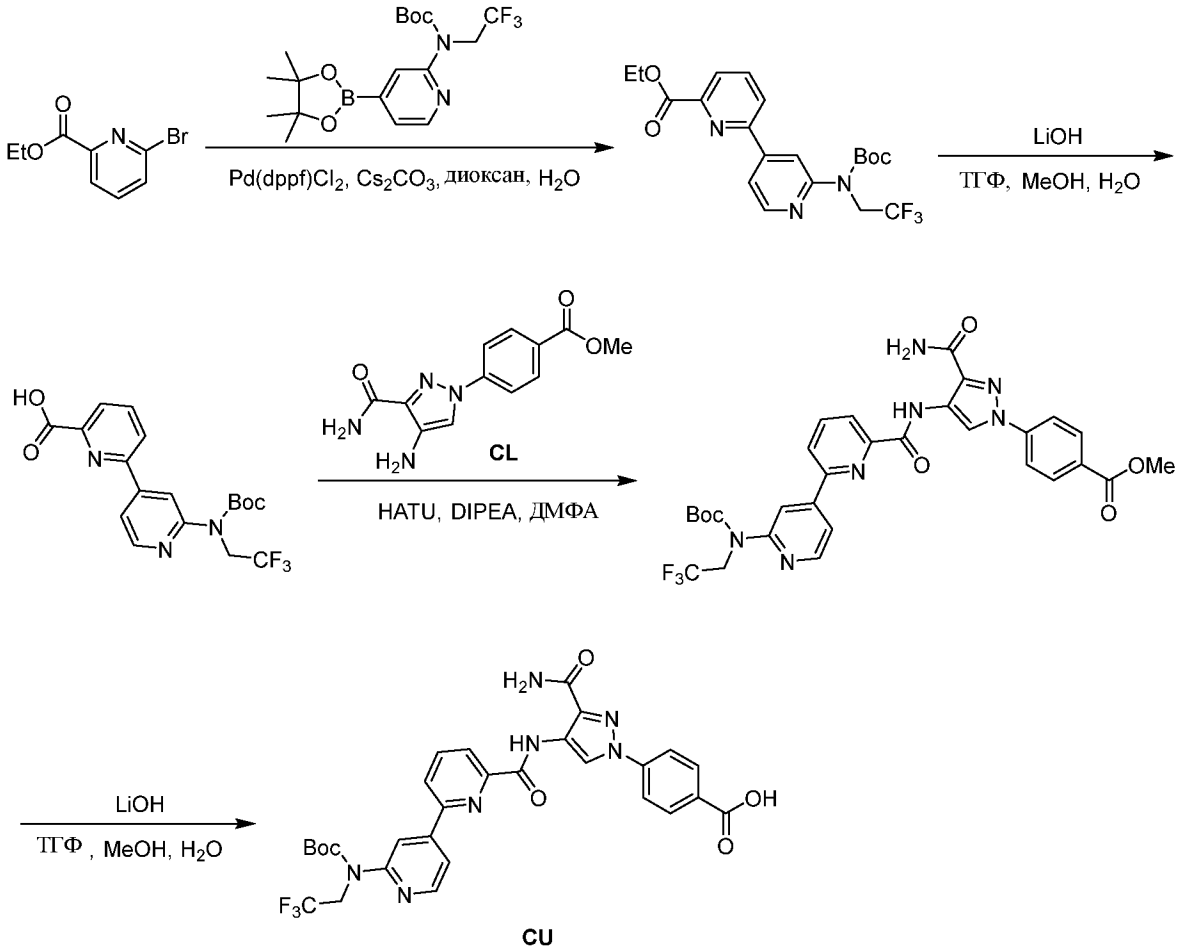
[001485] К раствору трет-бутил(15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)карбамата (3,0 г, 51,0 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CS) в этаноле (100 мл) добавляли Pd/C (1,5 г, 10 масс. %) в атмосфере азота. Реакционную смесь продували газообразным водородом и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с использованием этанола (30 мл). Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,0 г, 96%) в виде вязкого масла зеленого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 492,0 $(M-100+H)^+$.

[001486] Стадия-2 5-(1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид

[001487] К раствору трет-бутил(15-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадецил)карбамата (3,0 г, 50,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали вязкую жидкость коричневого цвета, которую дополнительно растирали с диэтиловым эфиром (30 мл), затем с н-пентанами (30 мл), в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (2,5 г, 93%) в виде жидкости коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 492,4 $(M+H)^+$.

[001488] **4-[4-[[6-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]пиридин-2-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение CU)**



CU

[001489] Стадия 1 - Этил-6-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]пиридин-2-карбоксилат

[001490] К смеси этил-6-бромпиридин-2-карбоксилата (1,50 г, 6,52 ммоль) и трет-бутил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-*N*-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (5,46 г, 6,52 ммоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения CM) в смешанном растворителе диоксана (40 мл) и H_2O (8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (6,37 г, 19,5 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (238 мг, 326 мкмоль). Реакционную

смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,90 г, 68% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 448,0 $(M+Na)^+$.

[001491] Стадия 2 - 6-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]пиридин-2-карбоновая кислота

[001492] К смеси метил-6-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]пиридин-2-карбоксилата (800 мг, 1,94 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (6 мл), H_2O (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (93,1 мг, 3,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (1 н.) до тех пор, пока pH не становился равен 5-6, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 420,1 $(M+Na)^+$.

[001493] Стадия 3 - Метил-4-[4-[[6-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]пиридин-2-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоат

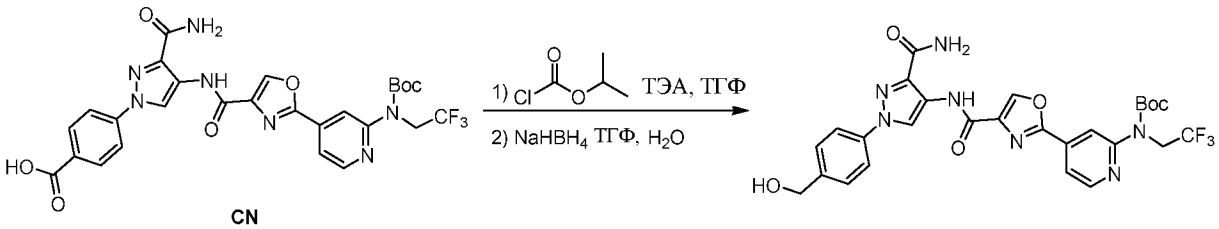
[001494] К смеси метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоата (550 мг, 2,11 ммоль, промежуточное соединение CL) и DIPEA (975 мг, 7,55 ммоль в ДМФА (8 мл) добавляли 6-[2-[трет-бутоксикарбонил-(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]пиридин-2-карбоновую кислоту (600 мг, 1,51 ммоль) и HATU (688 мг, 1,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (4 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 14% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 640,2 $(M+H)^+$.

[001495] Стадия 4 - 4-[4-[[6-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]пиридин-2-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойная кислота

[001496] К смеси метил-4-[4-[[6-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-

4-пиридил]пиридин-2-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоата (80,0 мг, 125 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (4 мл), MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли LiOH (14,9 мг, 625 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (1 н.) до тех пор, пока pH не становился равен 5-6 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 100% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 626,2 $(M+H)^+$.

[001497] **N-[1-[4-(бромметил)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение CV)**



[001498] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

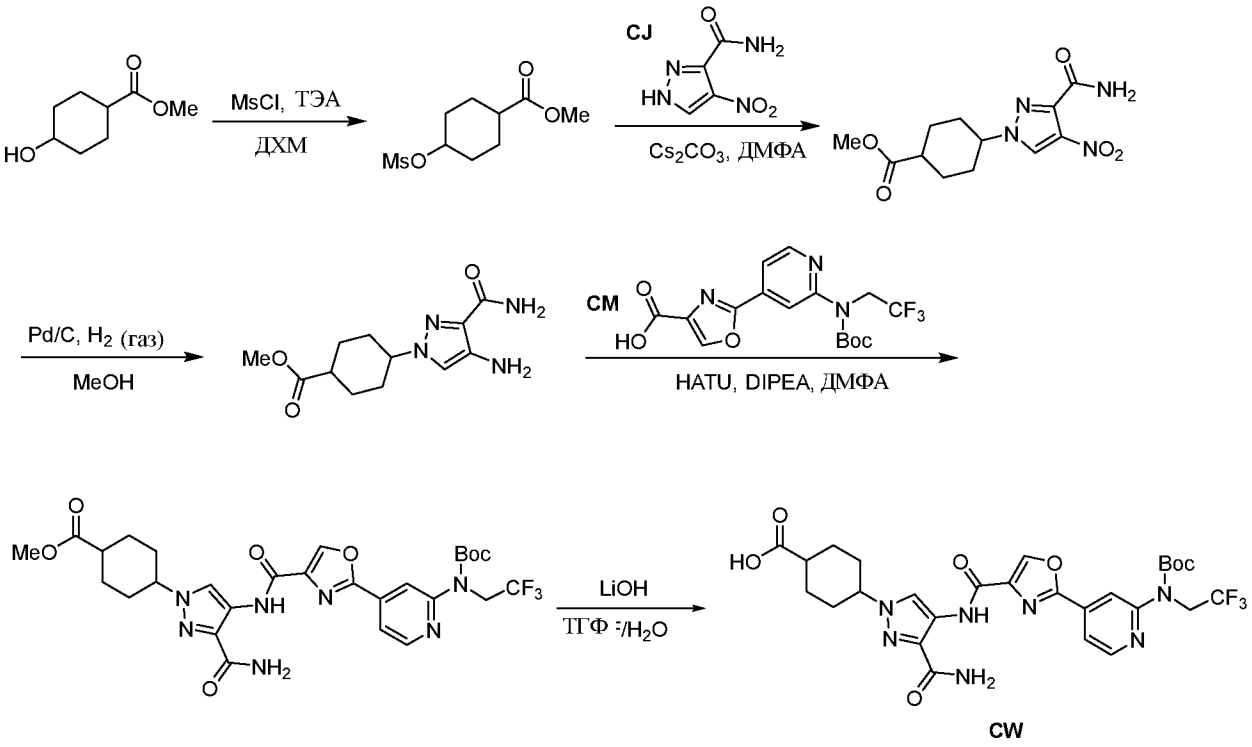
[001499] К раствору 4-[4-[[2-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойной кислоты (1,00 г, 1,62 ммоль, промежуточное соединение CN) в ТГФ (30 мл) добавляли ТЭА (329 мг, 3,25 ммоль) и изопропилхлорформиат (398 мг, 3,25 ммоль). Смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 часов, затем смесь фильтровали и промывали с использованием ТГФ (30 мл). К фильтрату затем добавляли $NaBH_4$ (246 мг, 6,50 ммоль) и H_2O (5 мл) при 0 °C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения смесь подвергали экстракции с

использованием ДХМ (200 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом и остаток растирали в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (420 мг, 43% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 602,2 $(M+H)^+$.

[001500] Стадия 2 - N-[1-[4-(бромметил)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[001501] К смеси *трет*-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (0,25 г, 416 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли PBr_3 (169 мг, 623 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (20 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,10 г, 34% выход) в виде твердого вещества бледного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 565,9 $(M+H)^+$.

[001502] **4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоновая кислота (Промежуточное соединение CW)**



[001503] Стадия 1 - Метил-4-метилсульфонилоксициклогексанкарбоксилат

[001504] К раствору метил-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (5,00 г, 31,6 ммоль) и ТЭА (6,40 г, 63,2 ммоль, 8,80 мл) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли MsCl (4,34 г, 37,9 ммоль, 2,94 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,00 г, 93% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

[001505] Стадия 2 - Метил-4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилат

[001506] К раствору 4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксамида (4,62 г, 29,6 ммоль, промежуточное соединение CJ) и метил-4-метилсульфонилоксициклогексанкарбоксилата (7,00 г, 29,6 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли Cs_2CO_3 (19,3 г, 59,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток

очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 25% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 297,2 $(M+H)^+$.

[001507] Стадия 3 - Метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилат

[001508] К раствору метил-4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (0,60 г, 2,03 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (490 мг, 90% выход) в виде масла пурпурного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 267,1 $(M+H)^+$.

[001509] Стадия 4 - метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоксилат

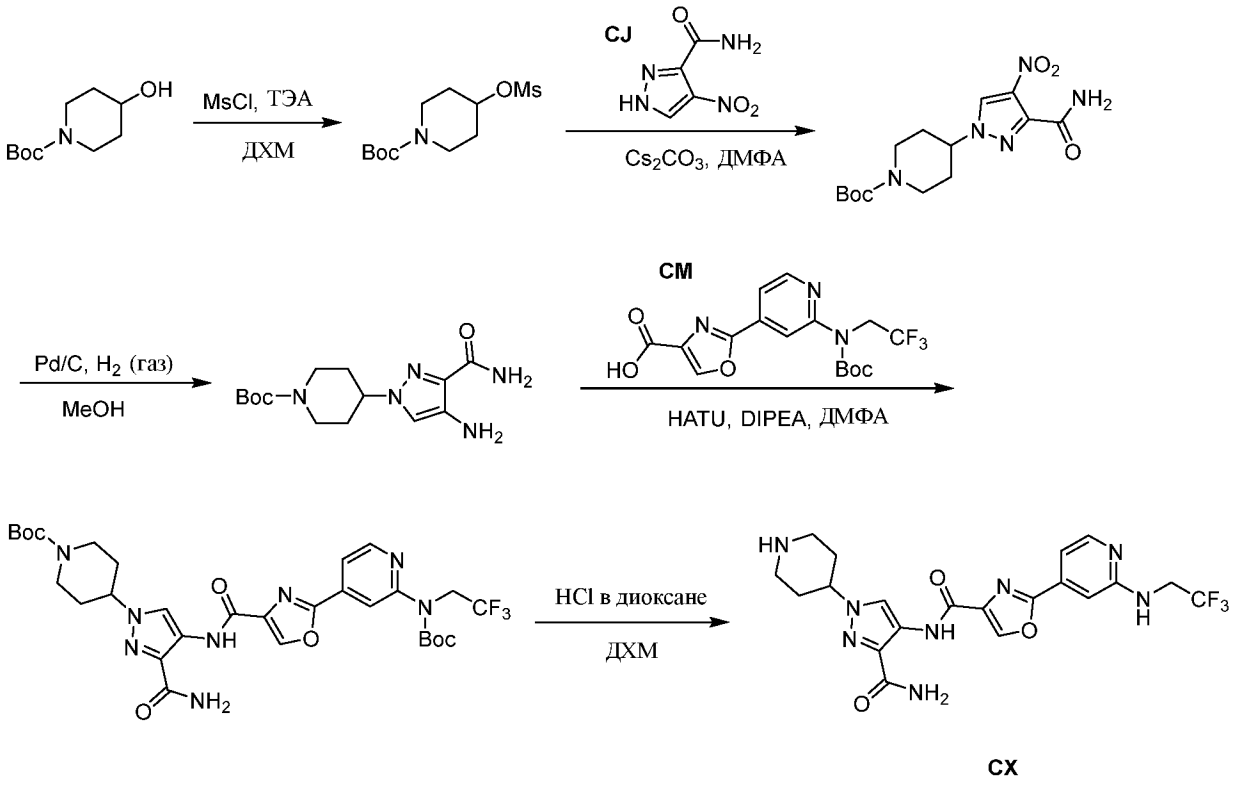
[001510] К раствору метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (150 мг, 563 мкмоль) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (218 мг, 563 мкмоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (363 мг, 2,82 ммоль, 490 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 минут, затем добавляли HATU (257 мг, 675 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (10 мл) и затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 X 20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 83% чистота, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 636,2$(M+H)^+$.

[001511] Стадия 5 - 4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]циклогексанкарбоновая кислота

[001512] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-

ил]циклогексанкарбоксилата (400 мг, 629 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (22,6 мг, 944 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ, затем разбавляли с использованием H_2O (20 мл). pH смеси доводили до значения, равного 5, с использованием 1 н. HCl, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 40 мл). Объединенную органическую фазу сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 644,2 $(M+Na)^+$.

[001513] **N-[3-карбамоил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение CX)**



[001514] Стадия 1 - Трет-бутил-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат

[001515] К смеси трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 24,8 ммоль) и ТЭА (5,03 г, 49,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли MsCl (4,27 г, 37,2 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подкисляли с помощью раствора лимонной кислоты до тех пор, пока pH не становился равен 5-6. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 15 мл). Объединенные органические слои разбавляли водой (10 мл) и подщелачивали с помощью раствора $NaHCO_3$ до тех пор, пока pH не становился равен 7-8. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,00 г, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,84 m 4,78 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

[001516] Стадия 2 - Трет-бутил-4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[001517] К смеси 4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксамида (3,91 г, 25,0 ммоль, промежуточное соединение CJ) и трет-бутил-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (7,00 г, 25,0 ммоль) в ДМФА (70 мл) добавляли Cs_2CO_3 (16,3 г, 50,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1 % NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 21% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,95 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,06 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,01 -2,70 (m, 2H), 2,04 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[001518] Стадия 3 - Трет-бутил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[001519] К смеси трет-бутил-4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,80 г, 5,30 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (1,00 г, 10 масс. %) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (610 мг, 100% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,17 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,70 - 4,53 (m, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,03 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 2H), 1,94 (d, J

= 10,0 Гц, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

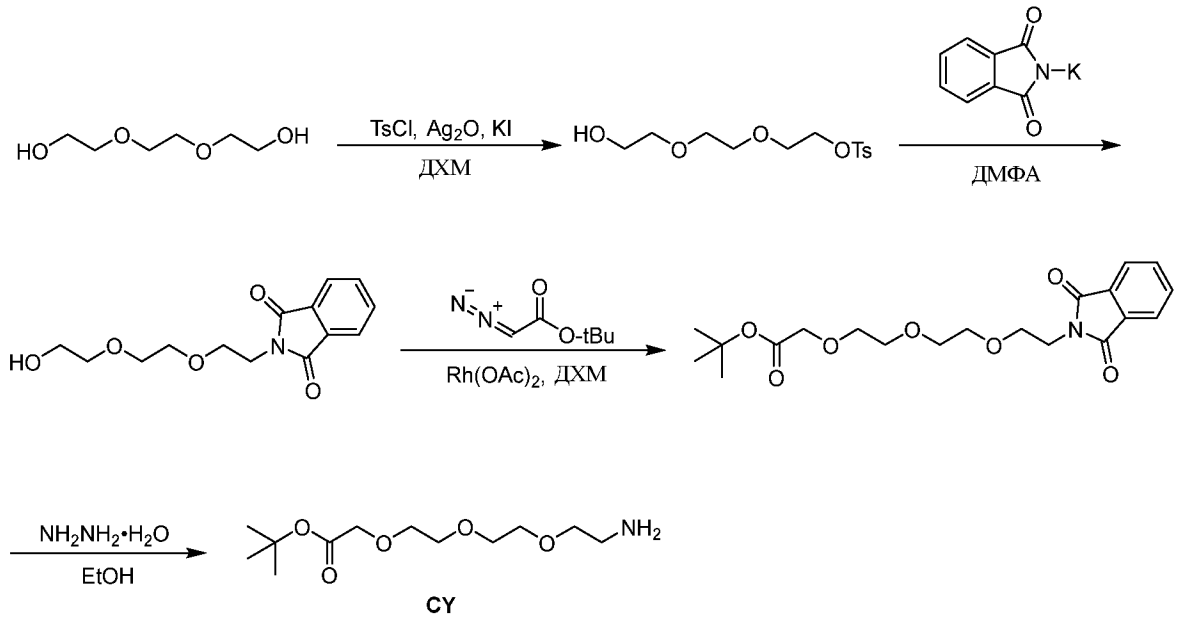
[001520] Стадия 4 - Трет-бутил4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

[001521] К смеси трет-бутил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (159 мг, 516 мкмоль) и DIPEA (200 мг, 1,55 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-[2-[трет-бутоксикарбонил-(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновую кислоту (200 мг, 516 мкмоль, промежуточное соединение CM) и HATU (235 мг, 619 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 80% чистота, 91% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 679,3 $(M+H)^+$.

[001522] Стадия 5 - N-[3-карбамоил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[001523] К смеси трет-бутил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 589 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, соль HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 479,2 $(M+H)^+$.

[001524] **Трет-бутил-2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)ацетат (Промежуточное соединение CY)**



CY

[001525] Стадия 1 -2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат

[001526] К раствору 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола (50,0 г, 333 ммоль, 44,6 мл) в ДХМ (1 л) добавляли Ag_2O (84,9 г, 366 ммоль) и KI (5,53 г, 33,3 ммоль) и TsCl (63,5 г, 333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (76,0 г, 74% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 4H), 3,64 - 3,56 (m, 6H), 2,45 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 305,0 $(M+H)^+$.

[001527] Стадия 2 - 2-(2-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)этил)изоиндолин-1,3-дион

[001528] К раствору 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил-4-метилбензолсульфоната (20,0 г, 65,7 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (12,8 г, 69,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (14,6 г, 80% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 2H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 4H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,56 - 3,52 (m, 2H).

[001529] Стадия 3 - Трет-бутил-2-(2-(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-

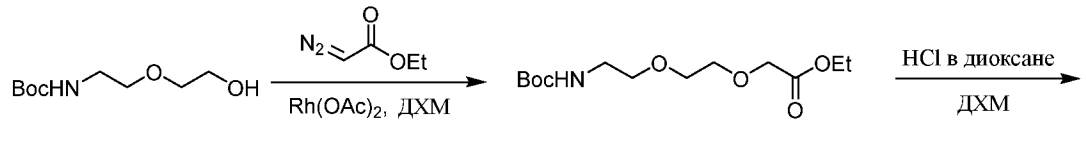
ил)этокси)этокси)этокси)ацетат

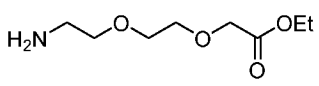
[001530] К раствору 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (10,0 г, 35,8 ммоль) и $Rh(OAc)_2$ (396 мг, 1,79 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-диазоацетата (7,63 г, 53,7 ммоль) в ДХМ (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11,0 г, 78% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,94 - 3,88 (m, 2H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 8H), 1,47 (s, 9H).

[001531] Стадия 4 - Трет-бутил-2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)ацетат

[001532] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этокси]этокси]ацетата (11,0 г, 28,0 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (7,00 г, 140 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли ДХМ (200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,40 г, 87% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,02 (s, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 10H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 264,0 $(M+H)^+$.

[001533] **Этил-2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетат (Промежуточное соединение CZ)**





CZ

[001534] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]ацетат

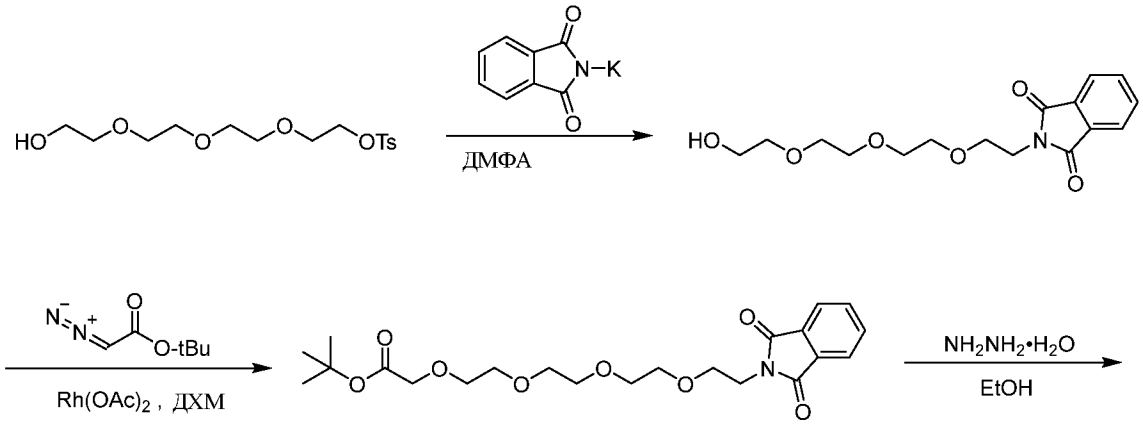
[001535] К смеси трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (10,0 г, 48,7 ммоль, № CAS 139115-91-6) и $Rh(OAc)_2$ (215 мг, 974 мкмоль) в ДХМ (150 мл) по каплям

добавляли раствор этил-2-диазоацетата (16,6 г, 146 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,0 г, 84% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23 - 4,16 (m, 4H), 4,11 (s, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 9H), 1,28 - 1,26 (m, 3H).

[001536] Стадия 2 - Этил-2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетат

[001537] К смеси этил-2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]ацетата (3,00 г, 10,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 100% выход) в виде масла красно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,27 - 4,14 (m, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

[001538] **Трет-бутил-2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение DA)**



DA

[001539] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001540] К раствору 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил-4-метилбензолсульфоната (20,0 г, 57,4 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AO) в ДМФА (200 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (12,7 г, 68,8 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток затем разбавляли ЭА (200 мл) и перемешивали в течение 30 мин, фильтровали, и органический слой концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 1: 2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,00 г, 48% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,61 (m, 6H), 3,61 - 3,57 (m, 2H).

[001541] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

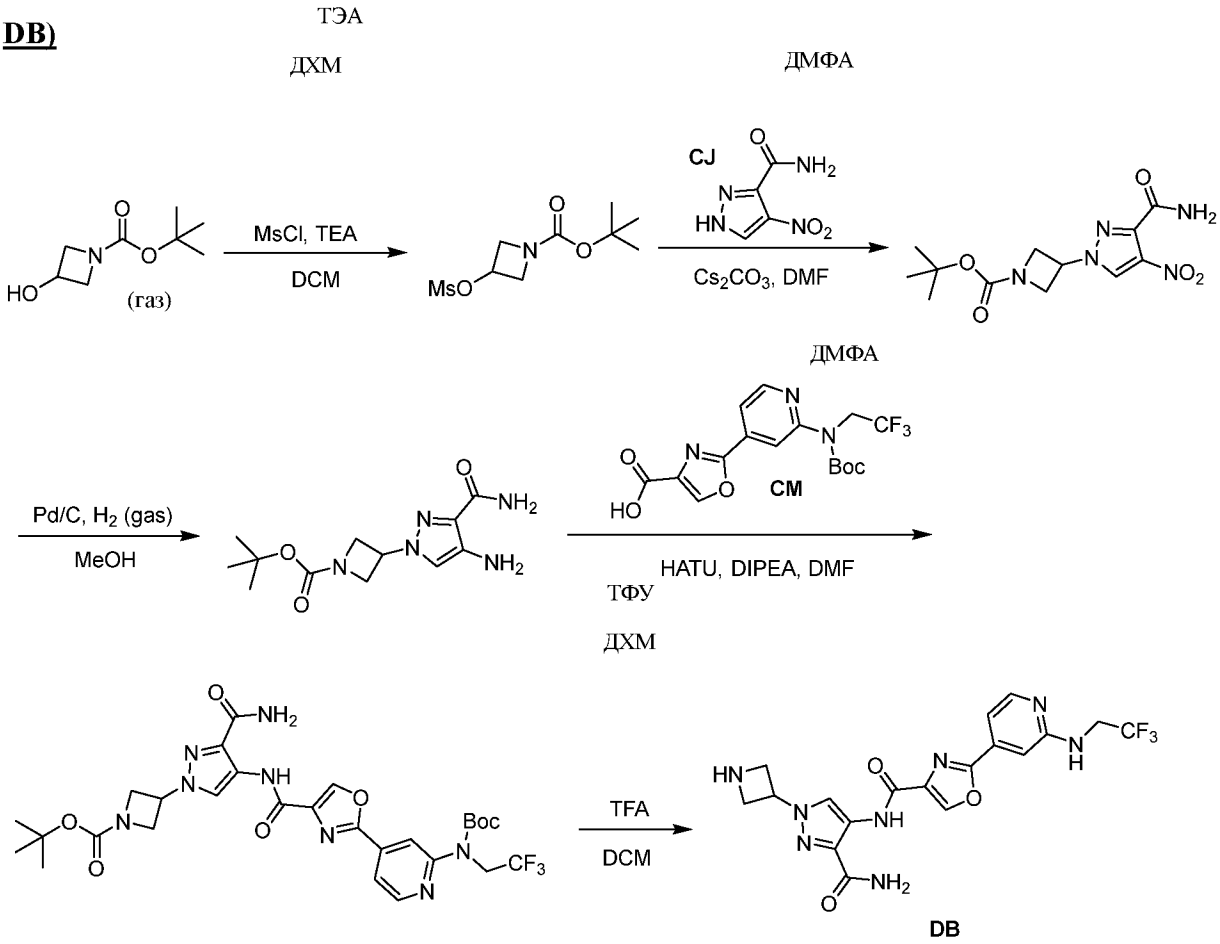
[001542] К раствору 2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 3,09 ммоль) и $Rh(OAc)_2$ (27,3 мг, 123 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-диазоацетата (1,32 г, 9,28 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения смесь подвергали экстракции H_2O (3 X 30 мл), органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 3: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 73% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,66 - 3,61 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 4H), 3,56 - 3,52 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).

[001543] Стадия 3 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат

[001544] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (1,00 г, 2,29 ммоль) в EtOH (15,0 мл) добавляли $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (233 мг, 4,57 ммоль, 226 мкл, 98% чистота) и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток

разбавляли ДХМ (30 мл), фильтровали и органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 4,04 (s, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 12H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 9H).

[001545] **N-[1-(азетидин-3-ил)-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение DB)**



[001546] Стадия 1 - Трет-бутил-3-метилсульфонилоксиазетидин-1-карбоксилат

[001547] К раствору трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (10,0 г, 57,7 ммоль) и ТЭА (17,5 г, 24,1 мл, 173 ммоль) в ДХМ (80,0 мл) добавляли MsCl (9,92 г, 86,6 ммоль) при 0 °C. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. После завершения смесь промывали H_2O (3 X 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (3 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали

указанное в заголовке соединение (14,2 г, 97% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,25 - 5,17 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[001548] Стадия 2 - Трет-бутил-3-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

[001549] К раствору трет-бутил-3-метилсульфонилоксиазетидин-1-карбоксилата (8,85 г, 35,2 ммоль) и 4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксамида (5,00 г, 32,0 ммоль, промежуточное соединение CJ) в ДМФА (110 мл) добавляли Cs_2CO_3 (20,8 г, 64,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,50 г, 35% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

[001550] Стадия 3 - Трет-бутил-3-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

[001551] К раствору трет-бутил-3-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 14 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (335 мг, 74% выход) в виде масла пурпурного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 304,0 $(M+Na)^+$

[001552] Стадия 4 - Трет-бутил-3-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоилпиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат

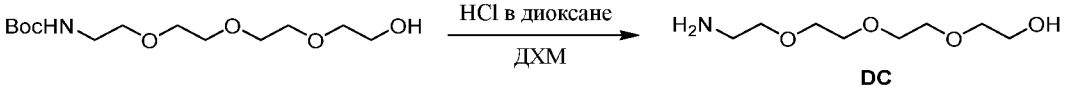
[001553] К раствору трет-бутил-3-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (145 мг, 516 мкмоль), 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 516 мкмоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (3,00 мл) добавляли HATU (235 мг, 619 мкмоль) и DIPEA (333 мг, 2,58 ммоль,

449 мкл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,42 - 5,32 (m, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 2H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,43 (s, 9H)

[001554] Стадия 5 - N-[1-(азетидин-3-ил)-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[001555] К раствору трет-бутил-3-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (220 мг, 338 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФУ (7,70 г, 67,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 99% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 451,2 $(M+H)^+$.

[001556] **2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этанол (Промежуточное соединение DC)**

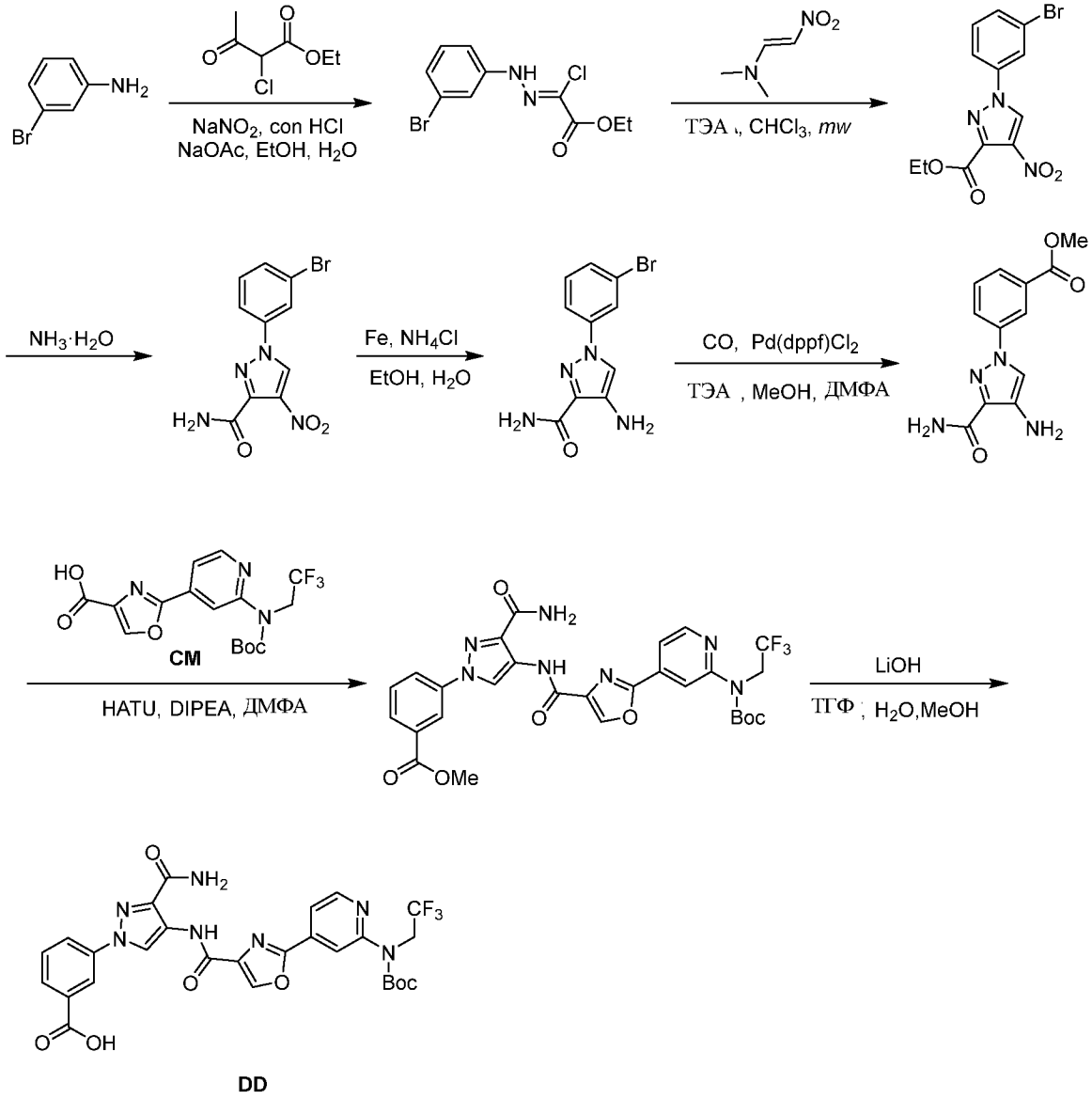


DC

[001557] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-этил]карбамата (2,00 г, 6,82 ммоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения AO) в ДХМ (30 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 10,2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 82% выход, соль HCl) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,03 (s, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 13H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 2H).

[001558] **3-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойную кислоту**

(Промежуточное соединение DD)



[001559] Стадия 1 - Этил-(2Z)-2-[(3-бромфенил)гидразоно]-2-хлор-ацетат

[001560] К смеси 3-броманилина (30,0 г, 174 ммоль) в смешанном растворителе HCl (12 M, 43,6 мл) и H_2O (30,0 мл) по каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (13,2 г, 191 ммоль) в H_2O (10 мл) при -5 °C. Затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. К раствору добавляли этил-2-хлор-3-оксобутаноат (30,1 г, 183 ммоль) и NaOAc (42,9 г, 523 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. После завершения

смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (46,6 г, 87% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 7,53 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001561] Стадия 2 - Этил-1-(3-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилат

[001562] Этил-(2Z)-2-[(3-бромфенил)гидразоно]-2-хлор-ацетат (2,50 г, 8,18 ммоль), (E)-N,N-диметил-2-нитро-этенамин (950 мг, 8,18 ммоль) и ТЭА (827 мг, 8,18 ммоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в $CHCl_3$ (20 мл).Плотно закрытую пробирку нагревали при 140 °C в течение 30 мин при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,42 г, 15% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 7,98 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 4,54 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,46 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001563] Стадия 3 -1-(3-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[001564] К раствору этил-1-(3-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (3,00 г, 8,82 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли NH_3•H_2O (13,4 г, 115 ммоль, 14,7 мл, 30 масс. %) и полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 312,9 $(M+H)^+$.

[001565] Стадия 4 - 4-амино-1-(3-бромфенил)пиразол-3-карбоксамид

[001566] К раствору 1-(3-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид (2,70 г, 8,68 ммоль) в MeOH (50,0 мл) и H_2O (25,0 мл) добавляли Fe (4,85 г, 86,7 ммоль) и NH_4Cl (4,64 г, 86,7 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с удалением MeOH. Остаток подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Объединенный органический слой затем промывали водой (200 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,90 г, 77% выход) в виде твердого вещества

желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 281,0 и 283,0 $(M+H)^+$.

[001567] Стадия 5 - Метил-3-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоат

[001568] К раствору 4-амино-1-(3-бромфенил)пиразол-3-карбоксамида (1,90 г, 6,76 ммоль) в ДМФА (20 мл) и MeOH (20 мл) добавляли ТЭА (683 мг, 6,76 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (494 мг, 675 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч в атмосфере CO (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 62% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

[001569] Стадия 6 - Метил-3-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоат

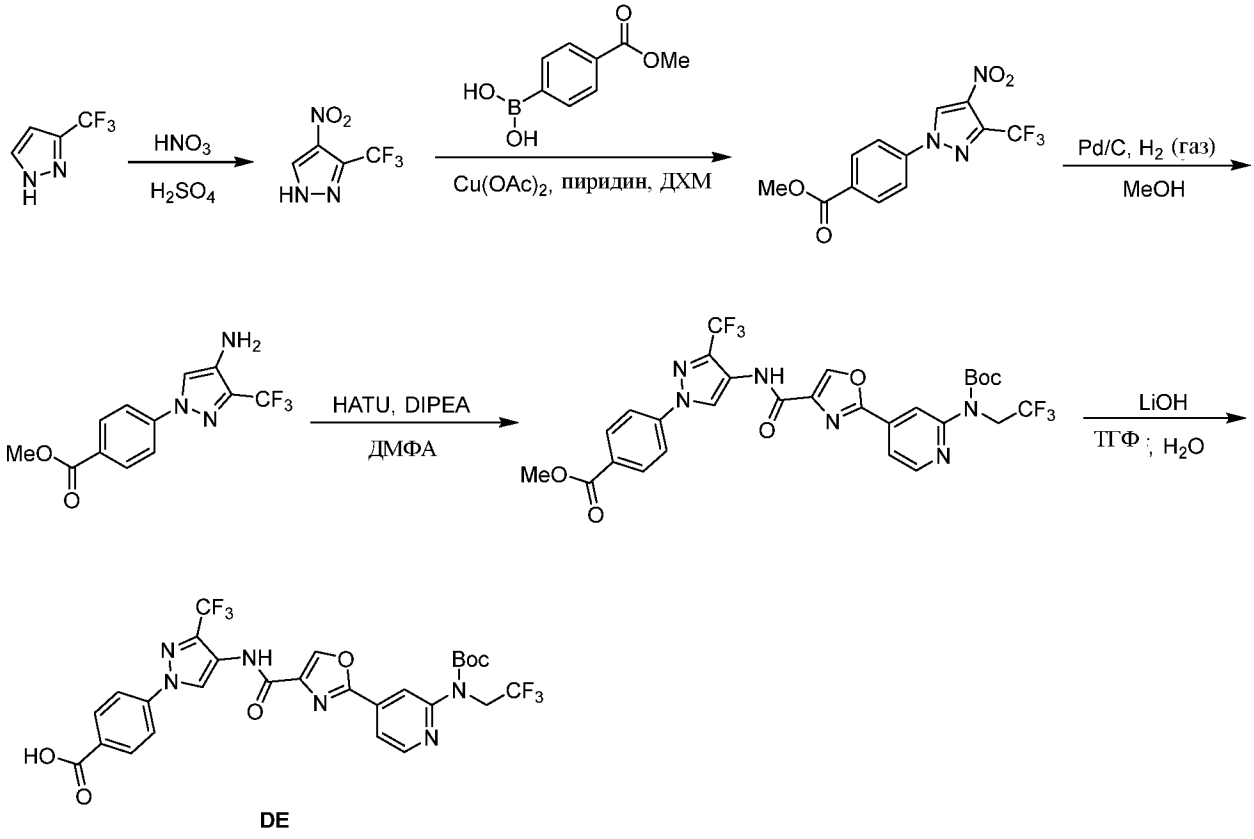
[001570] К раствору метил-3-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоата (300 мг, 1,15 ммоль), 2-[2-[третбутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (446 мг, 1,15 ммоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (5,00 мл) добавляли HATU (525 мг, 1,38 ммоль) и DIPEA (446 мг, 3,46 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (40 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (660 мг, 90% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

[001571] Стадия 7 - 3-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойная кислота

[001572] К метил-3-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоату (660 мг, 1,05 ммоль) в растворе ТГФ (10,0 мл), H_2O (1,00 мл) и MeOH (1,00 мл) добавляли LiOH (125 мг, 5,24 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч.

После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и затем подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (620 мг, 96% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

[001573] **4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение DE)**



[001574] Стадия 1 - 4-Нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразол

[001575] К раствору 3-(трифторметил)-1H-пиразола (5,0 г, 36,7 ммоль) в концентрированной серной кислоте (75 мл) осторожно по каплям добавляли при 0 °C 65%

HNO_3 (8,91 г, 91,86 ммоль, 6,36 мл). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь нагревали до 115 °C, и продолжали перемешивать при 115 °C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь вливали в 200 мл ледяной воды, и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,9 г, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,72 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

[001576] Стадия 2 - Метил-4-(4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[001577] Смесь 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола (5,70 г, 31,5 ммоль), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (7,00 г, 38,9 ммоль), пиридина (9,96 г, 125,9 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (8,58 г, 47,2 ммоль) в ДХМ (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,5 г, 45% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 2H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

[001578] Стадия 3 - Метил-4-(4-амино-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[001579] К раствору метил-4-[4-нитро-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (500 мг, 1,59 ммоль) в смешанном растворителе ДХМ (20 мл) и MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного водорода. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 14 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 286,0 $(M+H)^+$.

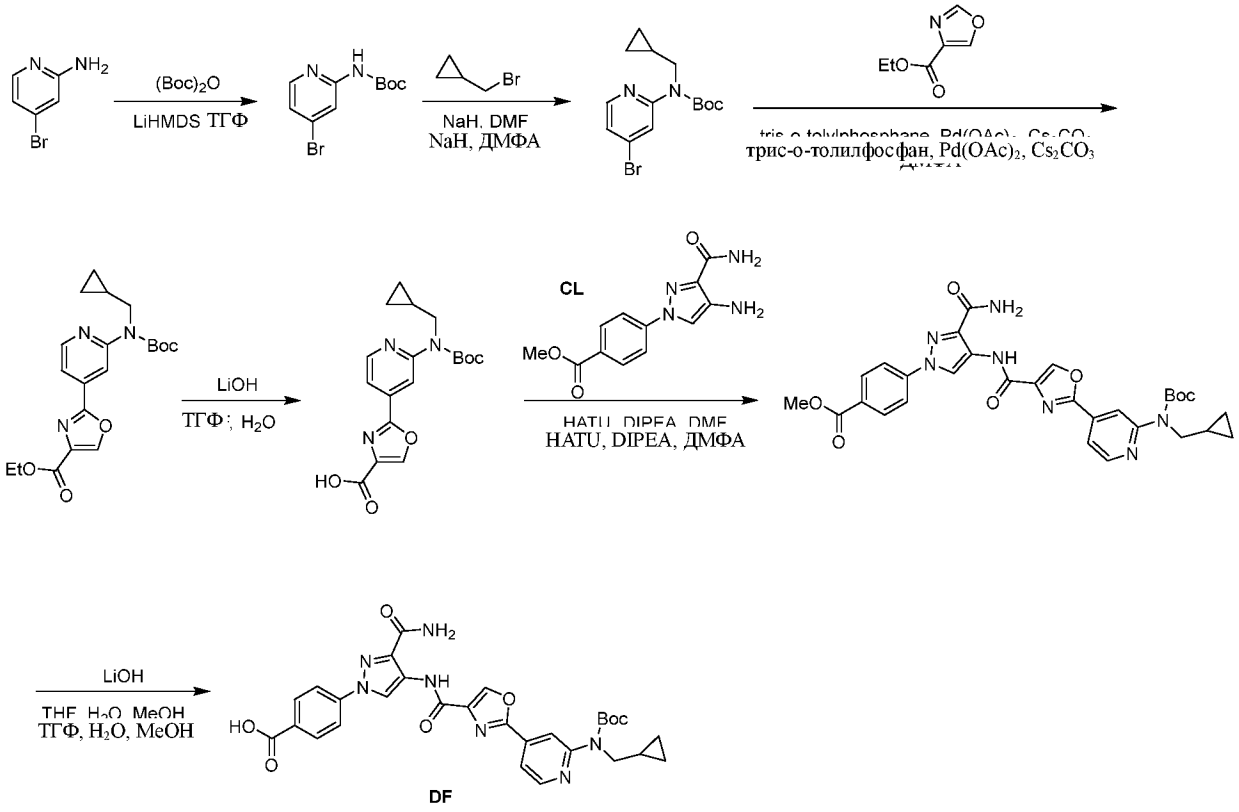
[001580] Стадия 4 - Метил-4-(4-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[001581] К раствору метил-4-[4-амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (150 мг, 526 мкмоль) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (204 мг, 526 мкмоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (240 мг, 631 мкмоль) и DIPEA (136 мг, 1,05 ммоль, 183 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой 50 мл. Образовавшийся осадок белого цвета фильтровали. Остаток на фильтре сушили над под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,87 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,98 - 4,81 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).

[001582] Стадия 5 - 4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота

[001583] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (300 мг, 458 мкмоль) в ТГФ (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (38,5 мг, 917 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ. Остаток подкисляли с помощью 1 н. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 4, затем фильтровали. Остаток на фильтре собирали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 641,0 $(M+H)^+$.

[001584] **4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение DF)**



[001585] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)-N-(циклопропилметил)карбамат

[001586] К раствору трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)карбамата (5,0 г, 18,3 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CM) в ДМФА (50 мл) добавляли NaH (1,10 г, 27,5 ммоль) при 0 °C в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли бромметилциклопропан (2,97 г, 22,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения смесь гасили водой (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,7 г, 45% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 0,47 - 0,40 (m, 2H), 0,28 - 0,23 (m, 2H).

[001587] Стадия 2 - Этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-

пиридил]оксазол-4-карбоксилат

[001588] К раствору этил оксазол-4-карбоксилата (1,16 г, 8,25 ммоль) и трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)-N-(циклопропилметил)карбамата (2,7 г, 8,25 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли трис-о-толилфосфан (502 мг, 1,65 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (185 мг, 825 мкмоль) и Cs_2CO_3 (5,38 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере азота в течение 17 ч. После завершения смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,8 г, 56% выход) в виде масла белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,93 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,24 - 1,16 (m, 1H), 0,46 - 0,40 (m, 2H), 0,28 - 0,24 (m, 2H).

[001589] Стадия 3 -2-[2-Трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота

[001590] К раствору этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоксилата (0,5 г, 1,29 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли LiOH (92,7 мг, 3,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 3-5, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 304,0 $(M-56)^+$.

[001591] Стадия 4 - Метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоат

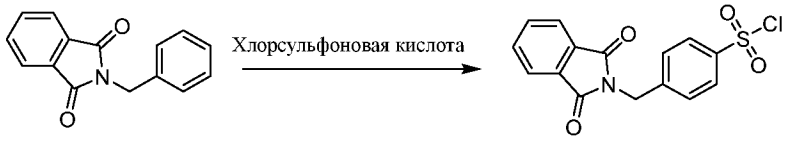
[001592] К раствору 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (360 мг, 1,00 ммоль) и метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоата (443 мг, 1,70 ммоль， Промежуточное соединение CL) в

ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (647 мг, 5,01 ммоль) и HATU (457 мг, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 32% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 602,3 (M+H)$^+$.

[001593] Стадия 5 - 4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойная кислота

[001594] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоата (190 мг, 316 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (3 мл), MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) добавляли LiOH (37,8 мг, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5-7, концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 588,3 (M+H)$^+$.

[001595] **4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]бензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение DG)**

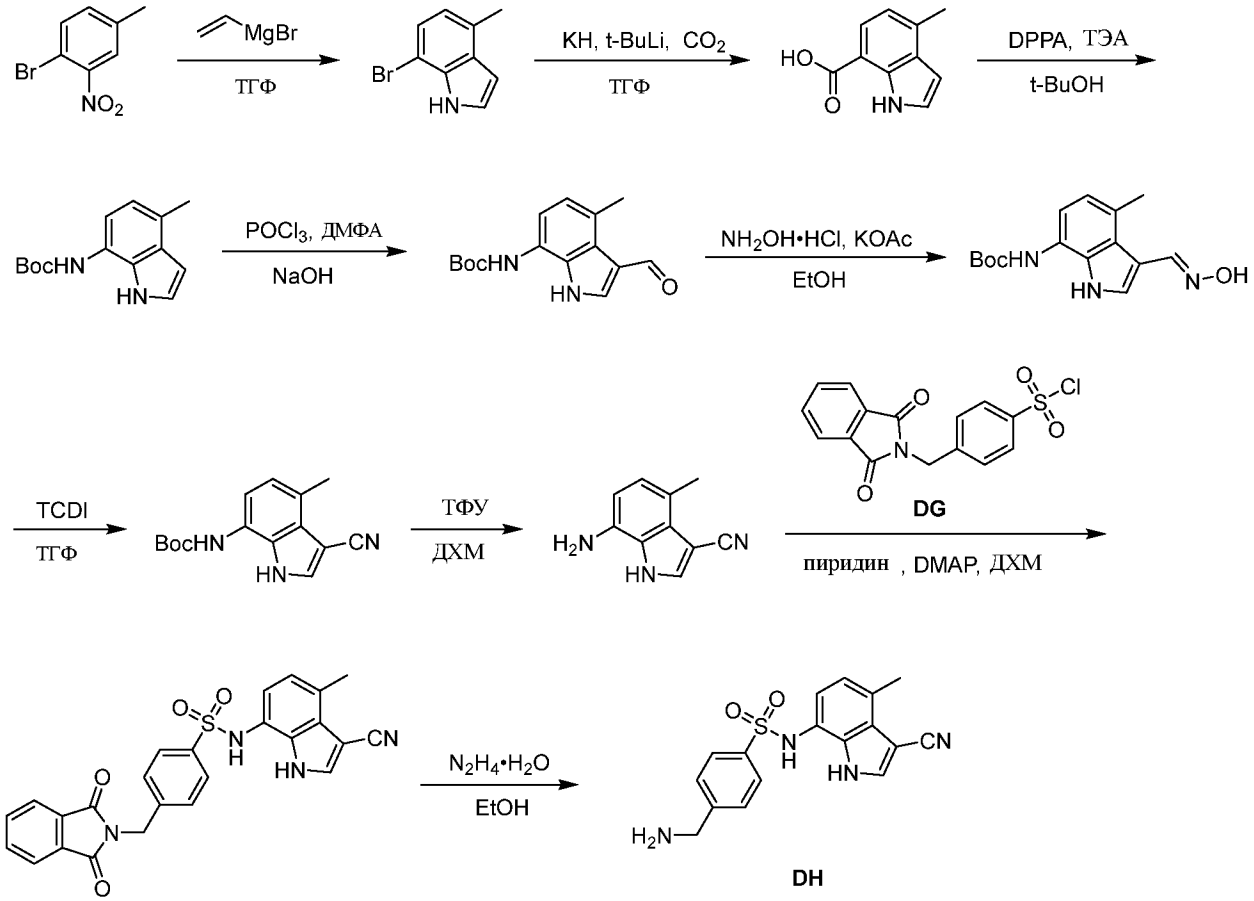


DG

[001596] Смесь 2-бензилизоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 21,0 ммоль) и хлорсульфоновой кислоты (17,1 г, 147 ммоль, 9,82 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1,5 ч до тех пор, пока не прекратилось выделение газообразного хлороводорода. После завершения смесь вливали в смесь воды и льда (100 мл), и образовывался мелкодисперсный осадок белого цвета. Указанный осадок фильтровали и промывали холодной водой. Указанный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан: петролейный эфир = 1:1), в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,20 г, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,91 - 7,85 (m, 4H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 4,77 (s, 2H).

[001597] **4-(Аминометил)-N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)бензолсульфонамид (Промежуточное соединение DH)**



[001598] Стадия 1 - 7-Бром-4-метил-1H-индол

[001599] К раствору 1-бром-4-метил-2-нитро-бензола (40,0 г, 185 ммоль, 25,3 мл) в тетрагидрофуране (400 мл) добавляли бром(винил)магний (1 М, 611 мл) при -60 °C в атмосфере газообразного азота. Затем реакционную смесь перемешивали при -30 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл), затем водой (100 мл). Смесь концентрировали под вакуумом с удалением тетрагидрофурана. Остаток подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 100:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (18,0 г, 42% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,27 (ушир. s, 1H), 7,37 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 0,8, 7,6 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,2 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

[001600] Стадия 2 - 4-Метил-1H-индол-7-карбоновая кислота

[001601] К смеси гидрида калия (4,47 г, 34,27 ммоль, 30 масс. %), суспендированного в безводном тетрагидрофуране (80 мл) добавляли 7-бром-4-метил-1*H*-индол (6,00 г, 28,56 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (30 мл) при 0 °C. После 15 минут смесь охлаждали до -70 °C и по каплям добавляли t-BuLi (1,3 M, 54,9 мл), поддерживая температуру ниже -65 °C. После дополнительных 15 минут реакционную смесь продували газообразным диоксидом углерода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой (120 мл), и промывали с использованием этилацетата (3 X 60 мл). Водную фазу собирали и подкисляли с помощью 1 н. раствора соляной кислоты до тех пор, пока pH не становился < 7. Затем смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 60 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества коричневого цвета. Неочищенный продукт растирали со смесью петролейный эфир:дихлорметан (10:1, 100 мл), в результате чего получали указанный продукт (3,50 г, 69% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,82 (ушир. s, 1H), 11,02 (ушир. s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 2,0, 3,2 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H).

[001602] Стадия 3 - Трет-бутил-N-(4-метил-1H-индол-7-ил)карбамат

[001603] К раствору 4-метил-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты (2,20 г, 12,5 ммоль) в t-BuOH (36 мл) добавляли триэтиламин (3,81 г, 37,6 ммоль, 5,24 мл) и DPPA (4,49 г, 16,3 ммоль, 3,54 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь вливали в ледяную воду (150 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 80 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате

чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 10:1 до 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 64% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,80 (ушир. s, 1H), 7,14 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,60 (ушир. s, 1H), 6,52 (ушир. s, 1H), 6,45 (dd, J = 2,0, 2,8 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

[001604] Стадия 4 - Трет-бутил-N-(3-формил-4-метил-1H-индол-7-ил)карбамат

[001605] Оксихлорид фосфора (2,61 г, 17,0 ммоль, 1,58 мл) добавляли к безводному *N*,*N*-диметил-формамиду (20 мл) при 0 °C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли растворенный в *N*,*N*-диметилформамиде (8 мл) трет-бутил-N-(4-метил-1*H*-индол-7-ил)карбамат (2,80 г, 11,3 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1,5 часов. Затем к реакционной смеси добавляли 30% гидроксид натрия (100 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. После завершения смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 150 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 3:1 до 0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (ушир. s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,04 (ушир. s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,43 (br d, J = 6,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

[001606] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[3-(гидроксииминометил)-4-метил-1H-индол-7-ил]карбамат

[001607] К раствору трет-бутил-N-(3-формил-4-метил-1H-индол-7-ил)карбамата (2,70 г, 9,84 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляли NH_2OH•HCl (1,03 г, 14,7 ммоль) и безводный ацетат калия (2,90 г, 29,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 60 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,80 г, 98% выход) в виде твердого

вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 290,2 $(M+H)^+$.

[001608] Стадия 6 - Трет-бутил-N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)карбамат

[001609] К раствору трет-бутил-N-[3-(гидроксииминометил)-4-метил-1*H*-индол-7-ил]карбамата (2,60 г, 8,99 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (70 мл) добавляли ди(имидазол-1-ил)метантион (3,20 г, 17,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли ледяной водой (60 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 40 мл). Объединенную органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 5:1 до 2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,40 г, 98% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,98 (ушир. s, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (ушир. s, 1H), 6,66 (br d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

[001610] Стадия 7 - 7-Амино-4-метил-1H-индол-3-карбонитрил

[001611] К раствору трет-бутил-N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)карбамата (2,30 г, 8,48 ммоль) в безводном дихлорметане (23 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (17,7 г, 155 ммоль, 11,50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 30 мл). Объединенную органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт растирали со смесью петролейный эфир:дихлорметан (30:1, 50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (ушир. s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,09 (ушир. s, 2H), 2,50 (ушир. s, 3H).

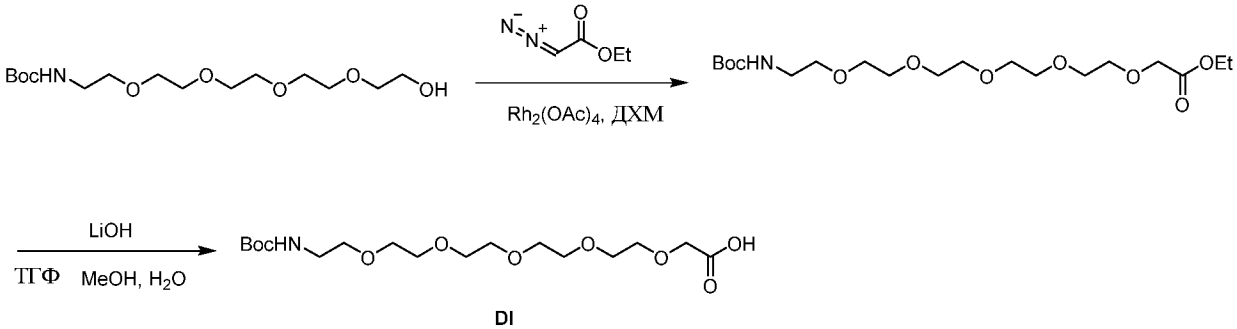
[001612] Стадия 8 - N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]бензолсульфон- амид

[001613] К раствору 4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]бензолсульфонилхлорида (1,51 г, 4,50 ммоль, промежуточное соединение DG) в дихлорметане (30 мл) добавляли пиридин (646 мг, 8,18 ммоль, 660 мкл) и DMAP (49,9 мг, 408 мкмоль) и 7-амино-4-метил-1*H*-индол-3-карбонитрил (700 мг, 4,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали со смесью (дихлорметан: метанол = 10:1, 50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 51% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

[001614] Стадия 9 - 4-(Аминометил)-N-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)бензолсульфонамид

[001615] К раствору *N*-(3-циано-4-метил-1H-индол-7-ил)-4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-бензолсульфонамида (1,00 г, 2,13 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли гидразина гидрат (2,13 г, 2,07 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,05 г, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 341,1 (M+H)$^+$.

[001616] **2-[2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение DI)**



DI

[001617] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(трет-

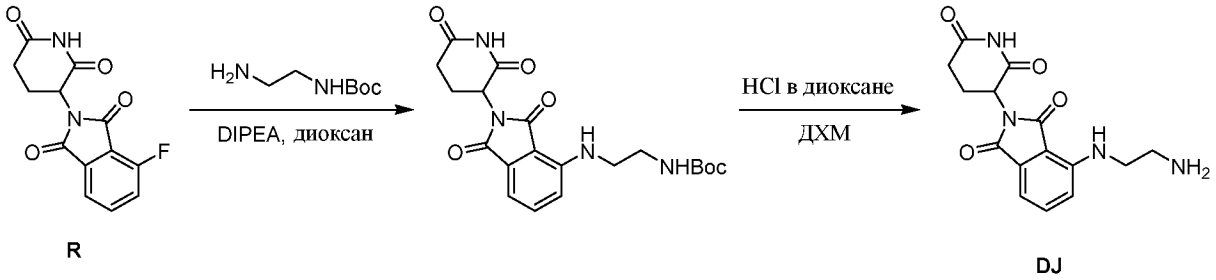
бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[001618] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-этил]карбамата (2,00 г, 5,93 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AK) и $Rh_2(OAc)_4$ (52,4 мг, 119 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (1,01 г, 8,89 ммоль, 931 мкл), растворенного в дихлорметане (10 мл), при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (15 мл) и затем подвергали экстракции с использованием дихлорметана (2 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 5:1 до 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 15% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,12 (s, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,76 - 3,64 (m, 16H), 3,56 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,33 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001619] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001620] К смешанному раствору этил-2-[2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]-этокси]этокси]ацетата (370 мг, 877 мкмоль) в тетрагидрофуране (4 мл), метанол (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли гидроксид лития (41,8 мг, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения pH реакционной смеси доводили до значения < 7 с использованием 1 н. раствора соляной кислоты, и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (520 мг, 70% чистота, 87% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,33 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 16H), 3,47 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,23 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

[001621] **4-(2-Аминоэтиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение DJ)**



R DJ

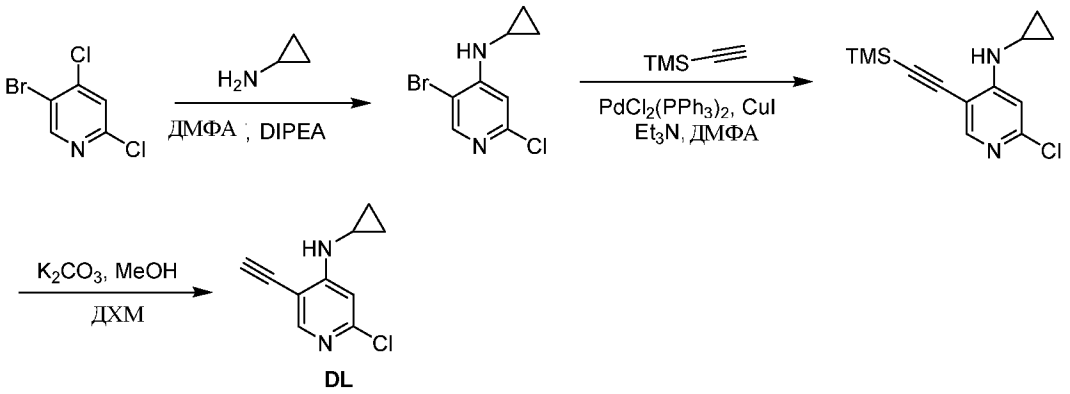
[001622] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил]карбамат

[001623] Смесь 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (2,07 г, 7,49 ммоль, промежуточное соединение R), *трет*-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (1,00 г, 6,24 ммоль) и DIPEA (1,61 г, 12,5 ммоль, 2,17 мл) в диоксане (10 мл) перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,90 г, 28% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,71 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,53(m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

[001624] Стадия 2 - 4-(2-Аминоэтиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[001625] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил]карбамата (0,30 г, 720 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,25 г, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,90 - 2,89 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,05 - 2,03 (m, 1H).

[001626] **2-Хлор-N-циклопропил-5-этинил-пиридин-4-амин (Промежуточное соединение DL)**



DL

[001627] Стадия 1 - 5-Бром-2-хлор-N-циклопропил-пиридин-4-амин

[001628] К раствору 5-бром-2,4-дихлор-пиридина (5 г, 22,0 ммоль) и циклопропанамина (1,32 г, 23,1 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли DIPEA (8,54 г, 66,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 17 ч. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,10 г, 39% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 2,56 - 2,49 (m, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,69 - 0,64 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 248,9 и 246,9 $(M+H)^+$.

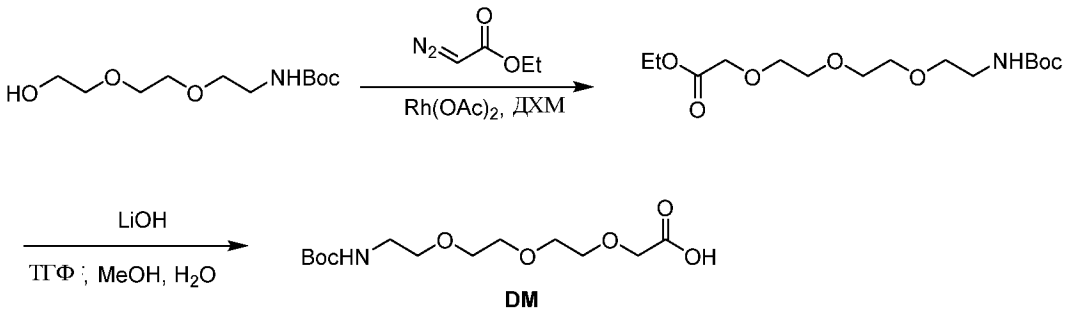
[001629] Стадия 2 - 2-Хлор-N-циклопропил-5-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-4-амин

[001630] 5-Бром-2-хлор-N-циклопропил-пиридин-4-амин (1,0 г, 4,0 ммоль), CuI (46,2 мг, 242 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (170 мг, 242 мкмоль) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением. Затем в указанную выше пробирку добавляли этинил(триметил)силан (794 мг, 8,08 ммоль), ТЭА (7,36 г, 72,7 ммоль) и ДМФА (5 мл). Смесь дегазировали с использованием газообразного азота в течение 5 минут. Плотно закрытую пробирку затем нагревали до 120 °C в течение 1 h при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 45% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 265,0 $(M+H)^+$.

[001631] Стадия 3 -2-Хлор-N-циклопропил-5-этинил-пиридин-4-амин

[001632] К раствору 2-хлор-N-циклопропил-5-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-4-амина (1,0 г, 3,8 ммоль) в смешанном растворителе MeOH (10 мл) и ДХМ (10 мл) добавляли K_2CO_3 (2,09 г, 15,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (268 мг, 35% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 0,96 - 0,84 (m, 2H), 0,70 - 0,58 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 193,0 $(M+H)^+$.

[001633] **2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (Промежуточное соединение DM)**



DM

[001634] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]ацетат

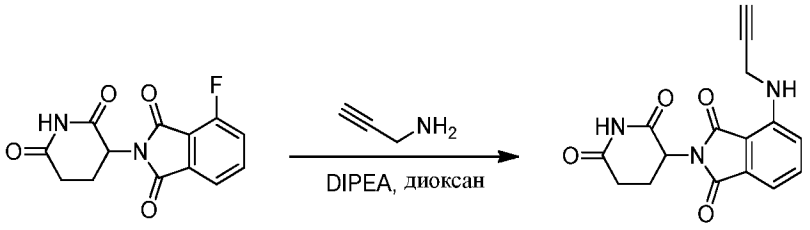
[001635] К смеси *трет*-бутил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (3,00 г, 12,0 ммоль, № CAS 139115-92-7) и $Rh(OAc)_2$ (106 мг, 481 мкмоль) в ДХМ (70 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (4,12 г, 36,1 ммоль) в ДХМ (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 14% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,15 - 5,13 (m, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 3,55 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,32 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Гц,

3H).

[001636] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001637] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]ацетата (300 мг, 894 мкмоль) в смешанном растворителе MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (75,0 мг, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 7. Смесь лиофилизировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

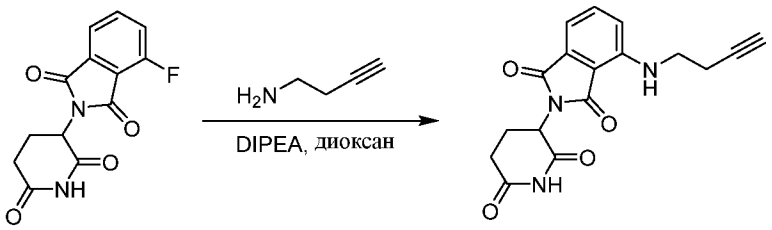
[001638] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(проп-2-иниламино)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение DN)**



R **DN**

[001639] К раствору проп-2-ин-1-амина (332 мг, 6,03 ммоль, 386 мкл) и DIPEA (3,90 г, 30,1 ммоль, 5,25 мл) в диоксане (20,0 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (2,00 г, 7,24 ммоль, промежуточное соединение R) и полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 29% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,00 (s, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,50 – 6,48 (m, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 2H), 2,31 - 2,28 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,07 (s, 1H).

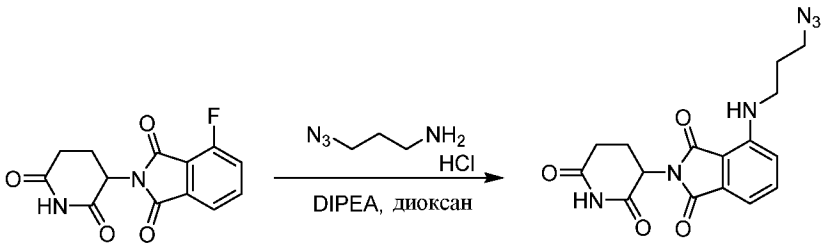
[001640] **4-(Бут-3-иниламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение DO)**



R DO

[001641] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (2,04 г, 7,39 ммоль, промежуточное соединение R) и бут-3-ин-1-амина (650 мг, 6,16 ммоль, гидрохлорид) в диоксане (20 мл) добавляли DIPEA (7,96 г, 61,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 39% выход) в виде твердого вещества зеленого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 326,0 $(M+H)^+$.

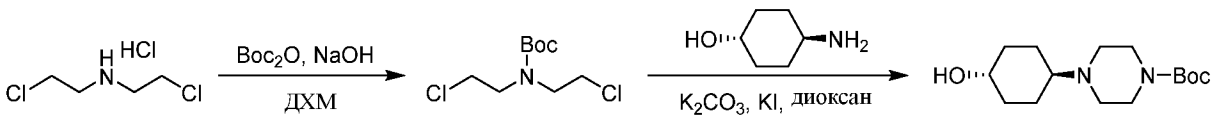
[001642] **4-(3-азидопропиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение DP)**



R DP

[001643] К раствору 3-азидопропан-1-амина (198 мг, 1,45 ммоль, HCl, № CAS 88192-19-2) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (0,40 г, 1,45 ммоль, промежуточное соединение R) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (936 мг, 7,24 ммоль, 1,26 мл). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 38,4% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 357,0 $(M+H)^+$.

[001644] **Трет-бутил-4-(4-гидроксициклогексил)пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение DQ)**



DQ

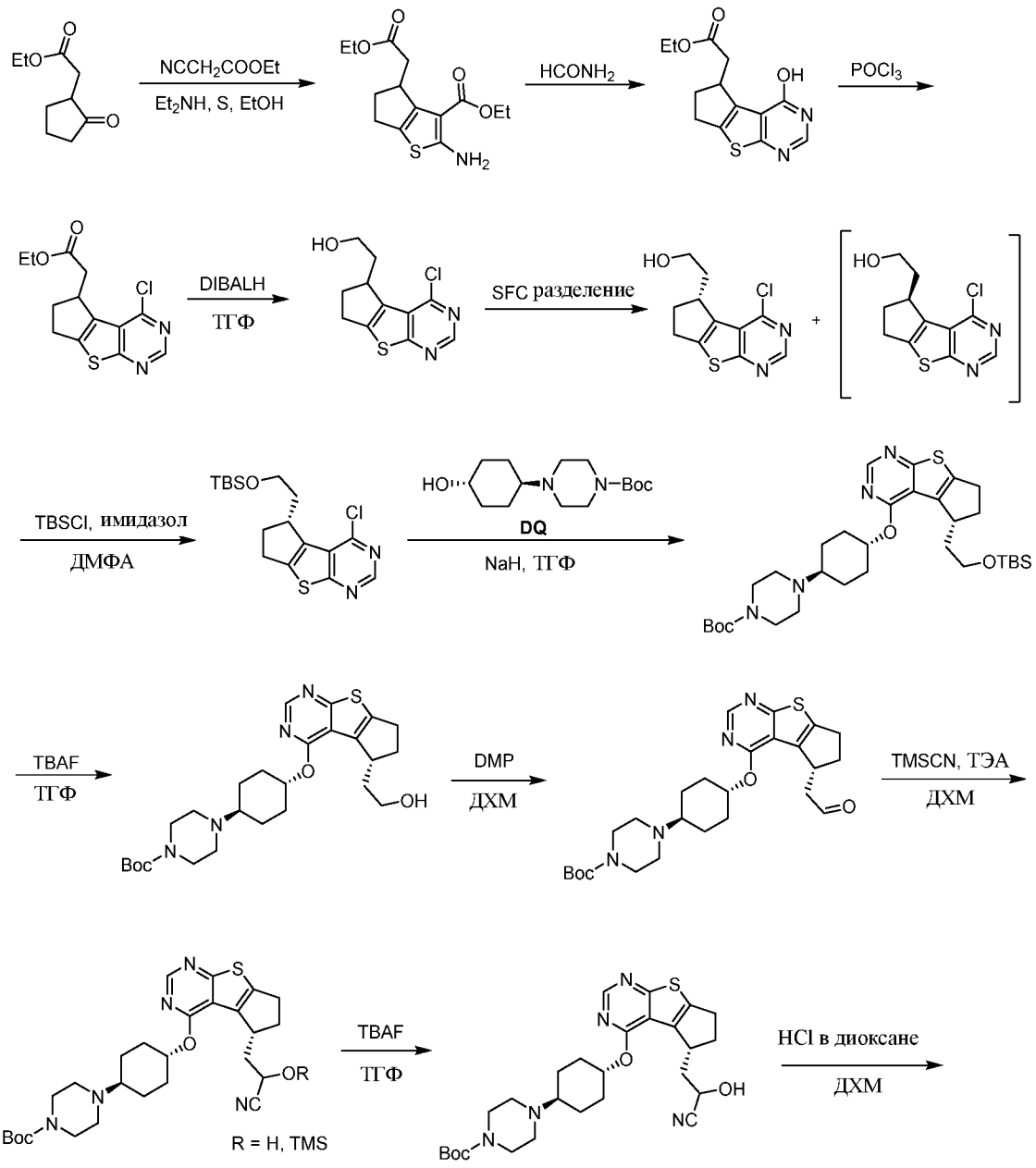
[001645] Стадия 1 - Трет-бутил-N,N-бис(2-хлорэтил)карбамат

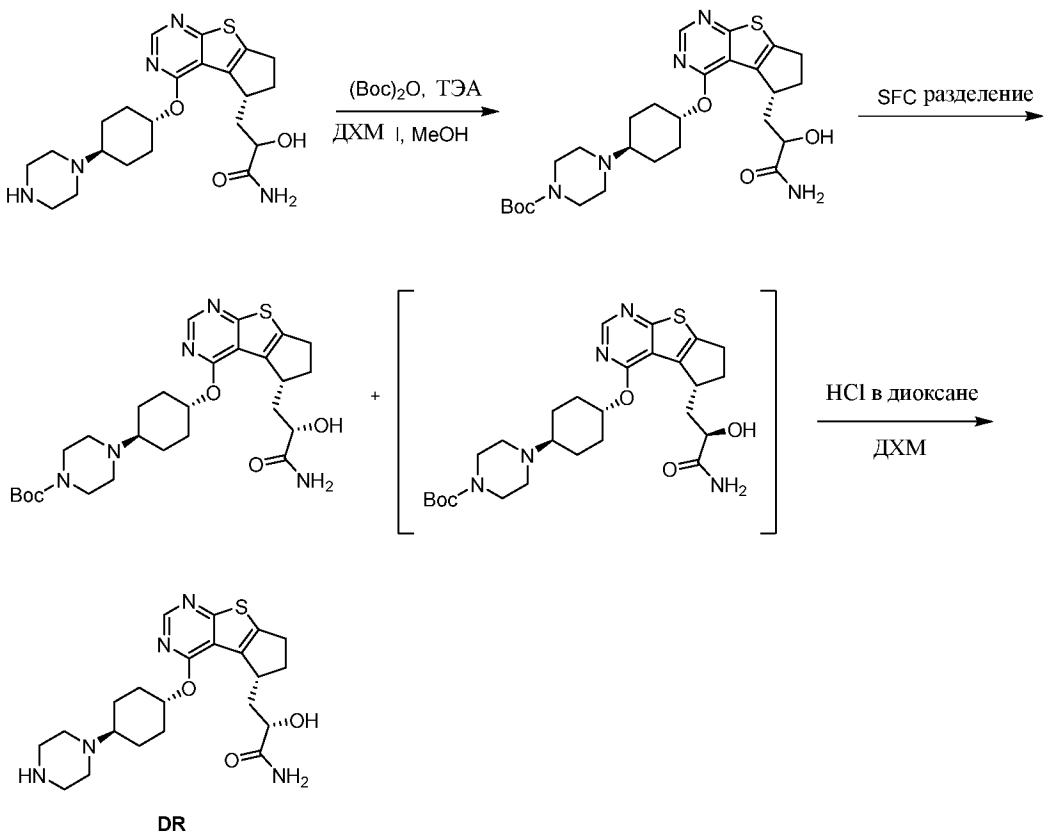
[001646] К смеси 2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)этанамина (20,0 г, 112 ммоль, соль HCl) в смешанном растворе ДХМ (150 мл) и NaOH (13,5 г, 3 М, 110 мл) по каплям добавляли раствор $(Boc)_2O$ (24,5 г, 112 ммоль) в ДХМ (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения смесь отделяли и органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (24,5 г, 90% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,71 - 3,58 (m, 8H), 1,49 (s, 9H).

[001647] Стадия 2 - Трет-бутил-4-(4-гидроксициклогексил)пиперазин-1-карбоксилат

[001648] К раствору *трет*-бутил-N,*N*-бис(2-хлорэтил)карбамата (10,0 г, 41,3 ммоль) и 4- аминоциклогексанола (5,04 г, 43,8 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли K_2CO_3 (17,1 г, 124 ммоль) и KI (20,6 г, 124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 17 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,50 г, 30% выход) в виде твердого вещества красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 4H), 2,60 - 2,51 (m, 4H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,38 - 1,27 (m, 4H).

[001649] **(2S)-2-Гидрокси-3-[(8R)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропенамид (Промежуточное соединение DR)**


NCCH2COOEt
Et2NH, S, EtOH
HCONH2
POCl3
DIBALH
ТГФ
SFC разделение
TBSCl, имидазол
ДМФА
DQ
NaH, ТГФ
TBAF
ТГФ
DMP
ДХМ
TMSCN, ТЭА
ДХМ
TBAF
ТГФ
HCl в диоксане
ДХМ
R = H, TMS



[001650] Стадия 1 - Этил-2-амино-4-(2-этокси-2-оксо-этил)-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-3-карбоксилат

[001651] К раствору этил-2-(2-оксоциклопентил)ацетата (30,0 г, 169 ммоль) в EtOH (300 мл) добавляли этил-2-цианоацетат (17,2 г, 152 ммоль), Et_2NH (15,2 г, 208 ммоль) и серу (6,62 г, 206 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 90 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли ЭА (300 мл) и промывали солевым раствором (3 X 40 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА= 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25,0 г, 47% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,95 (s, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 2,87 - 2,11 (m, 6H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 298,0 $(M+H)^+$.

[001652] Стадия 2 - Этил-2-(1-гидрокси-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-

c]пиримидин-8-ил)ацетат

[001653] Смесь этил-2-амино-4-(2-этокси-2-оксо-этил)-5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]тиофен-3-карбоксилата (28,0 г, 94,1 ммоль) и формамида (158 г, 3,51 моль) перемешивали при 180 °C в течение 8 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем гасили водой/льдом (200 мл). Смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл) и объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (15,0 г, 57% выход) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 3,28 (dd, *J* = 3,6, 16 Гц, 1H), 3,08 - 2,81 (m, 2H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 1,99 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 279,0 $(M+H)^+$.

[001654] Стадия 3 - Этил-2-(1-хлор-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-d]пиримидин-8-ил)ацетат

[001655] Смесь этил-2-(1-гидрокси-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-*c*]пиримидин-8-ил)ацетата (14,0 г, 50,3 ммоль) в $POCl_3$ (165 г, 1,08 моль) перемешивали при 85 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,0 г, 80% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 - 8,63 (m, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,85 (dd, *J* = 2,8, 12,8 Гц, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,42 (dd, *J* = 10,4, 15,2 Гц, 1H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 297,0 $(M+H)^+$.

[001656] Стадия 4 -2-(1-Хлор-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-d]пиримидин-8-ил)этанол

[001657] К раствору этил-2-(1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[3,4]тиено[1,3-*d*]пиримидин-8-ил)ацетата (18,0 г, 60,6 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (1 М, 196 мл) при -50 °C. Затем смесь перемешивали при -30 °C в течение 1 часа. После завершения смесь добавляли в воду (10 мл) и раствором NaOH (15%, 20 мл) при 0 °C. Затем смесь фильтровали и сушили над Na_2SO_4, затем снова фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,0 г, 68% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,62 (t, *J* = 8,8 Гц,1H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 254,9 $(M+H)^+$.

[001658] Стадия 5 -2-[(8R)-1-хлор-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-d]пиримидин-8-ил]этанол

[001659] Рацемический 2-(1-хлор-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-*d*]пиримидин-8-ил)этанол (23,0 г, 90,2 ммоль) разделяли с помощью SFC (колонка: AD(250 мм*30 мм,10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3H_2O MEOH]), в результате чего получали два изомера. Первая фракция представляла собой желаемый продукт: 2-[(8*R*)-1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[3,4]тиено[1,3-d]пиримидин-8-ил]этанол (10,9 г, 47% выход, tR = 2,562), который выделяли в виде твердого вещества желтого цвета. Вторая фракция представляла собой 2-[(8*S*)-1-хлор-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-d]пиримидин-8-ил]этанол (11,5 г, 49% выход, tR = 3,522) и также была выделена в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H) ; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 255,0 $(M+H)^+$.

[001660] Стадия 6 - Трет-бутил-[2-[(8R)-1-хлор-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-d]пиримидин-8-ил]этокси]-диметил-силан

[001661] К раствору 2-[(8*R*)-1-хлор-7,8-дигидро-6H-циклопента[3,4]тиено[1,3-*d*]пиримидин-8-ил]этанола (5,9 г, 23,1 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли имидазол (2,21 г, 32,4 ммоль) и TBSCl (4,19 г, 27,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,80 г, 87% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 1H),

0,89 (s, 9H), 0,06 (d, J = 0,8 Гц, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 369,0 (M+H)$^+$.

[001662] Стадия 7 - Трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

[001663] К раствору *трет*-бутил-4-(4-гидроксициклогексил)пиперазин-1-карбоксилата (4,32 г, 15,1 ммоль, промежуточное соединение DQ) в ТГФ (80 мл) добавляли NaH (1,73 г, 43,3 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-[2-[(8*R*)-1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[3,4]тиено[1,3-d]пиримидин-8-ил]этокси]-диметил-силана (4,00 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (50 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 42% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 5,27 - 5,14 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,50 -3,40 (m, 5H), 3,14 - 3,01 (m, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 4H), 2,43 - 2,37 (m, 1H), 2,36 - 2,19 (m, 4H), 1,97 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 617,2 (M+H)$^+$.

[001664] Стадия 8 - Трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(2-гидроксиэтил)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

[001665] К раствору *трет*-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (12,0 г, 19,4 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли TBAF (1 M, 29,1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 1:1), в результате чего

получали указанное в заголовке соединение (9,7 г, 93% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 5,29 - 5,16 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 3,52 - 3,40(m, 5H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,49 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 503,2 $(M+H)^+$.

[001666] Стадия 9 - Трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(2-оксоэтил)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

[001667] К раствору *трет*-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-(2-гидроксиэтил)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (9,70 г, 19,3 ммоль) в ДХМ (160 мл) добавляли DMP (16,3 г, 38,5 ммоль) при 0 °C. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (200 мл) и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,00 г, 72% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,84 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 3,48 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 4H), 3,16 - 2,98 (m, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,74 - 2,52 (m, 6H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 4H), 1,47 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 501,2 $(M+H)^+$.

[001668] Стадия 10 - Трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(2-циано-2-триметилсилилоксиэтил)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат и трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(2-циано-2-гидроксиэтил)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

[001669] К раствору *трет*-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-(2-оксоэтил)-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (6,00 г, 11,98 ммоль) и ТЭА (1,21 г, 11,9 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли TMSCN (3,57 г, 35,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(2-циано-2-триметилсилилоксиэтил)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (5,5 г) и трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(2-циано-2-гидроксиэтил)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (0,5 г) в виде масла желтого цвета, которые использовали на следующей стадии в виде смеси. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 600,3 $(M+H)^+$.

[001670] Стадия 11 - Трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(2-циано-2-гидроксиэтил)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

[001671] К раствору *трет*-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-(2-циано-2-триметилсилилоксиэтил)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (5,50 г, 9,17 ммоль) и *трет*-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-(2-циано-2-гидроксиэтил)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 947 мкмоль) в ТГФ (80 мл) добавляли TBAF (1 М, 13,75 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (80 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 Х 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,20 г, 69% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,32 - 5,18 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 3,69 - 3,37 (m, 5H), 3,17 - 2,92 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 1H), 2,65 - 2,46 (m, 6H), 2,43 - 2,23 (m, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 3H), 1,76 - 1,49 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 528,1 $(M+H)^+$.

[001672] Стадия 12 - 2-Гидрокси-3-[(8R)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропанамид

[001673] К раствору трет-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-(2-циано-2-гидроксиэтил)-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (4,20 г, 7,96 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 33,6 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После

завершения реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл). Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 100% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 446,2 $(M+H)^+$.

[001674] Стадия 13 - Трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-(3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

[001675] К раствору 2-гидрокси-3-[(8*R*)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропанамида (2,50 г, 5,61 ммоль) в смешанном растворителе ДХМ (25 мл) и МеОН (25 мл) добавляли ТЭА (1,70 г, 16,8 ммоль) и Boc_2O (2,45 г, 11,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 47% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,70 - 6,50 (m, 1H), 6,01 - 5,87 (m, 1H), 5,29 - 5,13 (m, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,72 - 3,53 (m, 1H), 3,42 (t, *J* = 4,4 Гц, 4H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 4H), 2,49 - 2,12 (m, 6H), 1,99 - 1,83 (m, 3H), 1,63 - 1,43 (m, 13H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 546,2 $(M+H)^+$.

[001676] Стадия 14 - Трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-[(2S)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат

[001677] Рацемический трет-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-(3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (1,50 г, 2,66 ммоль) разделяли с помощью SFC (колонка: AD(250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3H_2O ETOH]), в результате чего получали два изомера. Первая фракция представляла собой *трет*-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-[(2*R*)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (700 мг, 46% выход, tR = 1,034), который выделяли в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,99 (d, *J* = 2,8 Гц,

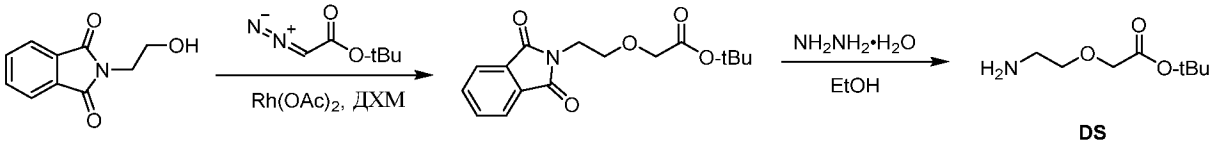
1H), 5,25 - 5,11 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,47 - 3,29 (m, 4H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 4H), 2,40 - 2,04 (m, 6H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,75 - 1,26 (m, 13H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 546,2 $(M+H)^+$.

[001678] Вторая фракция представляла собой желаемый 4-[4-[[(8*R*)-8-[(2*S*)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (560 мг, 37% выход, tR = 1,238), который тоже выделяли в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,72 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,30 - 5,23 (m, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 1H), 2,55 - 2,59 (m, 4H), 2,45 - 2,23 (m, 6H), 2,05 - 1,81 (m, 3H), 1,66 - 1,44 (m, 13H) ; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 546,3 $(M+H)^+$.

[001679] Стадия 15 - (2S)-2-Гидрокси-3-[(8R)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропанамид

[001680] К раствору трет-бутил-4-[4-[[(8*R*)-8-[(2*S*)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (80,0 мг, 143 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1,37 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 100% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 446,1 $(M+H)^+$.

[001681] **Трет-бутил-2-(2-аминоэтокси)ацетат (Промежуточное соединение DS)**



DS

[001682] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]ацетат

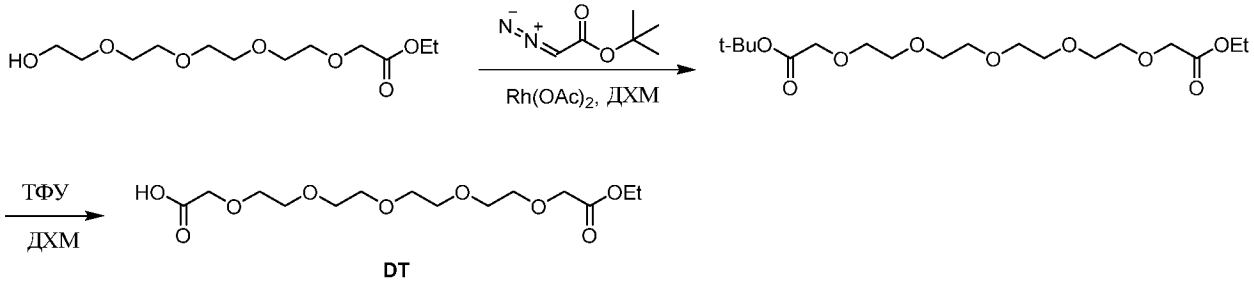
[001683] К раствору 2-(2-гидроксиэтил)изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 5,23 ммоль, № CAS 3891-07-4) и $Rh(OAc)_2$ (46,2 мг, 209 мкмоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли трет-бутил-2-диазоацетат (1,64 г, 11,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в

заголовке соединение (0,76 г, 48% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,97 - 3,93 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 328,0 $(M+Na)^+$.

[001684] Стадия 2 - Трет-бутил-2-(2-аминоэтокси)ацетат

[001685] К раствору трет-бутил-2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]ацетата (0,76 г, 2,49 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (623 мг, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли ДХМ (20 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 78% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 176,0 $(M+H)^+$.

[001686] **2-[2-[2-[2-[2-(2-этокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение DT)**



DT

[001687] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

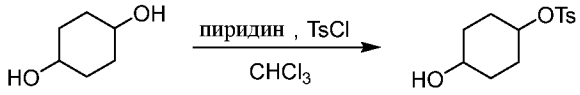
[001688] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетата (1,00 г, 3,57 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения BK) и $Rh(OAc)_2$ (39,5 мг, 178 мкмоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-диазоацетата (1,01 г, 7,14 ммоль) в ДХМ (30 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 17 часов. После завершения смесь промывали водой (3 X 30 мл). Отделяли органическую фазу и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,64 г, 45% выход) в виде масла желтого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 16H), 1,49 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001689] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[2-(2-этокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[001690] К раствору этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (200 мг, 507 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (170 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета.

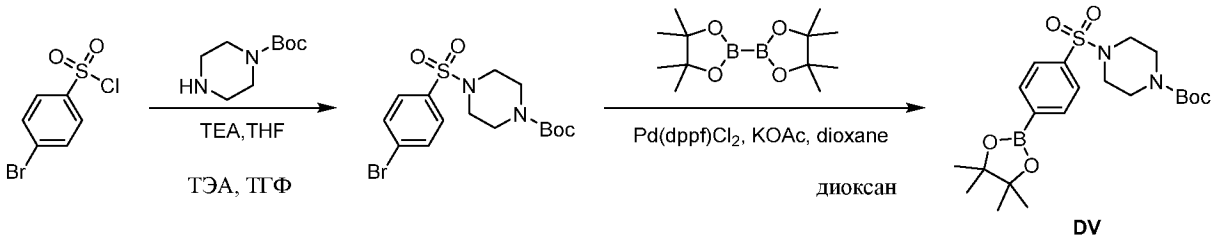
[001691] **(4-Гидроксициклогексил)4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение DU)**



DU

[001692] К раствору пиридина (12,3 г, 155 ммоль) в $CHCl_3$ (150 мл) добавляли циклогексан-1,4-диол (15,0 г, 129 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0 °C и к смеси добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (24,6 г, 129 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5-6, и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (16,0 г, 46% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,66 - 4,49 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 4H).

[001693] **Трет-бутил-4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилат**



[001694] Стадия 1 - Трет-бутил-4-((4-бромфенил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилат

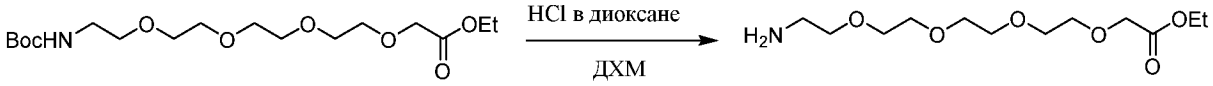
[001695] К раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (20,1 г, 108 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли ТЭА (19,8 г, 196 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 минут, затем к реакционной смеси добавляли 4-бромбензолсульфонилхлорид (25,0 г, 97,8 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 минут. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток промывали водой (100 мл) и 10 % HCl (50 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Органический слой промывали $NaHCO_3$ (50 мл) до тех пор, пока pH не становился равен 8. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (33 г, 83% выход)) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 - 7,70 (m, 2H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 3,54 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,00 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 1,43 (s, 9H).

[001696] Стадия 2 - Трет-бутил-4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилат

[001697] К раствору трет-бутил-4-(4-бромфенил)сульфонилпиперазин-1-карбоксилата (10,0 г, 24,7 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (18,8 г, 74,0 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,81 г, 2,47 ммоль) и KOAc (4,84 г, 49,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат: петролейный эфир = 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 63% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H),

3,52 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,98 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 12H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 397,0 $(M+H-56)^+$.

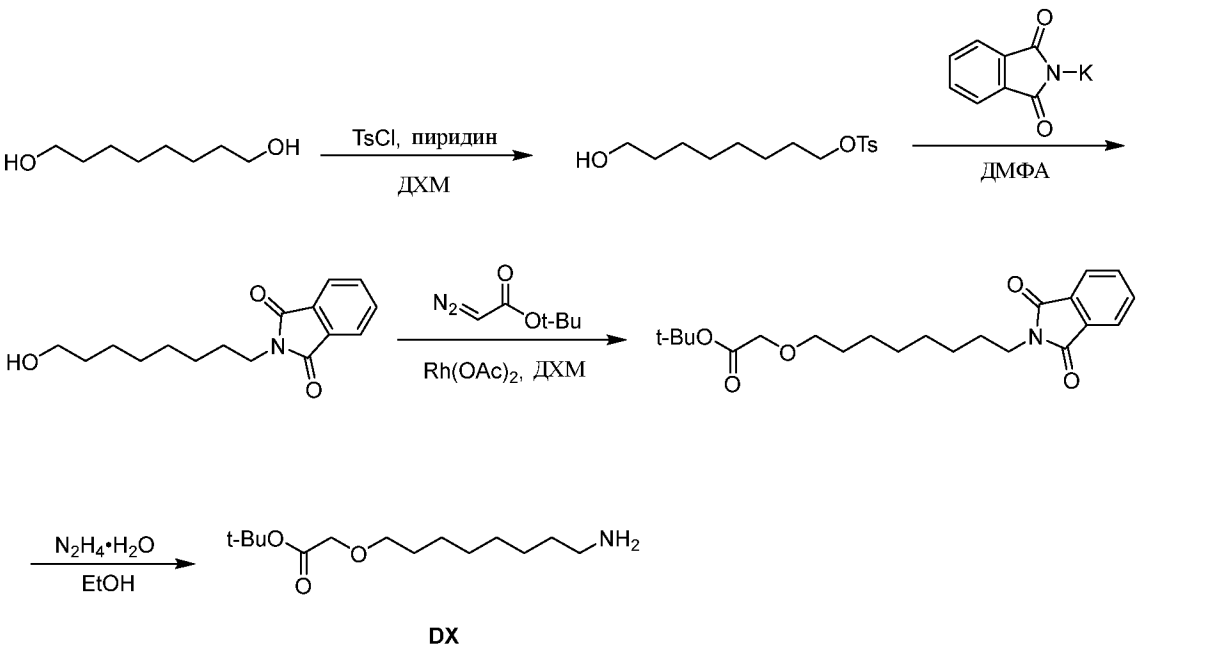
[001698] **Этил-2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат (Промежуточное соединение DW)**



DW

[001699] К раствору этил-2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (0,80 г, 2,11 ммоль, синтезированного на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения CH) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 2,67 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,55 г, 83% выход, HCl) в виде масла желтого цвета.

[001700] **Трет-бутил-2-(8-аминооктокси)ацетат (Промежуточное соединение DX)**



DX

[001701] Стадия 1 - 8-Гидроксиоктил-4-метилбензолсульфонат

[001702] К смеси октан-1,8-диола (23,5 г, 160 ммоль, № CAS 629-41-4) и пиридина (10,1

г, 128 ммоль) в ДХМ (360 мл) по каплям добавляли раствор TsCl (24,5 г, 128 ммоль) в ДХМ (240 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь промывали 1 н. HCl (2 X 50 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 20% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,63 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,56 - 1,53 (m, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 8H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 323,0 $(M+Na)^+$.

[001703] Стадия 2 - 2-(8-Гидроксиоктил)изоиндолин-1,3-дион

[001704] К раствору 8-гидроксиоктил-4-метилбензолсульфоната (5,00 г, 16,6 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (4,01 г, 21,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли ДХМ (50 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=3/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,50 г, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 4H), 1,76 - 1,46 (m, 6H), 1,32 - 1,29 (m, 6H).

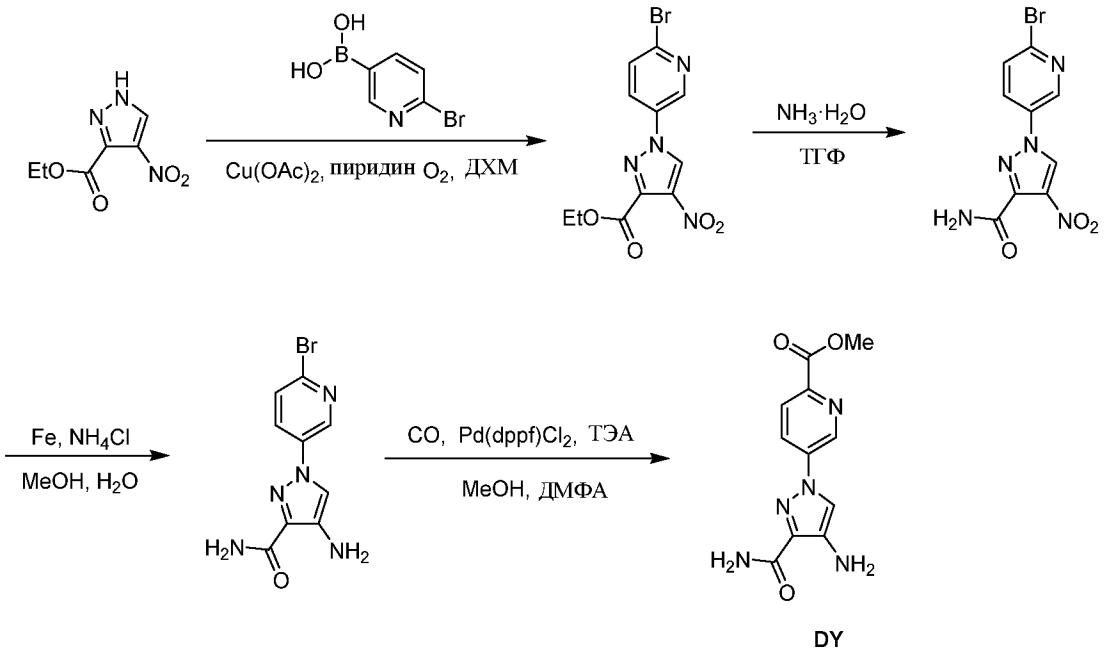
[001705] Стадия 3 - Трет-бутил-2-[8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)октокси]ацетат

[001706] К раствору 2-(8-гидроксиоктил)изоиндолин-1,3-диона (3,00 г, 10,9 ммоль) и $Rh(OAc)_2$ (120 мг, 544 мкмоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-диазоацетата (2,32 г, 16,3 ммоль) в ДХМ (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 26% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 412,2 $(M+Na)^+$.

[001707] Стадия 4 - Трет-бутил-2-(8-аминооктокси)ацетат

[001708] К раствору трет-бутил-2-[8-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)октокси]ацетата (1,4 г, 2,91 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,49 г, 29,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (750 мг, 99% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 260,2 $(M+H)^+$.

[001709] **Метил-5-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)пиридин-2-карбоксилат Промежуточное соединение DY)**



[001710] Стадия 1 - Этил-1-(6-бром-3-пиридил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилат

[001711] К раствору этил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (5,8 г, 31,3 ммоль, № CAS 55864-87-4), пиридина (9,91 г, 125 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (8,54 г, 46,9 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли (6-бром-3-пиридил)бороновую кислоту (7,59 г, 37,5 ммоль, № CAS 223463-14-7). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере кислорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора $NH_3 \cdot H_2O$ (40 мл). Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

(ПЭ/ЭА=3/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,30 г, 21% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,31 (dd, J = 3,2, 8,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[001712] Стадия 2 -1-(6-Бром-3-пиридил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[001713] К раствору этил-1-(6-бром-3-пиридил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (2,30 г, 6,74 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (1,03 ммоль, 25 мл, 30% раствор) в плотно закрытой пробирке и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 72% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,03 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,32 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Гц, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 311,9 $(M+H)^+$.

[001714] Стадия 3 - 4-Амино-1-(6-бром-3-пиридил)пиразол-3-карбоксамид

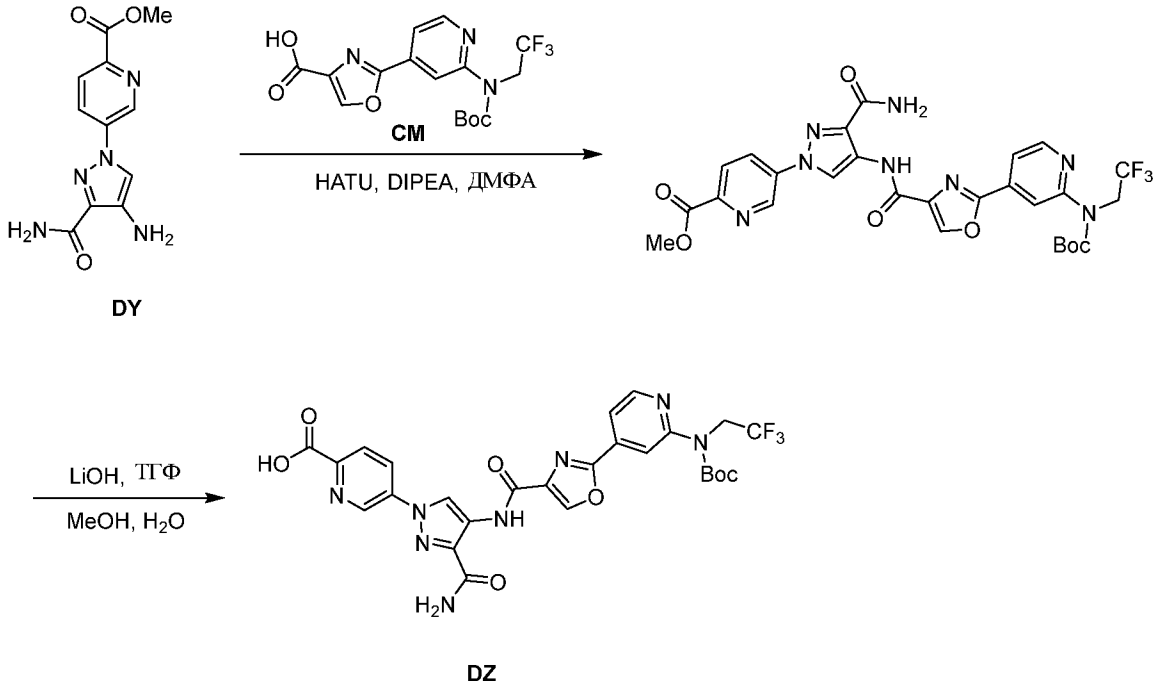
[001715] К раствору 1-(6-бром-3-пиридил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (1,80 г, 4,90 ммоль) в смешанном растворителе MeOH (45 мл) и H_2O (10 мл) добавляли Fe (2,74 г, 49,0 ммоль) и NH_4Cl (2,62 г, 49,0 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 36 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с использованием воды (20 мл), фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,90 г, 65% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 282,0 $(M+H)^+$.

[001716] Стадия 4 - Метил-5-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)пиридин-2-карбоксилат

[001717] К раствору 4-амино-1-(6-бром-3-пиридил)пиразол-3-карбоксамида (450 мг, 1,60 ммоль) в смешанном растворителе ДМФА (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (46,6 мг, 63,8 мкмоль) и ТЭА (161 мг, 1,60 ммоль). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью CO три раза. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток.

Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 94% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 262,0 $(M+H)^+$.

[001718] **5-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоилпиразол-1-ил]пиридин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение DZ)**



[001719] Стадия 1 - Метил-5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилат

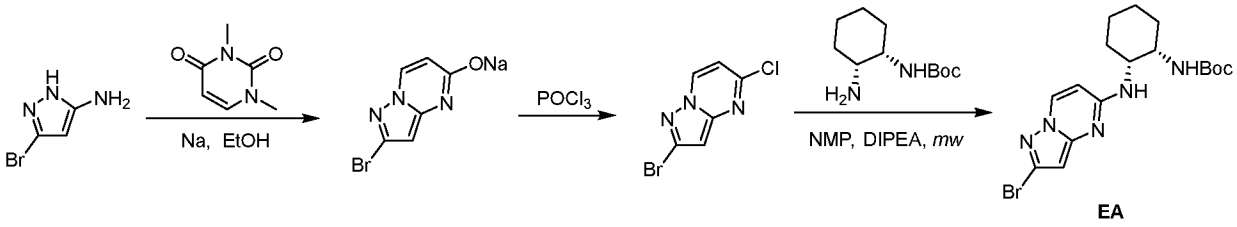
[001720] К раствору 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (494 мг, 1,28 ммоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (630 мг, 1,66 ммоль) и DIPEA (494,54 мг, 3,83 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 минут, затем добавляли метил-5-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)пиридин-2-карбоксилат (340 мг, 1,28 ммоль, промежуточное соединение DY) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 49% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 631,2 $(M+H)^+$.

[001721] Стадия 2 - 5-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоилпиразол-1-ил]пиридин-2-карбоновая кислота

[001722] К смеси метил-5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (500 мг, 792 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (5 мл), MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли LiOH (94,9 мг, 3,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 90% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 617,2 $(M+H)^+$.

[001723] **Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)амино]циклогексил]карбамата (Промежуточное соединение EA)**



[001724] Стадия 1 - (2-Бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)оксинатрий

[001725] К раствору Na (7,10 г, 309 ммоль) в EtOH (125 мл) добавляли 3-бром-1H-пиразол-5-амин (5,00 г, 30,9 ммоль, № CAS 1203705-55-8) и 1,3-диметилпиримидин-2,4-дион (4,33 г, 30,9 ммоль, № CAS 874-14-6). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения смесь охлаждали до 0-5°C, затем фильтровали. Остаток на фильтре промывали холодным EtOH, и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,80 г, 38% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,02 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,98 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H).

[001726] Стадия 2 - 2-Бром-5-хлор-пиразоло[1,5-a]пиримидин

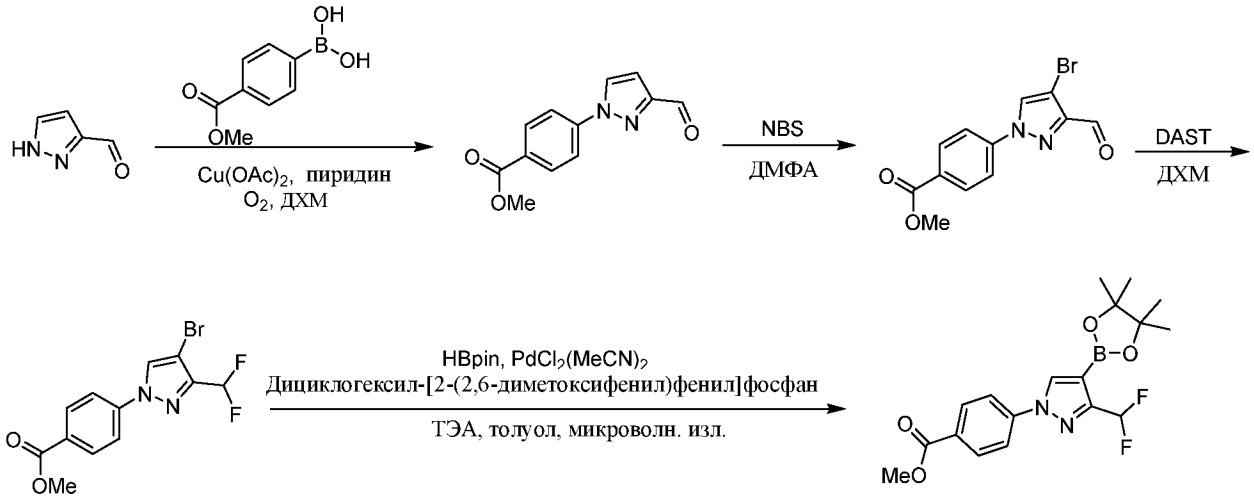
[001727] Смесь (2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)оксинатрия (1,00 г, 4,24

ммоль) в $POCl_3$ (10 мл) перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли ЭА (20 мл), промывали $NaHCO_3$ (10 мл), и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,67 г, 68% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H).

[001728] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)амино]циклогексил]карбамата

[001729] 2-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-a]пиримидин (620 мг, 2,67 ммоль), трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]карбамат (686 мг, 3,20 ммоль, № CAS 184954-75-4) и DIPEA (379 мг, 2,93 ммоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в NMP (6 мл). Плотно закрытую пробирку нагревали при 130 °C в течение 3 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Затем остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,94 (ушир. s, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,49 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,39 - 1,22 (m, 1H).

[001730] **Метил-4-[3-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]бензоат (Промежуточное соединение EB)**



EB

[001731] Стадия 1 - Метил-4-(3-формил-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[001732] К раствору 1H-пиразол-3-карбальдегида (10,0 г, 104 ммоль, № CAS 3920-20-1) и (4-метокси карбонил-фенил)бороновой кислоты (22,5 г, 125 ммоль, № CAS 99768-12-4) в ДХМ (50 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (22,7 г, 125 ммоль) и пиридин (32,9 г, 416 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов в атмосфере газообразного кислорода (баллон). После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,0 г, 50% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,10 (s, 1H), 8,24 - 8,14 (m, 2H), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H).

[001733] Стадия 2 - Метил-4-(4-бром-3-формил-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[001734] К раствору метил-4-(3-формилпиразол-1-ил)бензоата (4,00 г, 17,4 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли NBS (6,18 г, 34,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,50 г, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 2H) 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 308,9, 310,9 $(M+1)^+$.

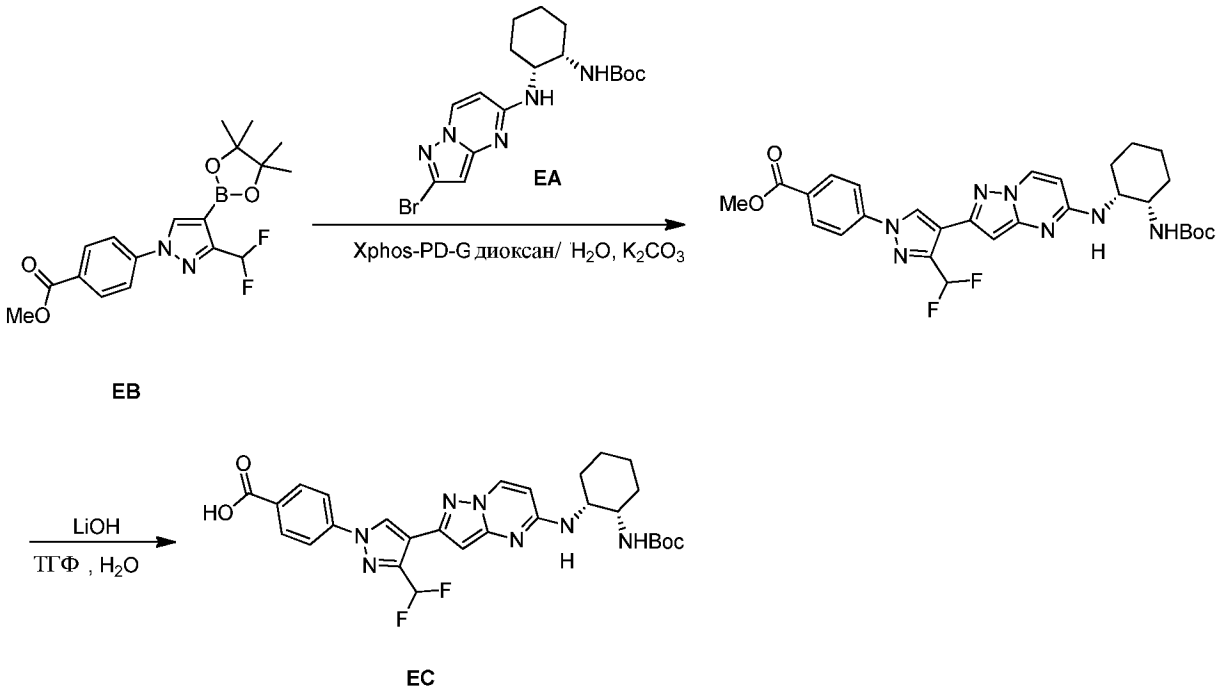
[001735] Стадия 3 - Метил-4-(4-бром-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[001736] К раствору метил-4-(4-бром-3-формил-пиразол-1-ил)бензоата (1,70 г, 5,50 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DAST (7,98 г, 49,5 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. После завершения смесь гасили метанолом (30 мл) при 0 °C затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,44 г, 78% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,80 (t, J = 53,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 330,9 $(M+H)^+$.

[001737] Стадия 4 - Метил-4-[3-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]бензоат

[001738] Метил-4-[4-бром-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат (500 мг, 1,51 ммоль), ТЭА (382 мг, 3,78 ммоль), ацетонитрил-дихлорпалладий (58,8 мг, 227 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-диметокси фенил)фенил]фосфан (93,0 мг, 227 мкмоль) и HBPin (1,93 г, 15,1 ммоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в толуоле (10 мл). Плотно закрытую пробирку нагревали при 90°C в течение 60 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (440 мг, 54% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 379,2 $(M+H)^+$.

[001739] **4-[4-[5-[[(1R,2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение EC)**



[001740] Стадия 1 - Метил-4-[4-[5-[[(1R,2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат

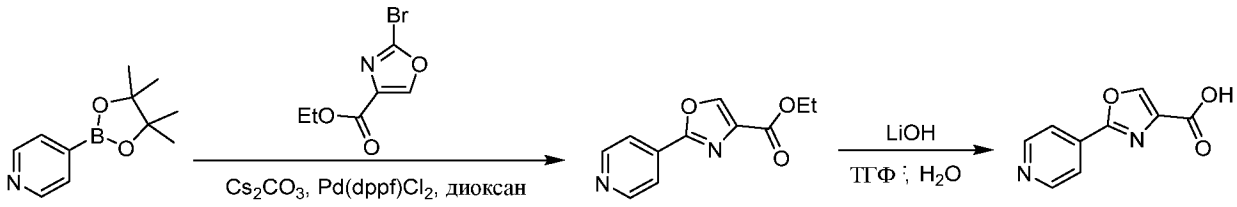
[001741] К раствору метил-4-[3-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]бензоата (379 мг, 702 мкмоль, промежуточное соединение EB) и трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5 -ил)амино]циклогексил]карбамата (160 мг, 390 мкмоль, промежуточное соединение EA) в смешанном растворителе H_2O (0,6 мл) и диоксане (3 мл) добавляли K_2CO_3 (162 мг, 1,17 ммоль) и XPHOS-PD-G_2 (30,7 мг, 39,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 17 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя диоксана. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 35% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 582,1 $(M+H)^+$.

[001742] Стадия 2 - 4-[4-[5-[[(1R,2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойная кислота

[001743] К раствору метил-4-[4-[5-[[(1R,2S)-2-(трет-

бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (80,0 мг, 138 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли LiOH (16,5 мг, 688 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 6-7, затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (75,0 мг, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 568,3 $(M+H)^+$.

[001744] **2-(4-Пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение ED)**



ED

[001745] Стадия 1 - Этил-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксилат

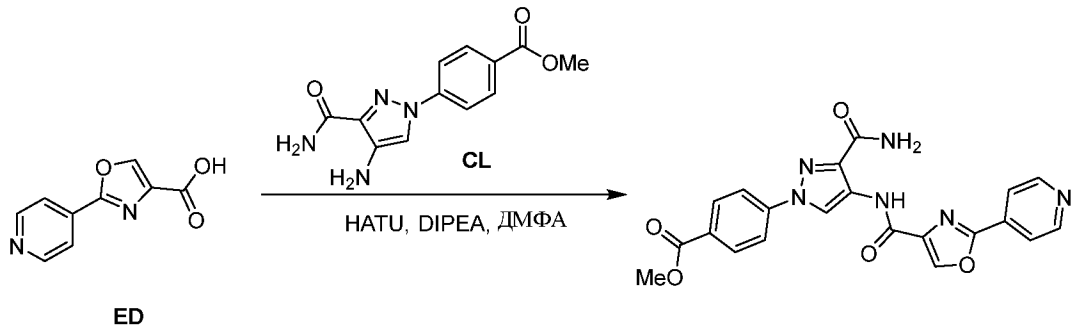
[001746] К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,50 г, 7,31 ммоль) и этил-2-бромоксазол-4-карбоксилата (1,61 г, 7,31 ммоль, № CAS 460081-20-3) в смешанном растворителе диоксана (20 мл) и H_2O (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (7,15 г, 21,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (267 мг, 365 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, ПЭ/ЭА=1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 12% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 - 8,77 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 2H), 4,47 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

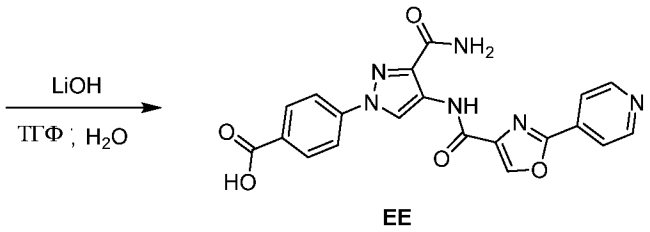
[001747] Стадия 2 - 2-(4-Пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота

[001748] К раствору этил-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксилата (0,2 г, 916 мкмоль) в ТГФ (5 мл), MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли LiOH (26,34 мг, 1,10 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток затем разбавляли с использованием H_2O и водную фазу подкисляли с помощью конц. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 6. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

[001749] **4-[3-Карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение EE)**





[001750] Стадия 1 - Метил-4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

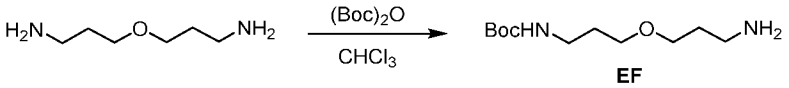
[001751] К раствору 2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 1,05 ммоль, промежуточное соединение ED) и метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоата (328 мг, 1,26 ммоль, промежуточное соединение CL) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (679 мг, 5,26 ммоль, 915 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 минут, и затем добавляли HATU (479 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл).

Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 13% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 433,2 $(M+H)^+$.

[001752] Стадия 2 - 4-[3-Карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойная кислота

[001753] К раствору метил-4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (60,0 мг, 138 мкмоль) в ТГФ (8 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (4,99 мг, 208 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток затем разбавляли с использованием H_2O и водную фазу подкисляли с помощью конц. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 6. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25,0 мг, 43% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 419,1$(M+H)^+$.

[001754] **Трет-бутил-N-[3-(3-аминопропокси)пропил]карбамат (Промежуточное соединение EF)**

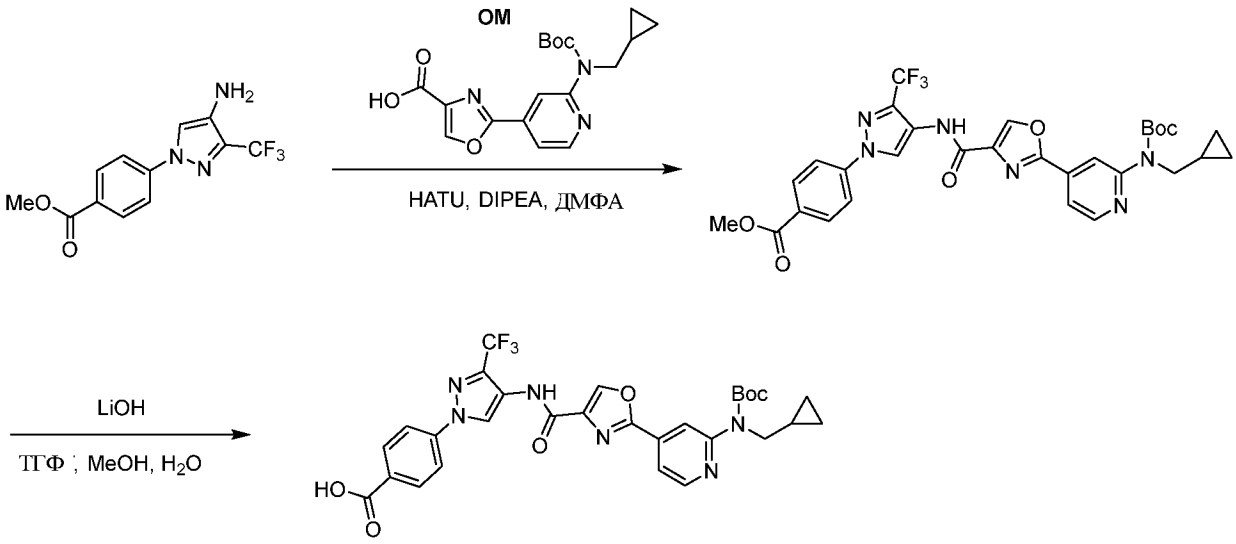


EF

[001755] К смеси 3-(3-аминопропокси)пропан-1-амина (499 мг, 3,78 ммоль, № CAS 2157-24-6) в $CHCl_3$ (25 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбоната (165 мг, 756 мкмоль) в $CHCl_3$ (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ:MeOH = 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 79% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,87 (s, 1H), 3,42 (q, J = 6,4 Гц, 4H), 3,15 (q, J = 5,6 Гц, 2H), 2,76 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

[001756] **4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота**

(Промежуточное соединение EG)



[001757] Стадия 1 - Метил-4-(4-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

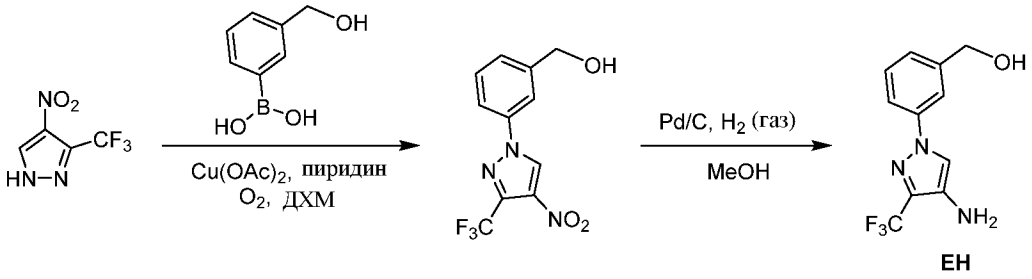
[001758] К раствору метил-4-[4-амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (300 мг, 1,05 ммоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения DE) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (378 мг, 1,05 ммоль, синтезированного на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения DF) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (408 мг, 3,16 ммоль). Затем добавляли HATU (478 мг, 1,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (20 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (659 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,65 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 5H), 1,60 (s, 9H), 1,30 - 1,20 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,30 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 627,1 $(M+H)^+$.

[001759] Стадия 2 - 4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота

[001760] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]-оксазол-4-карбонил]амино]-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (659 мг, 1,05 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (30 мл), H_2O (10 мл) и метанола (10 мл) добавляли LiOH (126 мг, 5,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (20 мл) и подкисляли с помощью 1 н. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 4, затем смесь фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 613,0 $(M+H)^+$.

[001761] **[3-[4-Амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанол (Промежуточное соединение EH)**



EH

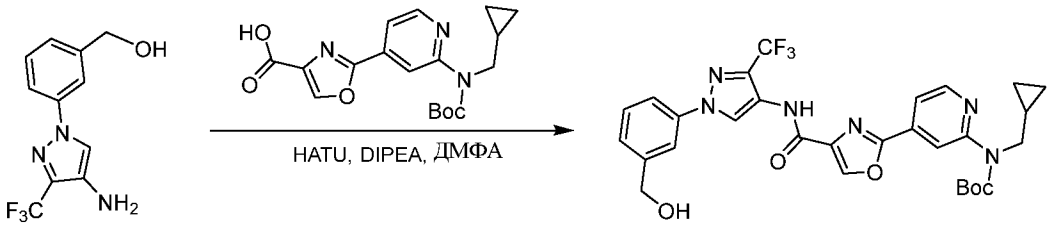
[001762] Стадия 1 -[3-[4-Нитро-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанол

[001763] К раствору 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола (10,0 г, 55,2 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения DE) и [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (12,9 г, 85,3 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (15,0 г, 82,8 ммоль) и пиридин (17,4 г, 220 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере кислорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 50% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,45 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H).

[001764] Стадия 2 -[3-[4-Амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанол

[001765] К раствору [3-[4-нитро-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанола (1,00 г, 3,48 ммоль) в MeOH (20,0 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс. %) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 78% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,28 (s, 2H), 1,76 (s, 1H).

[001766] **Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (Промежуточное соединение EI)**

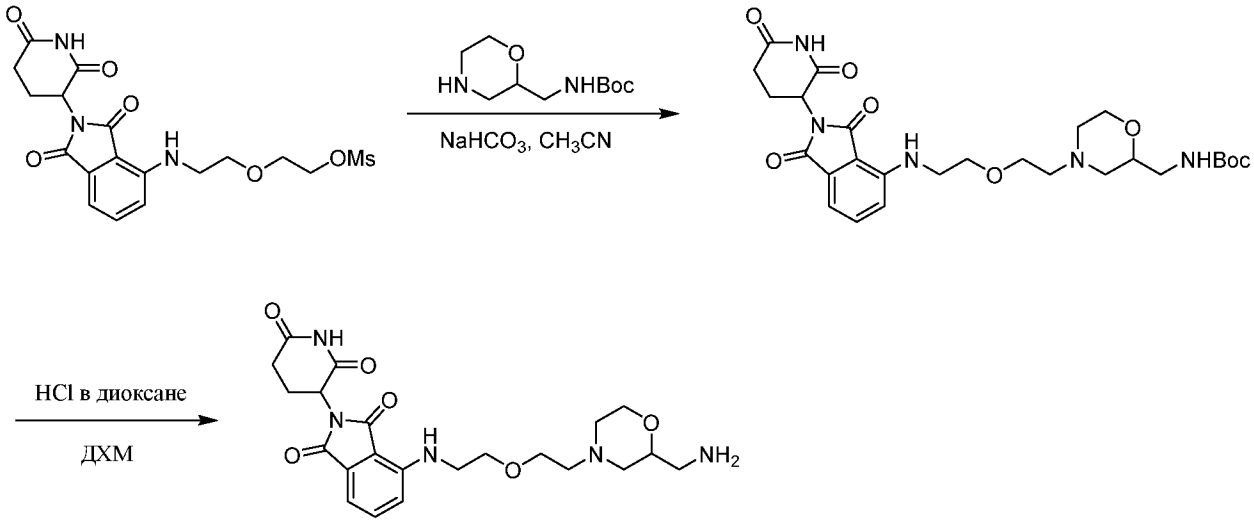


EH EI

[001767] К раствору [3-[4-амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанола (400 мг, 1,56 ммоль, промежуточное соединение EH) и 2-[2-[третбутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (558 мг, 1,56 ммоль, промежуточное соединение OM) в ДМФА (5,00 мл) добавляли HATU (709 мг, 1,87 ммоль) и DIPEA (602 мг, 4,67 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (1 мл) и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 34% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,97 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,28 - 1,25 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,33 - 0,29 (m, 2H).

[001768] **4-[2-[2-[2-(Аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-**

диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение EJ)



EJ

[001769] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

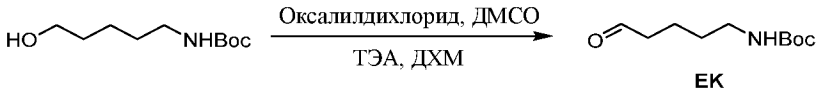
[001770] К раствору 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфоната (195 мг, 443 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 184) и трет-бутил-N-(морфолин-2-илметил)карбамата (287,92 мг, 1,33 ммоль, № CAS 173341-02-1) в CH_3CN (30 мл) добавляли $NaHCO_3$ (111 мг, 1,33 ммоль, 51,7 мкл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (ТСХ; ПЭ: ЭА 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 35% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 560,2 $(M+H)^+$.

[001771] Стадия 2 - 4-[2-[2-[2-(Аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[001772] К раствору трет-бутил-N-[[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (50,0 мг, 89,3 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1 мл). Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (44,3 мг, соль HCl, 90% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 460,2 $(M+H)^+$.

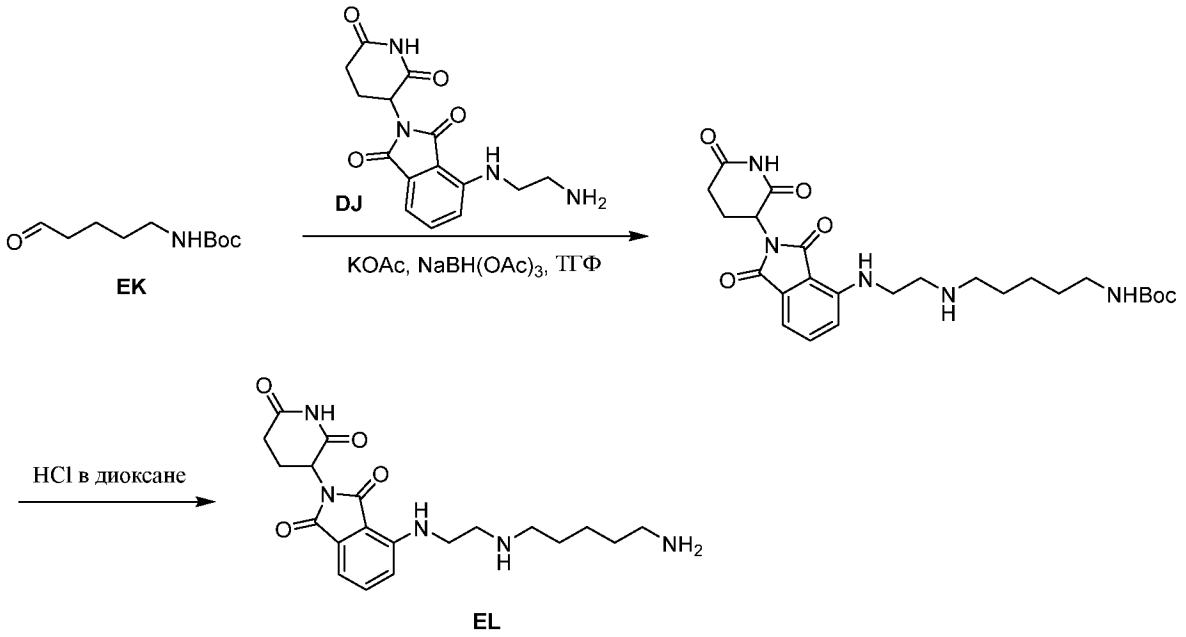
[001773] **Трет-бутил-N-(5-оксопентил)карбамат (Промежуточное соединение EK)**



EK

[001774] К раствору оксалилдихлорида (312 мг, 2,46 ммоль, 215 мкл) в дихлорметане (5 мл) при -78°C по каплям добавляли диметилсульфоксид (384 мг, 4,92 ммоль, 384 мкл), растворенный в дихлорметане (0,5 мл), при поддержании температуры ниже -65°C. Пять минут спустя к раствору медленно добавляли *трет*-бутил-N-(5-гидроксипентил)карбамат (500 мг, 2,46 ммоль, 500 мкл, № CAS 75178-90-4), растворенный в дихлорметане (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Наконец, по каплям добавляли триэтиламин (1,24 г, 12,3 ммоль, 1,71 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, неочищенное вещество) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,76 - 6,60 (m, 1H), 4,96 - 4,74 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 1H).

[001775] **4-[2-(5-Аминопентиламино)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение EL)**



[001776] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этиламино]пентил]карбамат

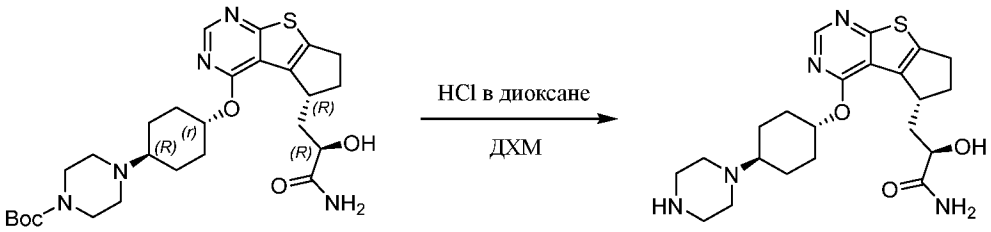
[001777] К раствору 4-(2-аминоэтиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 283 мкмоль, HCl, промежуточное соединение DJ) и *трет*-бутил-N-(5-оксопентил)карбамата (68,5 мг, 340 мкмоль, промежуточное соединение EK) в ТГФ (20 мл) добавляли KOAc (55,6 мг, 567 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем порциями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (150 мг, 709 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 11,5 часов. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 до дихлорметан: метанол = 10/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 39% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,87 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H).

[001778] Стадия 2 - 4-[2-(5-Аминопентиламино)этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[001779] Трет-бутил-N-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-

ил]амино]этил амино]пентил]карбамат (60,0 мг, 119 мкмоль, HCl) растворяли в 4 М HCl в диоксане (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 95% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 7,62 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 4H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,76 - 2,73 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 4H), 1,43 - 1,33 (m, 2H).

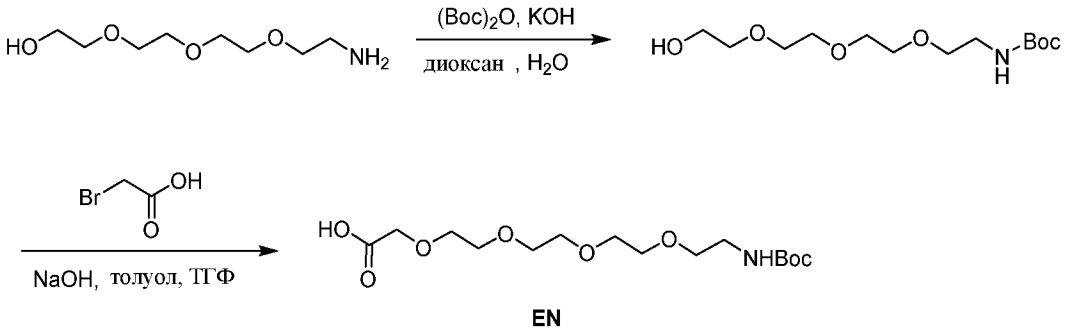
[001780] **(2R)-2-гидрокси-3-[(8R)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропанамид (Промежуточное соединение EM)**



EM

[001781] К смеси трет-бутил-4-[4-[[(8R)-8-[(2R)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (0,09 г, 164 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-14 получения промежуточного соединения DR) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4,0 М, 6,43 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (79,5 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 446,1 $(M+H)^+$.

[001782] **2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-овая кислота (Промежуточное соединение EN)**



EN

[001783] Стадия 1 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)карбамат

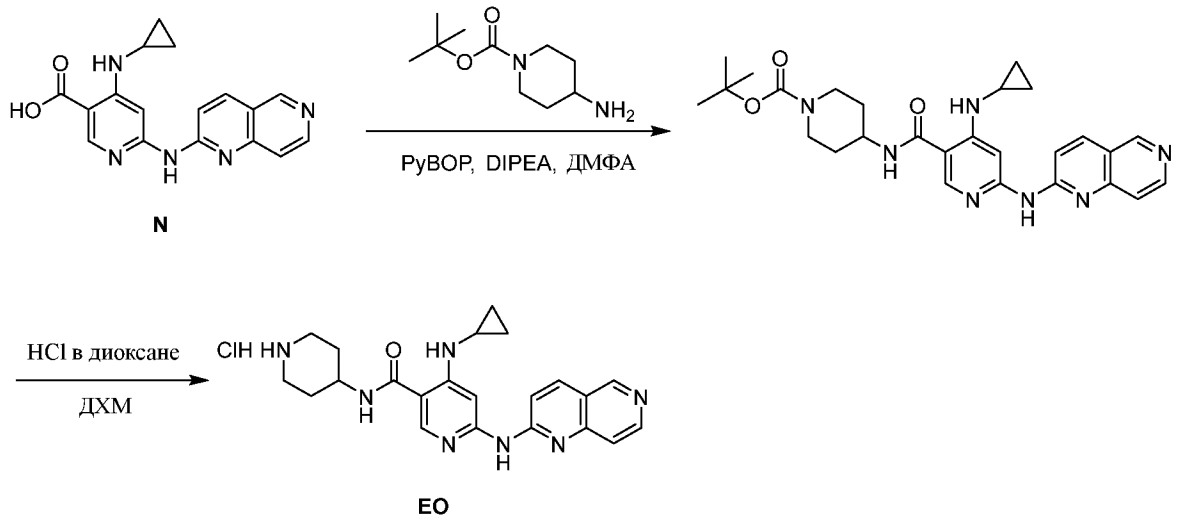
[001784] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этан-1-ола (1,0 г, 5,2 ммоль, № CAS 86770-74-3) и KOH (0,32 г, 5,6 ммоль) в 1,4 диоксане (4 мл) и воде (8 мл) по каплям добавляли Boc-ангидрид (1,24 г, 5,6 ммоль) при 10 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (8% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)карбамат в виде бесцветного масла (1,2 г, 79%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 293,13 $(M+H)^+$.

[001785] Стадия 2 - 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-овая кислота

[001786] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)карбамата (0,38 г, 1,29 ммоль) и 2-бромуксусной кислоты (0,54 г, 3,8 ммоль) в толуоле : ТГФ (1:1, 4 мл) добавляли NaOH (0,31 г, 7,7 ммоль) при 45 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали, добавляли воду (10 мл) и водный слой подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl. Полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 50 мл) и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом

натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-овую кислоту в виде бесцветного масла (0,24 г, 53%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 351,4 $(M+H)^+$.

[001787] **6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(пиперидин-4-ил)никотинамида гидрохлорид (Промежуточное соединение EO)**



N

EO

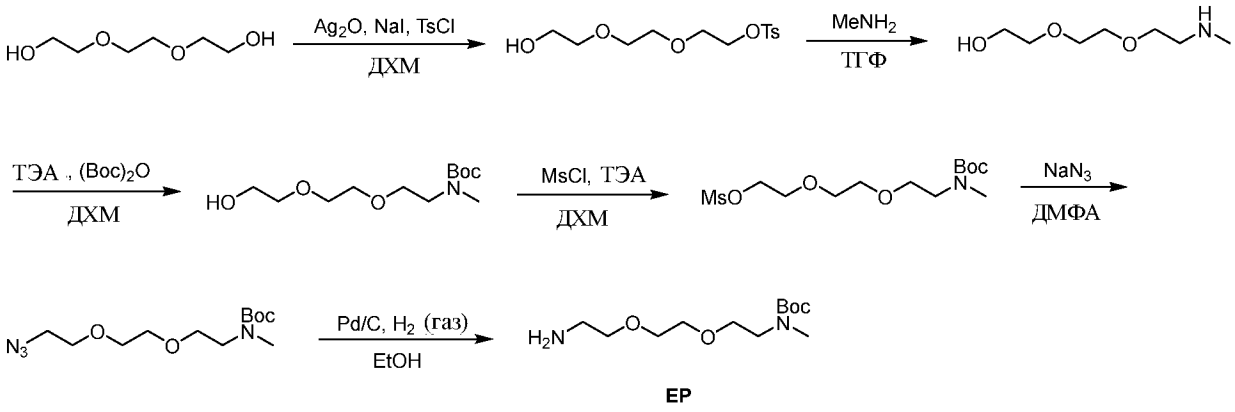
[001788] Стадия 1 - *трет*-бутил-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)пиперидин-1-карбоксилат

[001789] Раствор 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотиновой кислоты (0,5 г, 1,56 ммоль, промежуточное соединение N), *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,32 г, 1,56 ммоль, № CAS 87120-72-7), PyBOP (1,22 г, 2,34 ммоль) и DIPEA (0,4 мл, 2,34 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)пиперидин-1-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (0,6 г, 76%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 504,50 $(M+H)^+$.

[001790] Стадия 2 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(пиперидин-4-ил)никотинамида гидрохлорид

[001791] К раствору *трет*-бутил-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотин амидо)пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,19 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (3 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт растирали с использованием MTBE, в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(пиперидин-4-ил)никотинамида гидрохлорид в виде твердого вещества белого цвета (0,45 г, 85%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 404,40 $(M+H)^+$.

[001792] ***трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение EP)**



EP

[001793] Стадия 1 -2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат

[001794] К перемешиваемому раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-1-ола) (15,0 г, 0,10 ммоль, № CAS 112-27-6), оксида серебра (34,65 г, 34,65 ммоль) и иодида натрия (16,5 г, 1,1 ммоль) в ДХМ (200 мл) порциями добавляли тозилхлорид (19,06 г, 0,10 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при

пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3 % MeOH: ДХМ), в результате чего получали 2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфонат в виде жидкости желтого цвета (18 г, 59%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 305,34 (M+H)$^+$.

[001795] Стадия 2 - 2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этан-1-ол

[001796] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил-4-метилбензолсульфоната (5,0 г, 16,4 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 2М метиламин в ТГФ (34 мл, 66 ммоль) при комнатной температуре, затем реакционную смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 8 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этан-1-ол в виде масла желтого цвета (2,5 г, 93% выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 164,21 (M+H)$^+$.

[001797] Стадия 3 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат

[001798] К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этан-1-ола (2,5 г, 15,3 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли BOC-ангидрид (20 г, 92 ммоль) и ТЭА (4,0 мл, 30,6 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40 % EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (2,2 г, 54%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 264,32 (M+H)$^+$.

[001799] Стадия 4 - 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-илметансульфонат

[001800] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)(метил)карбамата (2,2 г, 8,4 ммоль) и триэтиламина (3,5 г, 25,08

ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли мезилхлорид (1,2 мл, 12,54 ммоль) при 0 °С, затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-илметансульфонат в виде полутвердого вещества желтого цвета (2,8 г, 78%).

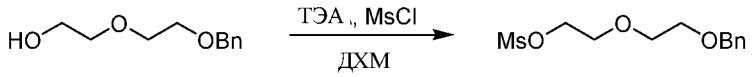
[001801] Стадия 5 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат

[001802] К перемешиваемому раствору 2,2,5-триметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-илметансульфоната (2,8 г, 8,2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли азид натрия (0,8 г, 12,3 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc-гексан), в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (1,6 г, 98%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 355,33 (аддукт M+FA)$^+$.

[001803] Стадия 6 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат

[001804] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамата (1,6 г, 5,6 ммоль) в EtOH (15 мл) в автоклаве добавляли 10 % Pd/C (влажность 50%) (1,6 г) в атмосфере газообразного водорода (давление 5 кг/см^2) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамат в виде бесцветного масла (1 г, 68 % выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 263,32 (M+H)$^+$

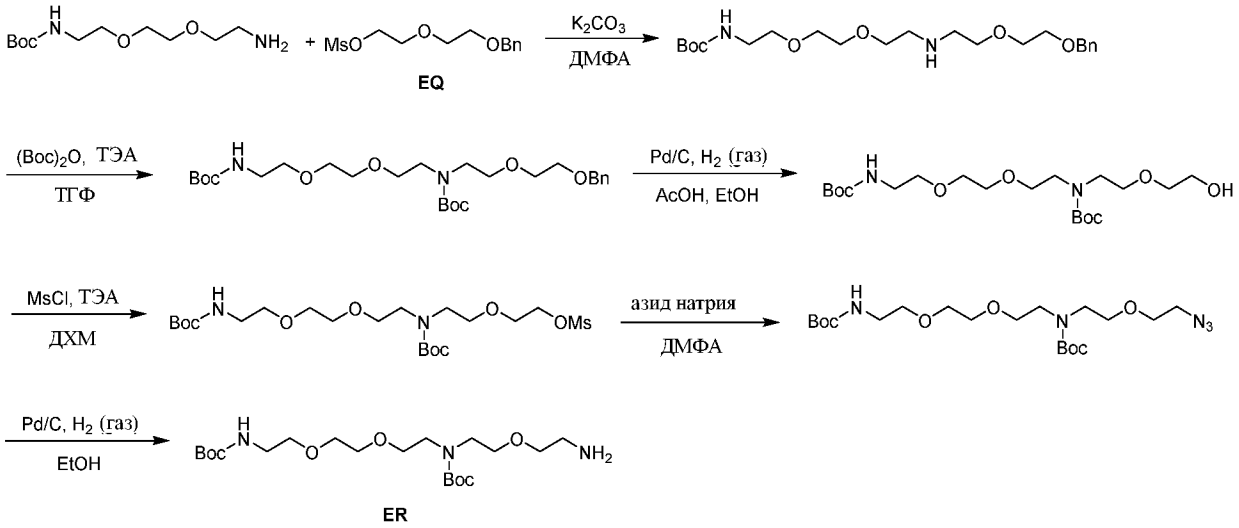
[001805] **2-(2-(бензилокси)этокси)этилметансульфонат (Промежуточное соединение EQ)**



EQ

[001806] К перемешиваемому раствору 2-(2-(бензилокси)этокси)этан-1-ола (0,5 г, 2,5 ммоль, № CAS 2050-25-1) и ТЭА (1,1 мл, 7,6 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,3 мл, 3,8 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(2-(бензилокси)этокси)этилметансульфонат в виде бесцветного масла (0,45 г, 64%).

[001807] ***трет*-бутил-(2-(2-аминоэтокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамат (Промежуточное соединение ER)**



[001808] Стадия 1 - *трет*-бутил(1-фенил-2,5,11,14-тетраокса-8-азагексадекан-16-ил)карбамат

[001809] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)карбамата (3,0 г, 12,1 ммоль. CAS # 153086-78-3, Поставщик: Chem-Impex) и 2-(2-(бензилокси)этокси)этилметансульфоната (5,0 г, 18,2 ммоль, промежуточное соединение EQ) в ДМФА (45 мл) добавляли K_2CO_3 (5 г, 36,2 ммоль) при

комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 х 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% МеОН-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил(1-фенил-2,5,11,14-тетраокса-8-азагексадекан-16-ил)карбамат в виде масла желтого цвета (2,4 г, 47%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 426,55 $(M+H)^+$.

[001810] Стадия 2 - *трет*-бутил-(2-(2-(бензилокси)этокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамат

[001811] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(1-фенил-2,5,11,14-тетраокса-8-азагексадекан-16-ил)карбамата (2,4 г, 5,6 ммоль) и ТЭА (1,6 мл, 11,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли Boc-ангидрид (1,47 г, 6,7 ммоль) при 0°С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 х 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(бензилокси)этокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамат в виде бесцветного масла (2,9 г, 98%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 526,67 $(M+H)^+$.

[001812] Стадия 3 - *трет*-бутил-(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)(2-(2-гидроксиэтокси)этил)карбамат

[001813] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2-(2-(бензилокси)этокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамата (3,2 г, 6,1 ммоль) в этаноле (60 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл) в автоклаве добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (3,2 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 2 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную

смесь фильтровали через слой целита и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)(2-(2-гидроксиэтокси)этил)карбамат в виде масла желтого цвета (2,4 г, 81 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 436,55 $(M+H)^+$.

[001814] Стадия 4 - 14-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,17-тетраокса-5,14-диазанонадекан-19-илметансульфонат

[001815] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)(2-(2-гидроксиэтокси)этил)карбамата (2,2 г, 5,0 ммоль) и ТЭА (2,1 мл, 15,1 ммоль) в дихлорметане (50 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,6 мл, 7,7 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 14-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,17-тетраокса-5,14-диазанонадекан-19-илметансульфонат в виде масла коричневого цвета (2,5 г, 96%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 514,63 $(M+H)^+$.

[001816] Стадия 5 - *трет*-бутил-(2-(2-азидоэтокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамат

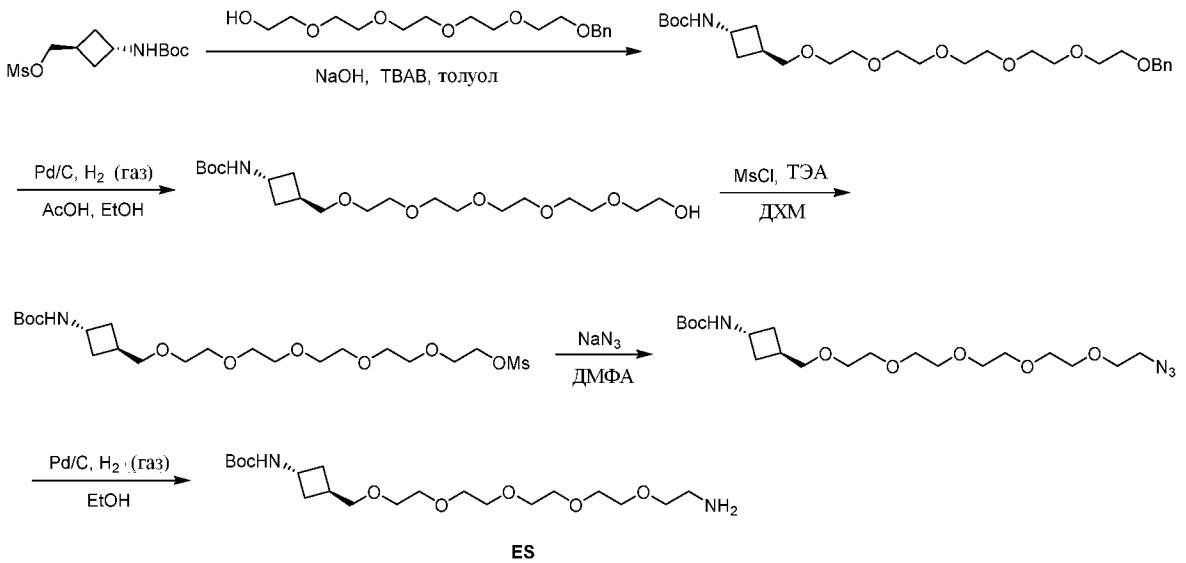
[001817] К перемешиваемому раствору 14-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,17-тетраокса-5,14-диазанонадекан-19-илметансульфоната (2,5 г, 4,8 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли азид натрия (0,48 г, 7,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1% MeOH-ДХМ),

в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-азидоэтокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамат в виде жидкости желтого цвета (2 г, 89%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 461,56 $(M+H)^+$.

[001818] Стадия 6 - *трет*-бутил-(2-(2-аминоэтокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамат

[001819] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2-(2-азидоэтокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамата (1,8 г, 3,9 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (1,8 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 2 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-аминоэтокси)этил)(2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)карбамат в виде бесцветного масла (1,4 г, 82 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 435,56 $(M+H)^+$.

[001820] ***Трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-амино-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамат (Промежуточное соединение ES)**



ES

[001821] Стадия 1 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(18-фенил-2,5,8,11,14,17-

гексаоксаоктадецил)циклобутил)карбамат

[001822] К перемешиваемому раствору ((1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метилметансульфоната (2,9 г, 10,4 ммоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения H) и 1-фенил-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ола (6,8 г, 20,78 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения X) в толуоле (30 мл) и 8 н. растворе NaOH (30 мл) добавляли TBAB (500 мг, 2,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(18-фенил-2,5,8,11,14,17-гексаоксаоктадецил)циклобутил)карбамат в виде бесцветного масла (2,4 г, 46%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 511,66 $(M+H_2O)^+$.

[001823] Стадия 2 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-гидрокси-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамат

[001824] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1r,3r)-3-(18-фенил-2,5,8,11,14,17-гексаоксаоктадецил)циклобутил)карбамата (3,15 г, 6,16 ммоль) в этаноле (40 мл) и уксусной кислоте (0,3 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (3,15 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 2 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-гидрокси-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамат в виде масла коричневого цвета (2,1 г, 81 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 421,53 $(M+H)^+$.

[001825] Стадия 3 - 1-((1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)-

2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-илметансульфонат

[001826] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-гидрокси-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамата (2,1 г, 5,0 ммоль) и ТЭА (2,1 мл, 15,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) по каплям добавляли мезилхлорид (0,58 мл, 7,5 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали 1-((1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-илметансульфонат в виде масла коричневого цвета (2,3 г, 92%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 499,62 $(M+H)^+$.

[001827] Стадия 4 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-азидо-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамат

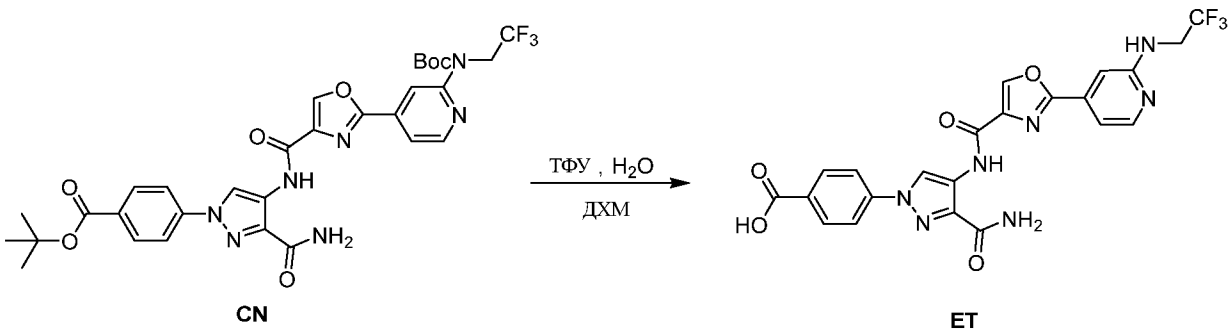
[001828] К перемешиваемому раствору 1-((1R,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-илметансульфоната (2,0 г, 4,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли азид натрия (390 мг, 6,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь затем нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-азидо-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамат в виде бесцветной жидкости (1,75 г, 98%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 446,55 $(M+H)^+$.

[001829] Стадия 5 - *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-амино-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамат

[001830] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3R)-3-(16-азидо-2,5,8,11,14-

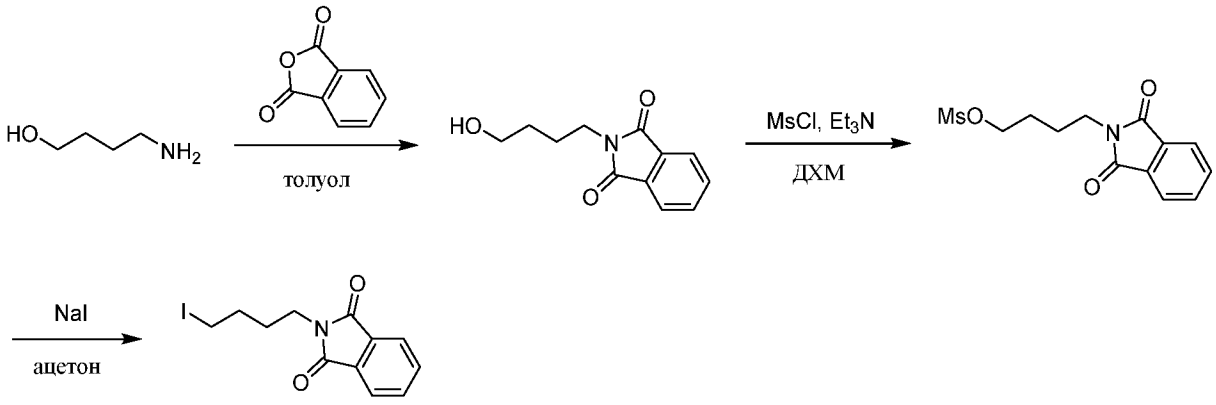
пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамата (1,8 г, 4,0 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (1,8 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 2 кг/см^2) в автоклаве при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-((1r,3r)-3-(16-амино-2,5,8,11,14-пентаоксагексадецил)циклобутил)карбамат в виде масла коричневого цвета (1,41 г, 83 %). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 420,55 (M+H)$^+$

[001831] **4-(3-карбамоил-4-(2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1*H*-пиразол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение ET)**



[001832] Получали 5:4:1 смесь ДХМ:ТФУ:H_2O путем объединения ДХМ (5,6 мл), трифторуксусной кислоты (4,5 мл) и воды (1,1 мл). К этому раствору добавляли промежуточного соединения CN (870 мг, 1,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. После завершения растворитель удаляли и остаток помещали под высокий вакуум, в результате чего получали 1,07 г (количественный выход) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 516,1 (M+H)$^+$.

[001833] **2-(4-иодбутил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение EU)**



EU

[001834] Стадия 1 -2-(4-гидроксибутил)изоиндолин-1,3-дион

[001835] К суспензии 4-аминобутан-1-ол (5,05 г, 48,95 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли фталевый ангидрид (7,25 г, 48,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в аппарате Дина-Старка при 110 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали 1 н. водным раствором HCl. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент 25-75% этилацетата в гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,62 г, 76%) в виде бесцветного масла.

[001836] Стадия 2 - 4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутилметансульфонат

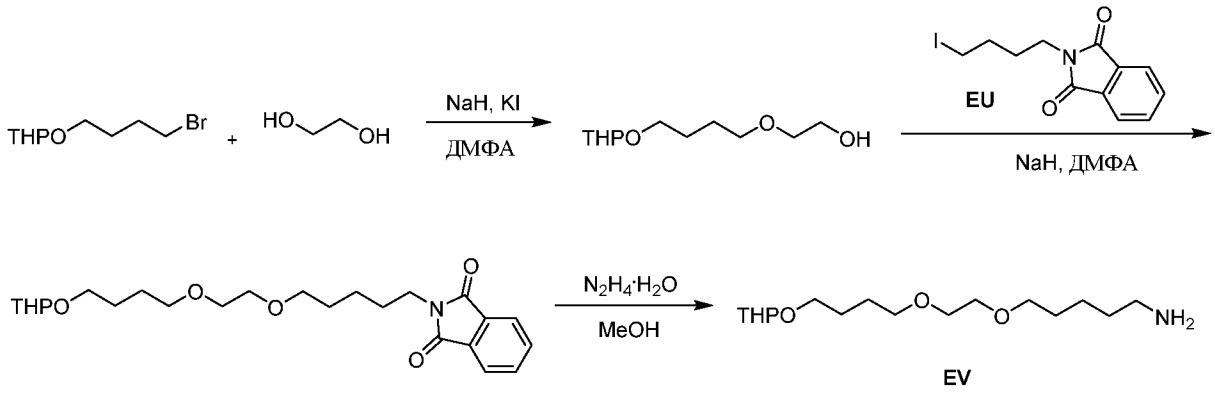
[001837] 2-(4-гидроксибутил)изоиндолин-1,3-дион (7,6 г, 32,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли триэтиламин (5,9 мл, 42,4 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,77 мл, 35,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и распределяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 раза), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,9 г, 97%) в виде порошка грязно-белого цвета.

[001838] Стадия 3 -2-(4-иодбутил)изоиндолин-1,3-дион

[001839] 4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутилметансульфонат (9,90 г, 31,82 ммоль) растворяли в ацетоне (200 мл). Затем добавляли иодид натрия (14,4 г, 95,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 58 °C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь

концентрировали под вакуумом, затем остаток разбавляли водой и водный слой подвергали экстракции этилацетатом (3 раза). Объединенный органический слой промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Указанное в заголовке соединения выделяли в виде порошка желтого цвета (10,22 г, 93%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 344,0 $(M+H)^+$.

[001840] **5-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этокси)пентан-1-амин (Промежуточное соединение EV)**



[001841] Стадия 1 -2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этан-1-ол

[001842] К суспензии NaH (2,9 г, 73,42 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в сухом ДМФА (150 мл) по каплям добавляли этиленгликоль (17,2 мл, 306 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре перед добавлением иодида калия (10,15 г, 61,19 ммоль) и 2-(4-бромбутокси)тетрагидро-2H-пиран (15,37 г, 61,19 ммоль, № CAS 31608-22-7). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Водный слой подвергали экстракции этилацетатом (3 раза). Объединенный органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 20-100% этилацетата в гексанах). Указанное в заголовке соединения выделяли в виде порошка желтого цвета (4,33 г, 30% выход).

[001843] Стадия 2 - 2-(5-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этокси)пентил)изоиндолин-1,3-дион

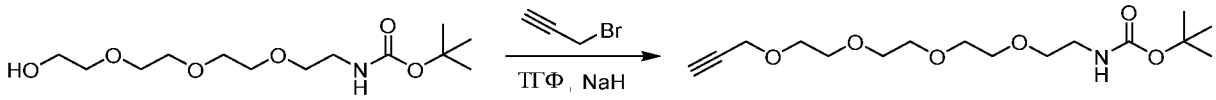
[001844] 2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этан-1-ол (2,2 г, 9,5 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (40 мл). Затем осторожно добавляли NaH (0,41 г, 10,4 ммоль,

60% дисперсия в минеральном масле). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре добавляли 2-(4-иодбутил)изоиндолин-1,3-дион (3,9 г, 11,3 ммоль, промежуточное соединение EU) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и водный слой подвергали экстракции этилацетатом (3 раза). Объединенный органический слой промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% этилацетата в гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (956 мг, 22% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 449,2 $(M+H)^+$.

[001845] Стадия 3 - 5-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этокси)пентан-1-амин

[001846] 2-(5-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этокси)пентил)изоиндолин-1,3-дион (200 мг, 0,44 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли гидразина гидрат (64 мкл, 1,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали в диэтиловом эфире, и осадок белого цвета отфильтровывали. Фильтрат затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (120 мг, 87% выход).

[001847] ***Трет*-бутил(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)карбамат (Промежуточное соединение EW)**

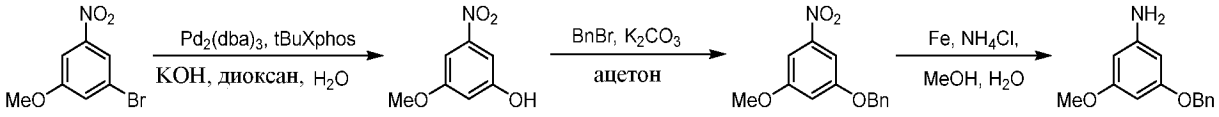


EW

[001848] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)карбамата (10,0 г, 34,1 ммоль, Стадия 1 промежуточного соединения EN) в безводном ТГФ (250 мл) добавляли одной порцией гидрид натрия (1,63 г, 40,94 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и после этого указанную смесь охлаждали до 0 °C. К реакционной смеси по каплям добавляли 80% раствор 3-бромпроп-1-ина в толуоле (5,7 мл, 51,2 ммоль) при 0°C в течение 10 мин.

Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и после этого указанную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили небольшой аликвотой метанола (1,6 мл) и концентрировали на роторном испарителе. Полученный неочищенный материал суспендировали в ДХМ (100 мл) и промывали водой (2 x 30 мл) и солевым раствором (50 мл). Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,25 г, 55%) в виде вязкой жидкости светло-желтого цвета.

[001849] **3-Бензилокси-5-метокси-анилин (Промежуточное соединение EX)**



EX

[001850] Стадия 1 - 3-Метокси-5-нитро-фенол

[001851] Смесь KOH (11,6 г, 206 ммоль) и 1-бром-3-метокси-5-нитро-бензола (12,0 г, 51,7 ммоль) в смешанном растворителе диоксана (80 мл) и H_2O (80 мл) дегазировали в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси добавляли $Pd_2(dba)_3$ (473 мг, 517 мкмоль) и tBuXphos (439 мг, 1,03 ммоль). Полученную реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 0,5 часа, и затем реакционную смесь нагревали при 100° C в течение 12 часов в атмосфере азота. После завершения смесь охлаждали, затем подкисляли с помощью 5 M HCl до тех пор, пока pH не становился равен 1,0 и подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 X 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,60 г, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 6,75 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H).

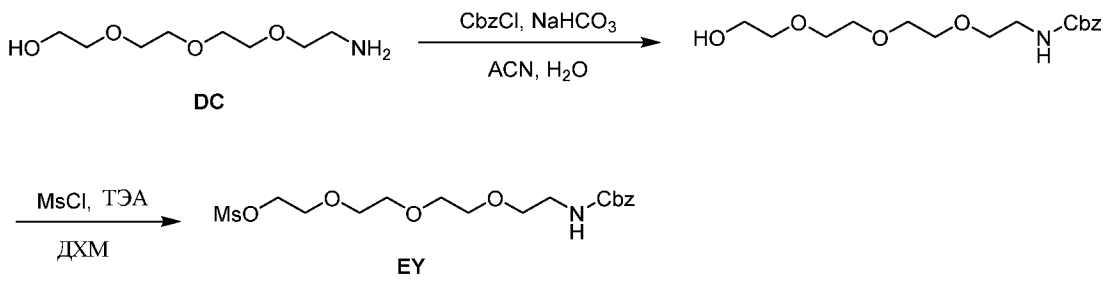
[001852] Стадия 2 -1-Бензилокси-3-метокси-5-нитро-бензол

[001853] К смеси 3-метокси-5-нитро-фенола (4,00 г, 23,6 ммоль) в ацетоне (150 мл) добавляли K_2CO_3 (8,17 г, 59,1 ммоль) и BnBr (6,07 г, 35,4 ммоль, 4,21 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с удалением ацетона. Остаток промывали водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 8:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,00 г, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,52 - 7,34 (m, 7H), 6,84 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

[001854] Стадия 3 - 3-Бензилокси-5-метокси-анилин

[001855] К раствору 1-бензилокси-3-метокси-5-нитро-бензола (2,00 г, 7,71 ммоль) в MeOH (45 мл) и H_2O (10 мл) добавляли Fe (4,31 г, 77,1 ммоль), затем NH_4Cl (4,12 г, 77,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 14 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с удалением MeOH. Остаток промывали водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,14 г, 64% выход) в виде черно-коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 - 7,28 (m, 5H), 6,04 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,98 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,92 (t, *J* = 2,0. Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 230,1 $(M+H)^+$.

[001856] **2-[2-[2-[2-(Бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение EY)**



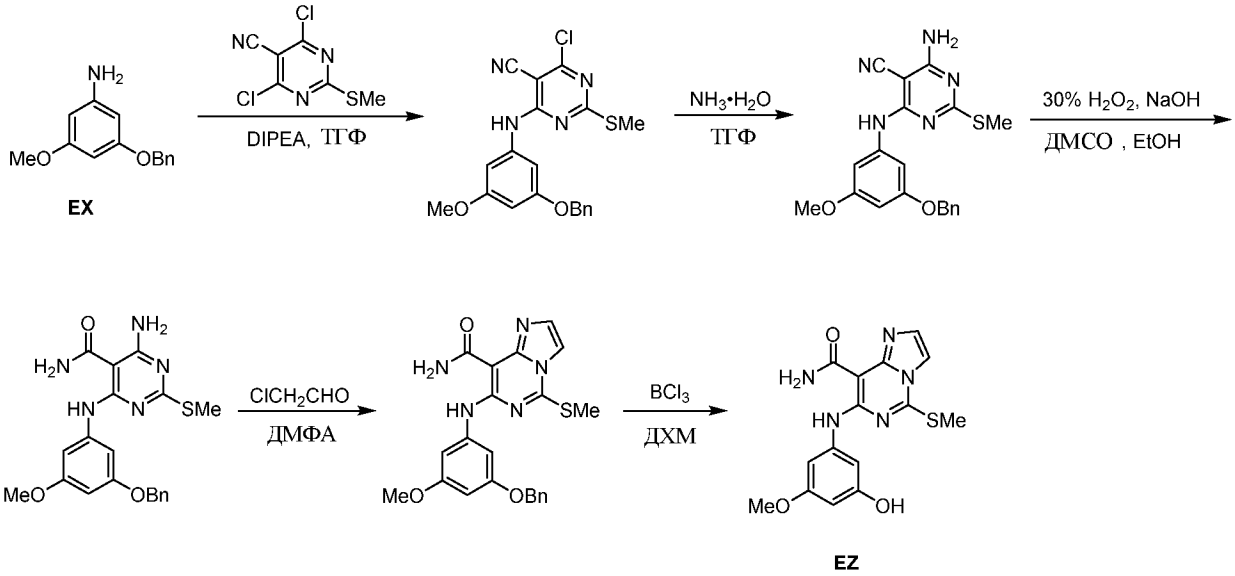
[001857] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат

[001858] К раствору 2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этанола (6,00 г, 31,0 ммоль, промежуточное соединение DC) в ACN (50 мл) и H_2O (50 мл) добавляли CbzCl (6,36 г, 37,2 ммоль) и $NaHCO_3$ (7,83 г, 93,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,20 г, 90% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 350,0 $(M+Na)^+$.

[001859] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-(Бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат

[001860] К смеси бензил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (1,00 г, 3,05 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли ТЭА (617 мг, 0,85 мл, 6,10 ммоль) и MsCl (524 мг, 0,354 мл, 4,57 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в 5 мл воды и подкисляли с помощью лимонной кислоты до тех пор, пока pH не становился равен 5-6. Смесь подвергали экстракции дихлорметаном (2 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 88% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 406,0 $(M+H)^+$.

[001861] **7-((3-Гидрокси-5-метоксифенил)амино)-5-(метилтио)имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид (Промежуточное соединение EZ)**



[001862] Стадия 1 - 4-(3-Бензилокси-5-метокси-анилино)-6-хлор-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрил

[001863] К смеси 3-бензилокси-5-метокси-анилина (6,90 г, 30,1 ммоль, промежуточное соединение EX) и 4,6-дихлор-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрила (6,62 г, 30,1 ммоль, № CAS 33097-13-1) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли DIPEA (5,83 г, 45,1 ммоль, 7,88 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ. Остаток промывали водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,00 г, 72% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,51 - 7,29 (m, 5H), 6,93 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,85 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,45 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 412,9 $(M+H)^+$.

[001864] Стадия 2 - 4-Амино-6-(3-бензилокси-5-метокси-анилино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрил

[001865] К раствору 4-(3-бензилокси-5-метокси-анилино)-6-хлор-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбонитрила (10,2 г, 24,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NH_3•H_2O (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов. После

завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с ДХМ (100 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре собирали, в результате чего получали твердое вещество белого цвета. Затем полученное твердое вещество белого цвета растирали с ацетоном (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,79 г, 80% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 394,0 $(M+H)^+$.

[001866] Стадия 3 - 4-Амино-6-(3-бензилокси-5-метокси-анилино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбоксамид

[001867] К смеси 4-амино-6-(3-бензилокси-5-метокси-анилино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбонитрила (7,79 г, 19,8 ммоль) в ДМСО (80 мл) и EtOH (80 мл) по каплям добавляли NaOH (5 М, 19,8 мл) и H_2O_2 (11,2 г, 99,0 ммоль, 9,51 мл, 30% раствор). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили путем медленного добавления насыщенного раствора $Na_2S_2O_3$ (50 мл) при перемешивании. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением EtOH. Остаток вливали в 100 мл воды и подкисляли с помощью 1М HCl до тех пор, пока pH не становился равен 7. Смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 6,91 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,25 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 412,0 $(M+H)^+$.

[001868] Стадия 4 - 7-(3-Бензилокси-5-метокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

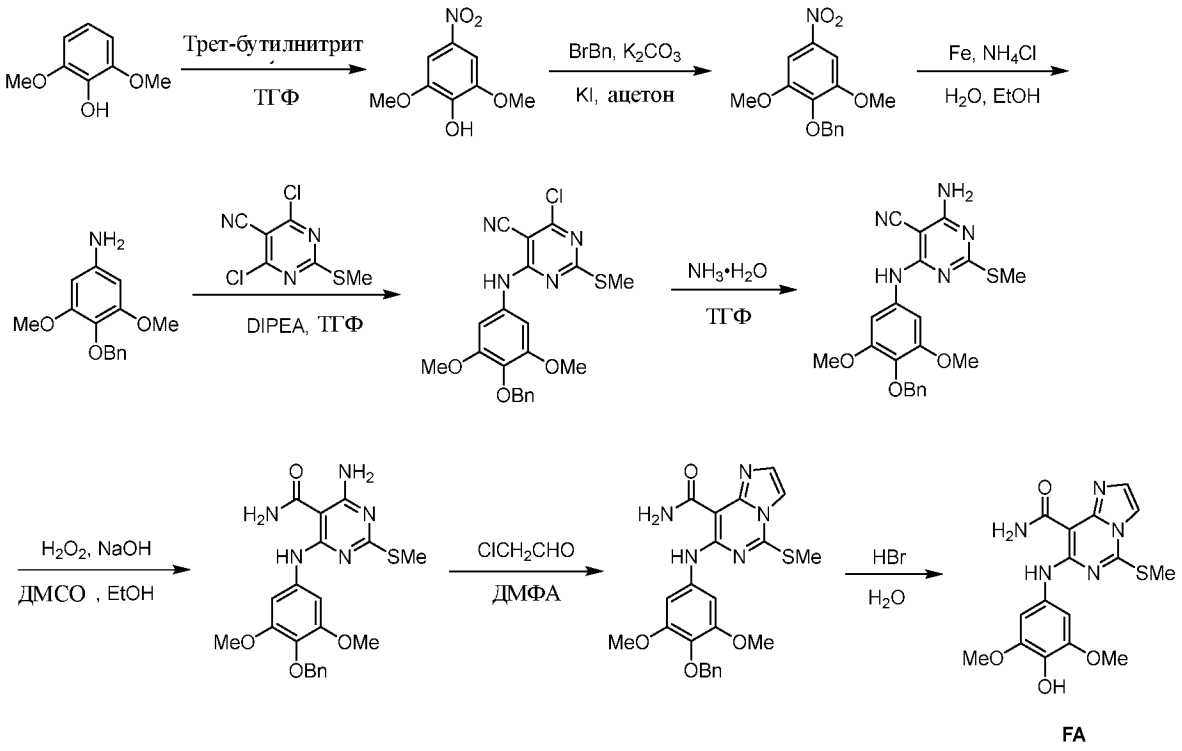
[001869] К смеси 4-амино-6-(3-бензилокси-5-метокси-анилино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбоксамида (8,00 г, 19,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли раствор 2-хлорацетальдегида (11,4 г, 58,3 ммоль, 9,39 мл, 40% раствор в воде). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 8 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ДМФА. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 80:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,30 г, 27% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,04 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 7H), 6,94 - 6,92 (m, 1H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 6,34 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 436,0 $(M+H)^+$.

[001870] Стадия 5 - 7-((3-Гидрокси-5-метоксифенил)амино)-5-(метилтио)имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

[001871] К раствору 7-(3-бензилокси-5-метокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамида (2,30 г, 5,28 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли раствор BCl_3 в ДХМ (1 М, 42,2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,42 г, 70% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

[001872] **7-(4-Гидрокси-3,5-диметокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8 -карбоксамид (Промежуточное соединение FA)**



[001873] СТАДИЯ 1 - 2,6-ДИМЕТОКСИ-4-НИТРО-ФЕНОЛ

[001874] К раствору 2,6-диметоксифенола (5,00 г, 32,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли трет-бутилнитрит (10,0 г, 97,3 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,73 г, 58% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,91 (s, 6H).

[001875] Стадия 2 - 2-Бензилокси-1,3-диметокси-5-нитро-бензол

[001876] К раствору 2,6-диметокси-4-нитро-фенола (8,00 г, 40,2 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли K_2CO_3 (11,1 г, 80,3 ммоль) и KI (667 мг, 4,02 ммоль) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси по каплям добавляли бромметилбензол (10,3 г, 60,3 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ацетона. Остаток разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,62 г, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 2H), 7,45 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 3,91 (s, 6H).

[001877] Стадия 3 - 4-Бензилокси-3,5-диметокси-анилин

[001878] К раствору 2-бензилокси-1,3-диметокси-5-нитро-бензола (8,62 г, 29,8 ммоль) в смешанном растворителе H_2O (50 мл) и EtOH (170 мл) добавляли Fe (16,6 г, 298 ммоль) затем NH_4Cl (15,9 г, 298 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 75 °C в атмосфере азота в течение 1,5 часов. После завершения смесь разбавляли MeOH (150 мл), фильтровали через слой целита и промывали с использованием MeOH (80 мл). Фильтрат концентрировали, и остаток промывали H_2O (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 150 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,27 г, 94% выход) в виде масла черно-коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 260,0 $(M+H)^+$.

[001879] Стадия 4 - 4-(4-Бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-6-хлор-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрил

[001880] К раствору 4,6-дихлор-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрила (6,17 г, 28,0 ммоль) и 4-бензилокси-3,5-диметокси-анилина (7,27 г, 28,0 ммоль) в ТГФ (150 мл) по каплям добавляли DIPEA (5,44 г, 42,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и фильтровали. Затем остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,49 г, 76% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 464,9 $(M+Na)^+$.

[001881] Стадия 5 - 4-Амино-6-(4-бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрил

[001882] К смеси 4-(4-бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-6-хлор-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрила (4,49 г, 10,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (7,11 г, 203 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 17 часов в автоклаве. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,74 г, 87% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,85 (s, 6H), 2,50 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 424,0 $(M+H)^+$.

[001883] Стадия 6 - 4-Амино-6-(4-бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбоксамид

[001884] К раствору 4-амино-6-(4-бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбонитрила (5,60 г, 13,2 ммоль) в ДМСО (30 мл) и EtOH (30 мл) при 0 °C добавляли H_2O_2 (7,50 г, 66,1 ммоль, 30% раствор) и NaOH (5 М, 13,2 мл, 20% раствор). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3

часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_3. Затем смесь фильтровали через слой целита. После этого остаток на фильтре промывали H_2O (3 X 50 мл) и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,70 г, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,82 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,46 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 2,45 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 442,1 (M+H)$^+$.

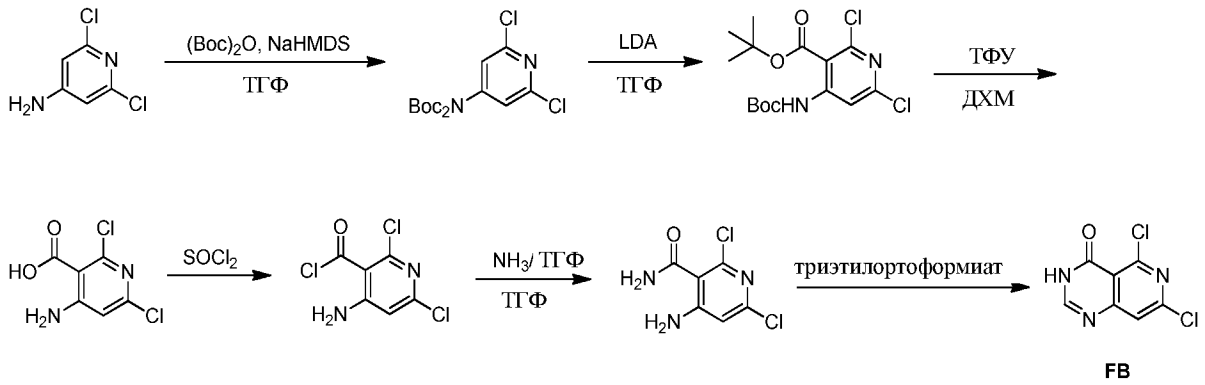
[001885] Стадия 7 - 7-(4-Бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

[001886] Смесь 4-амино-6-(4-бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-2-метилсульфанил-пиримидин-5-карбоксамида (5,00 г, 11,3 ммоль) и 2-хлорацетальдегида (3,33 г, 17,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревали при 60 °C в течение 6 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,07 г, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,88 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 5H), 6,70 (s, 2H), 5,64 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,64 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 466,0 (M+H)$^+$.

[001887] Стадия 8 - 7-(4-Гидрокси-3,5-диметокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8 -карбоксамид

[001888] К 7-(4-бензилокси-3,5-диметокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамиду (1,55 г, 3,33 ммоль) добавляли HBr (22,4 г, 15 мл, 110 ммоль, 40 % раствор). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 3 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали со смесью дихлорметан: метанол = 10:1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 376,0 (M+H)$^+$.

[001889] **5,7-Дихлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он (Промежуточное соединение FB)**



FB

[001890] Стадия 1 - Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(2,6-дихлор-4-пиридил)карбамат

[001891] Раствор 2,6-дихлорпиридин-4-амина (28,0 г, 172 ммоль, № CAS 2587-02-2) в ТГФ (400 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0 °C с использованием бани с ледяной водой. К этой смеси добавляли раствор NaHMDS (1 M, 412 мл) в ТГФ. После этого реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, добавляли раствор $(Boc)_2O$ (82,5 г, 378 ммоль, 86,8 мл) в ТГФ (1,2 л) и баню на ледяной воде затем удаляли. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (1000 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (42,0 г, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,53 (s, 9H).

[001892] Стадия 2 - Трет-бутил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2,6-дихлор-пиридин-3-карбоксилат

[001893] К раствору LDA (2 M, 169 мл) добавляли раствор трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-*N*-(2,6-дихлор-4-пиридил)карбамата (35,0 г, 96,4 ммоль) в ТГФ (600 мл) в атмосфере азота при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH4Cl, и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с

помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 200:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (35,0 г, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,54 (s, 9H).

[001894] Стадия 3 - 4-Амино-2,6-дихлор-пиридин-3-карбоновая кислота

[001895] К раствору трет-бутил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-2,6-дихлор-пиридин-3-карбоксилата (35 г, 96,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (139 г, 1,22 моль, 90 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (31,0 г, 82% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 206,9 $(M+H)^+$.

[001896] Стадия 4 - 4-амино-2,6–дихлор-пиридин-3-карбонилхлорид

[001897] Раствор 4-амино-2,6-дихлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (26,0 г, 81,0 ммоль, ТФУ) и $SOCl_2$ (164 г, 1,38 моль, 100 мл) нагревали при 80 °C в течение 15 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом и указанное в заголовке соединения непосредственно применяли на следующей стадии. ЖХМС $(M+1)^+$: 221,0

[001898] Стадия 5 - 4-Амино-2,6-дихлор-пиридин-3-карбоксамид

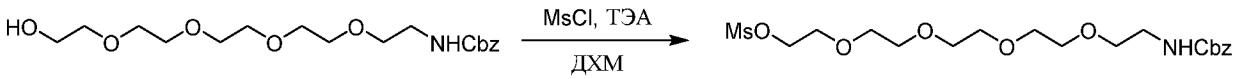
[001899] К раствору NH_3/ТГФ (7 М, 50,1 мл) добавляли раствор 4-амино-2,6–дихлор-пиридин-3-карбонилхлорида (5,30 г, 15,6 ммоль, соль ТФУ) в ТГФ (100 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 50:1 до 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 58% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,59 (s, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 205,9 $(M+H)^+$.

[001900] Стадия 6 - 5,7-Дихлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4(3H)-он

[001901] Смесь 4-амино-2,6-дихлор-пиридин-3-карбоксамида (3,00 г, 14,6 ммоль) и триэтилортоформиата (53,4 г, 360 ммоль, 60 мл) нагревали до 150 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток растирали с использованием ПЭ/ЭА = 1:1 (5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,0 г, 64% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H).

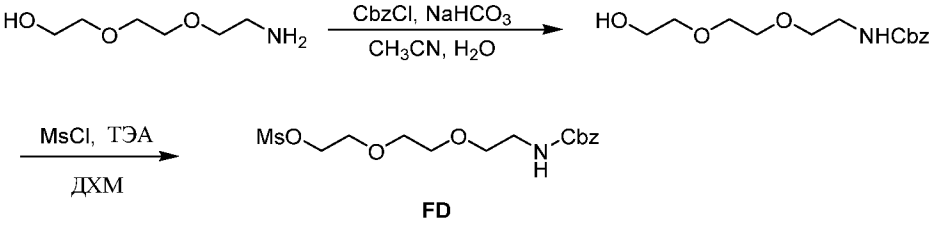
[001902] **2-[2-[2-[2-[2-(Бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]-этокси]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение FC)**



AJ FC

[001903] К раствору бензил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (500 мг, 1,35 ммоль, промежуточное соединение AJ) в дихлорметане (6 мл) добавляли триэтиламин (273 мг, 2,70 ммоль, 374 мкл) и MsCl (185 мг, 1,62 ммоль, 125 мкл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Затем объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 98% выход) в виде масла желтоватого цвета.

[001904] **3-Оксо-1-фенил-2,7,10-триокса-4-азадодекан-12-илметансульфонат (Промежуточное соединение FD)**



FD

[001905] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамат

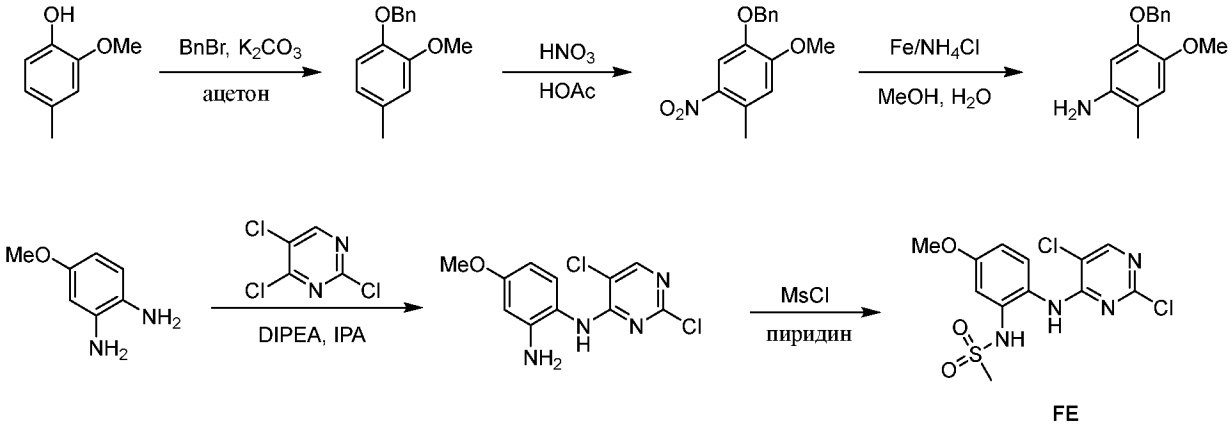
[001906] К раствору 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этанола (3,50 г, 23,5 ммоль, № CAS 6338-55-2) в CH_3CN (30 мл) и H_2O (30 мл) добавляли CbzCl (4,80 г, 28,1 ммоль) и $NaHCO_3$ (5,91 г, 70,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1 до 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 75% выход) в виде

бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,29 (m, 5H), 5,47 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 8H), 3,43 - 3,37 (m, 2H).

[001907] Стадия 2 - 3-Оксо-1-фенил-2,7,10-триокса-4-азадодекан-12-илметансульфонат

[001908] К раствору бензил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (2,00 г, 7,06 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЭА (2,14 г, 21,2 ммоль, 2,94 мл) и MsCl (1,05 г, 9,18 ммоль, 710 мкл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором лимонной кислоты (5 мл), и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,4 г, 94% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,24 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 3,6, 5,2 Гц, 2H), 3,67 - 3,64 (m, 2H), 3,64 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 3,40 (q, J = 5,2 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H).

[001909] **N-[2-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамид (Промежуточное соединение FE)**



[001910] Стадия 1 - 1-Бензилокси-2-метокси-4-метилбензол

[001911] К смеси 2-метокси-4-метил-фенола (25,0 г, 180 ммоль) в ацетоне (460 мл) добавляли K_2CO_3 (62,5 г, 452 ммоль) и BnBr (46,4 г, 271 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 часов. После завершения

реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с удалением ацетона. Остаток разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 г, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 3H), 6,83 - 6,73 (m, 2H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

[001912] Стадия 2 -1-Бензилокси-2-метокси-4-метил-5-нитро-бензол

[001913] Перемешиваемую смесь 1-бензилокси-2-метокси-4-метилбензола (17,5 г, 76,6 ммоль) в HOAc (60 мл) охлаждали до 4-6°C и по каплям добавляли смесь концентрированного HNO_3 (49,0 г, 778 ммоль) в HOAc (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 4-6 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь вливали в 100 мл смеси лед-H_2O. Смесь фильтровали и выпавшее в осадок твердое вещество промывали водой. Твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 г, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,73 (s, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

[001914] Стадия 3 - 5-Бензилокси-4-метокси-2-метил-анилин

[001915] К смеси 1-бензилокси-2-метокси-4-метил-5-нитро-бензола (10,0 г, 36,5 ммоль) в MeOH (100 мл) и H_2O (60 мл) добавляли Fe (26,5 г, 475 ммоль) и NH_4Cl (25,4 г, 475 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с удалением MeOH. Остаток разбавляли водой (50 мл) и нейтрализовали с помощью насыщенного $NaHCO_3$ (20 мл) до тех пор, пока pH не становился равен 8-9. Остаток разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,60 г, 17% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 244,1 $(M+H)^+$.

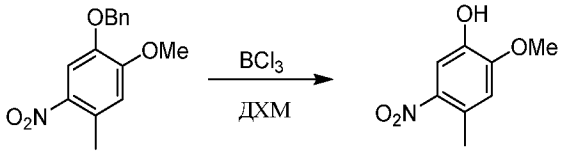
[001916] Стадия 4 - N1-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-метокси-бензол-1,2-диамин

[001917] Смесь 4-метоксибензол-1,2-диамина (25,0 г, 180 ммоль) и DIPEA (28,0 г, 217 ммоль) в IPA (150 мл) перемешивали при 0°C. Затем по каплям добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (33,1 г, 180 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением IPA. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (44,0 г, 85% выход) в виде твердого вещества бледного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 284,9 $(M+H)^+$.

[001918] Стадия 5 - N-[2-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамид

[001919] К смеси N1-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-метокси-бензол-1,2-диамина (8,00 г, 28,0 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли MsCl (3,54 г, 30,8 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,00 г, 68% выход) в виде твердого вещества бледного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 362,9 $(M+H)^+$.

[001920] **2-Метокси-4-метил-5-нитро-фенол (Промежуточное соединение FF)**

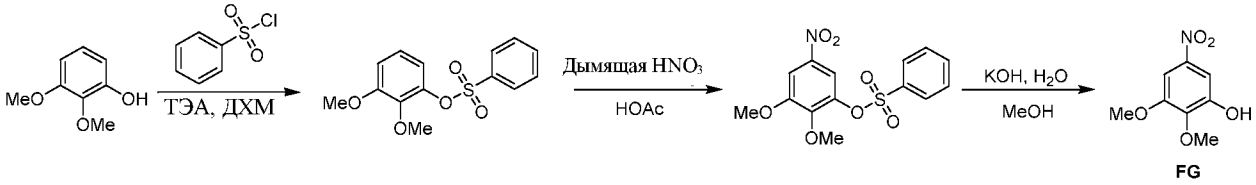


FF

[001921] К смеси 1-бензилокси-2-метокси-4-метил-5-нитро-бензола (5,00 г, 18,3 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения FE) в ДХМ (60 мл) добавляли BCl_3·ДХМ (1,0 М, 91 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (150 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 100 мл).

Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,80 г, 83% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 184,1 $(M+H)^+$.

[001922] **2,3-диметокси-5-нитрофенол (Промежуточное соединение FG)**



FG

[001923] Стадия 1 - 2,3-диметоксифенилбензолсульфонат

[001924] К раствору 2,3-диметоксифенола (10,0 г, 64,8 ммоль, 8,47 мл) в дихлорметане (200 мл) добавляли триэтиламин (13,1 г, 129 ммоль, 17,9 мл) при 0 °C. Затем по каплям добавляли бензолсульфонилхлорид (13,7 г, 77,8 ммоль, 9,96 мл) в течение 1 часа при 0 °C. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (700 мл) и затем подвергали экстракции с использованием дихлорметана (4 X 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (17,0 г, 89% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

[001925] Стадия 2 - 2,3-диметокси-5-нитрофенилбензолсульфонат

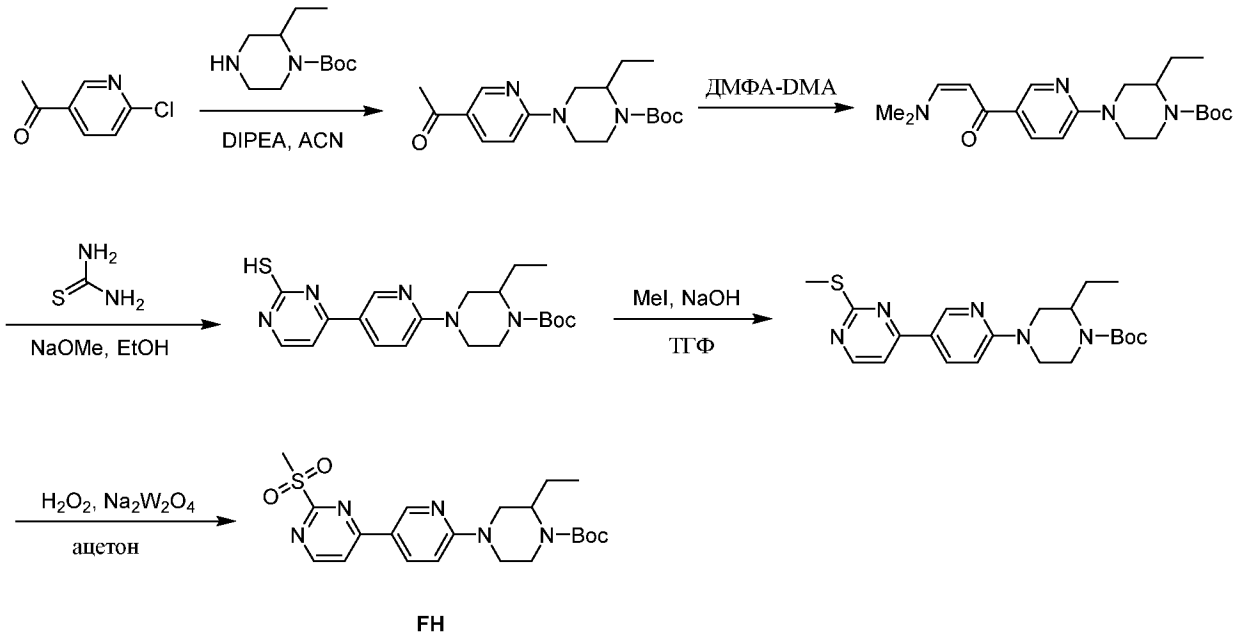
[001926] К раствору (2,3-диметоксифенил)бензолсульфоната (17,0 г, 57,7 ммоль) в уксусной кислоте (340 мл) по каплям добавляли нитрозоафиллиновую кислоту (17,0 г, 57,7 ммоль, 61,2 мл) в течение 1 часа при 0°C. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой 50 мл и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в

результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 50:1 до 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (17,0 г, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

[001927] Стадия 3 - 2,3-диметокси-5-нитрофенол

[001928] К раствору (2,3-диметокси-5-нитро-фенил)бензолсульфоната (2,80 г, 8,25 ммоль) в метаноле (28,2 мл) добавляли 20% раствор гидроксида калия (16,89 мл). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением метанола. Остаток разбавляли водой (50 мл), и подкисляли с помощью газообразного HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5-6. Затем смесь фильтровали, и выпавшее в осадок твердое вещество собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

[001929] **(±)-Трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение FH)**



FH

[001930] Стадия 1 - (±)-Трет-бутил-4-(5-ацетил-2-пиридил)-2-этил-пиперазин-1-карбоксилат

[001931] К раствору 1-(6-хлор-3-пиридил)этанона (4,00 г, 24,9 ммоль; № CAS 36357-38-7) в ACN (8 мл) добавляли DIPEA (9,67 г, 74,8 ммоль) и (±)-трет-бутил-2-этилпиперазин-1-карбоксилат (6,41 г, 29,9 ммоль; № CAS 393781-71-0). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 30:1 до 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,30 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,34 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,27 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,27 (dd, *J* = 4,0, 13,2 Гц, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,90 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001932] Стадия 2 - (±)-Этил-1-(4-бром-3,5-диметил-фенил)-5-фенил-пиразол-4-карбоксилат

[001933] Смесь (±)-трет-бутил-4-(5-ацетил-2-пиридил)-2-этил-пиперазин-1-карбоксилата (8,30 г, 24,9 ммоль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина (29,7 г, 249 ммоль) нагревали до 110 °C в течение 14 часов. ЖХМС показала, что оставалось исходное вещество, таким образом, реакционную смесь затем нагревали до 120 °C в течение еще 22 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1 до этилацетата), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,70 г, 80% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,66 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,24 - 2,97 (m, 8H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,90 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001934] Стадия 3 - (±)-Трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-сульфанилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат

[001935] К раствору (±)-трет-бутил-4-[5-[(Z)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилата (7,70 г, 19,8 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляли тиомочевину (3,02 г, 39,6 ммоль) и NaOMe (2,68 г, 49,6 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 78 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,90 г, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 401,9 $(M+H)^+$.

[001936] Стадия 4 - (±)-Трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат

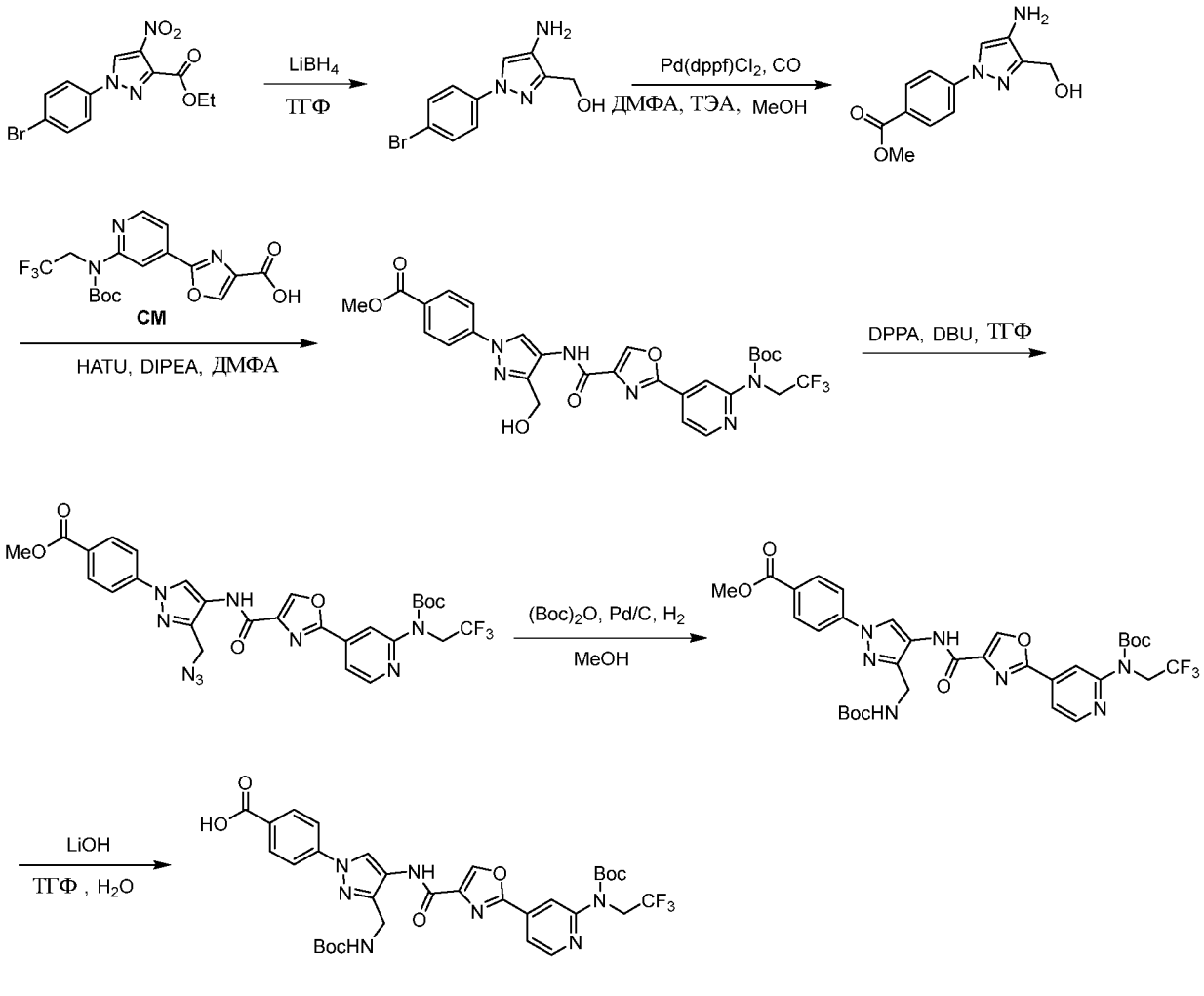
[001937] К раствору (±)-трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-сульфанилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (7,90 г, 19,7 ммоль) и иодметана (11,2 г, 78,7 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли NaOH (1 М, 29,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1 до дихлорметан:метанол = 100:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,70 г, 94% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,25 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,25 (dd, *J* = 4,0, 13,2 Гц, 1H), 3,21 - 3,02 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,70 - 1,64 (m, 1H), 1,55 (dd, *J* = 7,2, 14,4 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001938] Стадия 5 - (±)-Трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат

[001939] К раствору (±)-трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (3,85 г, 9,26 ммоль) в ацетоне (15,0 мл) добавляли H_2O_2 (5,90 г, 52,0 ммоль) и диоксид динатрия (диоксо) вольфрам-дигидрат (306 мг, 926 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_4 (20 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 100:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,93 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,37 (d, *J* = 13,4 Гц, 1H), 4,29 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,19 - 3,99 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (dd, *J* = 3,6, 13,2 Гц, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[001940] **4-[3-[(Трет-бутоксикарбониламино)метил]-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение FI)**



FI

[001941] Стадия 1 -[4-Амино-1-(4-бромфенил)пиразол-3-ил]метанол

[001942] К раствору этил-1-(4-бромфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (3,70 г, 10,8 ммоль, синтезированного на стадиях получения 1-2 промежуточного соединения CL) в ТГФ (30,0 мл) добавляли $LiBH_4$ (1,18 г, 54,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили водой (100 мл), концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ, и фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 61% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,72 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 4H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H).

[001943] Стадия 2 - Метил-4-[4-амино-3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]бензоат

[001944] К раствору [4-амино-1-(4-бромфенил)пиразол-3-ил]метанола (1,60 г, 5,97 ммоль) в смешанном растворителе ДМФА (30,0 мл) и MeOH (30,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (487 мг, 596 мкмоль) и ТЭА (1,81 г, 17,9 ммоль, 2,49 мл) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью CO несколько раз. Смесь перемешивали в CO (50 psi (примерно 345 кПа)) при 80°C в течение 36 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1%, HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 54% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

[001945] Стадия 3 - Метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]бензоат

[001946] К раствору метил-4-[4-амино-3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]бензоата (400 мг, 1,62 ммоль) и 2-[2-[третбутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (626 мг, 1,62 ммоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (3,00 мл) добавляли DIPEA (418 мг, 3,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли HATU (676 мг, 1,78 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (15 мл), и образовался осадок в виде твердого вещества белого цвета, которое

фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (920 мг, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 2H), 4,80 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

[001947] Стадия 4 - Метил-4-[3-(азидометил)-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

[001948] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(гидроксиметил)пиразол-1-ил]бензоата (500 мг, 810 мкмоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли DPPA (334 мг, 1,22 ммоль) и DBU (308 мг, 2,03 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (520 мг, 70% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 642,3 $(M+H)^+$.

[001949] Стадия 5 - Метил-4-[3-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

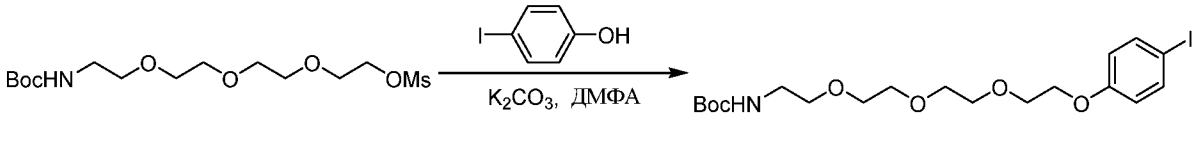
[001950] К раствору метил-4-[3-(азидометил)-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (520 мг, 810 мкмоль) и $(Boc)_2O$ (265 мг, 1,22 ммоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 810 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,36 (s, 9H).

[001951] Стадия 6 - 4-[3-[(Трет-бутоксикарбониламино)метил]-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-

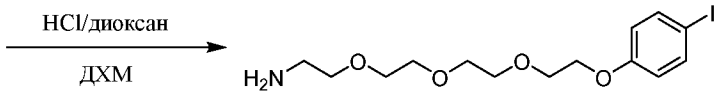
карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойную кислоту (8) - Notebook Page: EW7002-283

[001952] К раствору метил-4-[3-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил-(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (160 мг, 223 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (20,0 мл), H_2O (5,00 мл) и MeOH (5,00 мл) добавляли LiOH (26,7 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5. Смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 44% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 702,4 $(M+H)^+$.

[001953] **2-[2-[2-[2-(4-Иодфенокси)этокси]этокси]этокси]этанамин (Промежуточное соединение FJ)**



AO



FJ

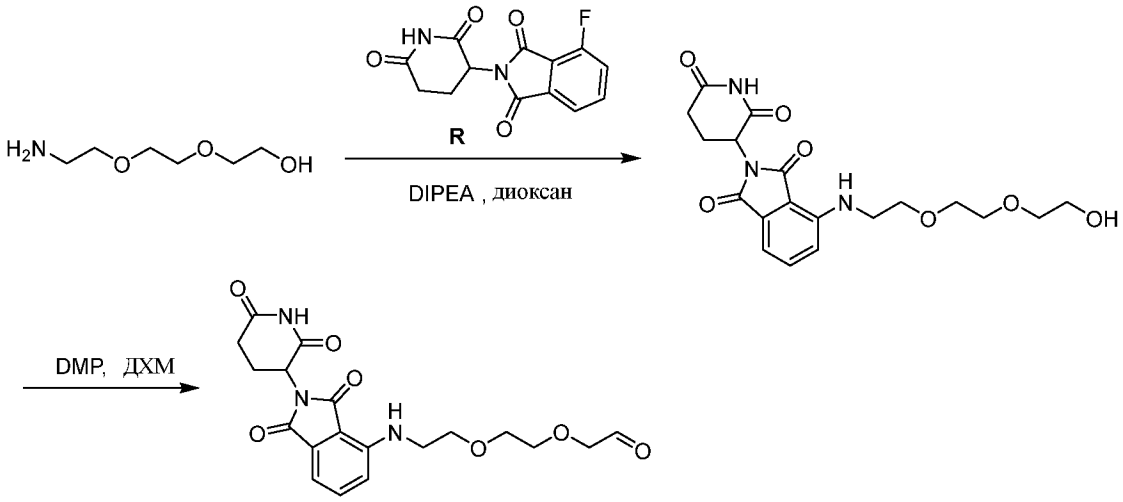
[001954] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(4-иодфенокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001955] К раствору 4-иодфенола (1 г, 4,55 ммоль) и 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (1,69 г, 4,55 ммоль, промежуточное соединение AO) в ДМФА (15 мл) добавляли K_2CO_3 (1,57 г, 11,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 40 мл), и органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 44% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 496,2 $(M+H)^+$.

[001956] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-(4-Иодфенокси)этокси]этокси]этокси]этанамин

[001957] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(4-иодфенокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (0,9 г, 1,82 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2,00 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 минут. После завершения остаток концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 396,1 $(M + 1)^+$.

[001958] **2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]ацетальдегид (Промежуточное соединение FK)**



FK

[001959] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

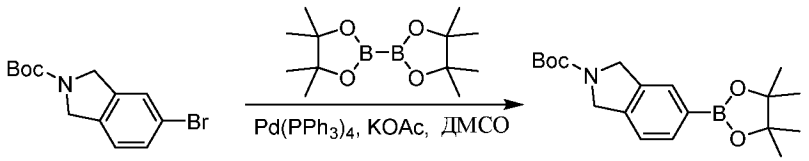
[001960] К раствору 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этанола (1,80 г, 12,0 ммоль, № CAS 6338-55-2) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (4,00 г, 14,4 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (35,0 мл) добавляли DIPEA (9,36 г, 72,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 20 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,90 г, 59% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 8H), 3,64 - 3,59 (m,

2H), 3,48 (q, J = 5,2 Гц, 2H), 2,92 - 2,70 (m, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H).

[001961] Стадия 2 - 2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]ацетальдегид (11) - Notebook Page: EW7002-288

[001962] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 493 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли DMP (209 мг, 493 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и подвергали экстракции насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (2 X 30 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 70% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,74 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,57 - 6,49 (m, 1H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 10H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 1H), 1,87 - 1,83 (m, 1H), 1,31 - 1,03 (m, 1H).

[001963] **Трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат (Промежуточное соединение FL)**

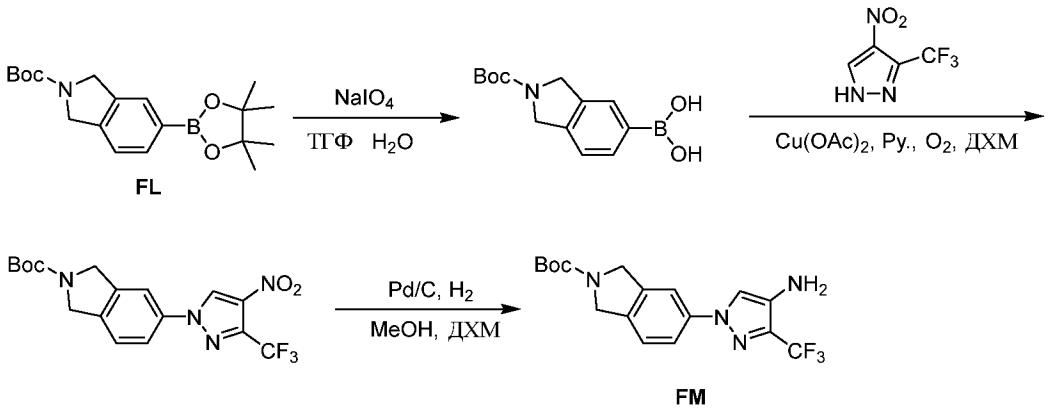


FL

[001964] К раствору трет-бутил-5-бромизоиндолин-2-карбоксилата (1,20 г, 4,02 ммоль , № CAS 201940-08-1), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,12 г, 4,43 ммоль) в ДМСО (20,0 мл) добавляли KOAc (1,18 г, 12,0 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (139 мг, 120 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (3 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза (0,1% FA)), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 36% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 1,37

(s, 12H).

[001965] **Трет-бутил-5-[4-амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-карбоксилат (Промежуточное соединение FM)**



[001966] Стадия 1 - (2-Трет-бутоксикарбонилизоиндолин-5-ил)бороновая кислота

[001967] К раствору трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (500 мг, 1,45 ммоль, промежуточное соединение FL) в смешанном растворителе ТГФ (20,0 мл) и H_2O (4,00 мл) добавляли $NaIO_4$ (929 мг, 4,34 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляли HCl (3 M, 965 мкл); и смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (3 X 20 мл), Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза (0,1% FA)), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 68% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,29 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[001968] Стадия 2 - Трет-бутил-5-[4-нитро-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-карбоксилат

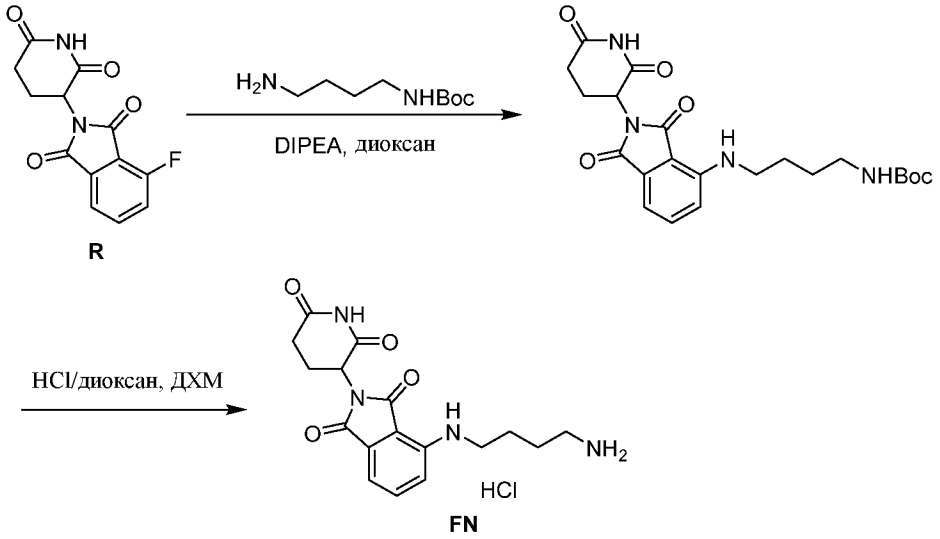
[001969] К раствору 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола (378 мг, 2,09 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения DE), (2-трет-бутоксикарбонил изоиндолин-5-ил)бороновой кислоты (660 мг, 2,51 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (569 мг, 3,14 ммоль) и пиридина (661 мг, 8,36 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)).

После завершения смесь концентрировали под вакуумом затем промывали с использованием $NH_3•H_2O$ (5 мл), фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом. Смесь снова растирали с использованием MeOH (5 мл), затем фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 48% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

[001970] Стадия 3 - Трет-бутил-5-[4-амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-карбоксилат (7) - Notebook Page: EW7002-281

[001971] К раствору трет-бутил-5-[4-нитро-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-карбоксилата (260 мг, 652 мкмоль) в смешанном растворителе ДХМ (10,0 мл) и MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 80% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 369,2 $(M+H)^+$.

[001972] **4-(4-Аминобутиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение FN)**



R

FN

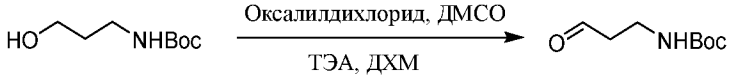
[001973] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]бутил]карбамат

[001974] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (1,50 г, 5,43 ммоль, промежуточное соединение R) и трет-бутил-N-(4-аминобутил)карбамата (1,02 г, 5,43 ммоль, № CAS 33545-98-1) в диоксане (15 мл) добавляли DIPEA (2,81 г, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 24 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,96 г, 40% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 445,2 $(M+H)^+$.

[001975] Стадия 2 - 4-(4-Аминобутиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[001976] К раствору трет-бутил-N-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]бутил]карбамата (0,96 г, 2,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,82 г, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 345,1 $(M+H)^+$.

[001977] **Трет-бутил-N-(3-оксопропил)карбамат (Промежуточное соединение FO)**

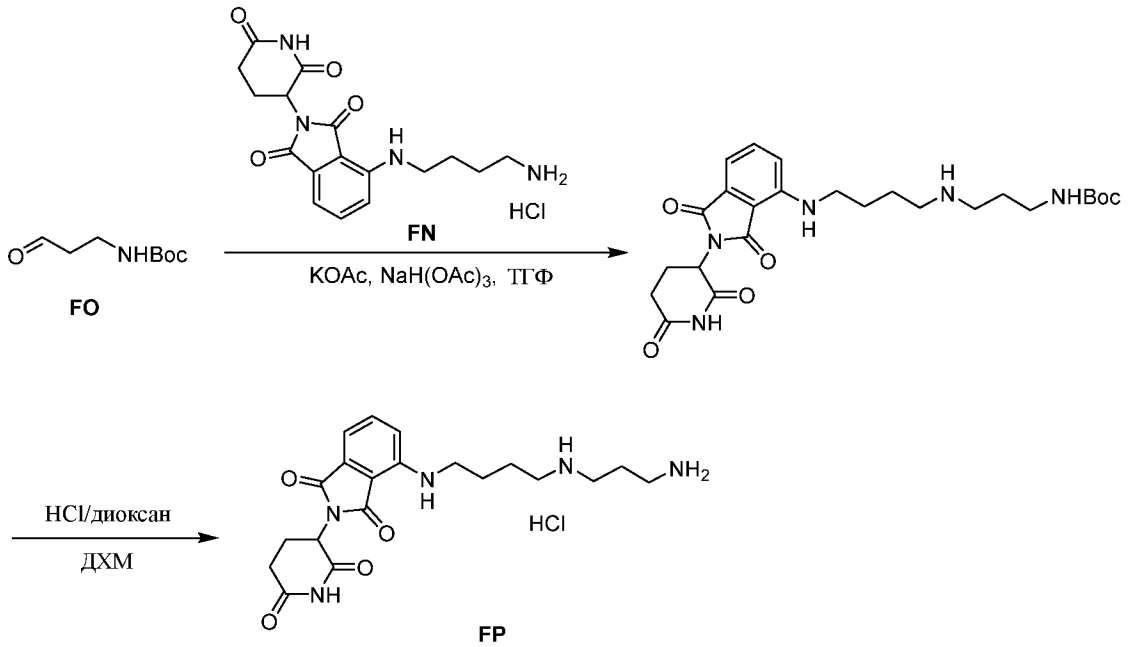


FO

[001978] К раствору ДМСО (2,23 г, 28,53 ммоль, 2,23 мл, 2,5 *экв.)* в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли раствор $(COCl)_2$ (2,90 г, 22,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 10 минут. Затем к указанной выше смеси медленно добавляли раствор трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (2,00 г, 11,4 ммоль, № CAS 58885-58-8) в ДХМ (15 мл). После перемешивания при -70°C в течение 50 минут, добавляли ТЭА (6,93 г, 68,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (30 мл) и отделяли. Водную фазу подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Затем органическую фазу объединяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,70 г, 86% выход)

в виде масла желтого цвета. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 5,01 - 4,87 (m, 1H), 3,41 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,70 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H).

[001979] **4-[4-(3-Аминопропиламино)бутиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение FP)**



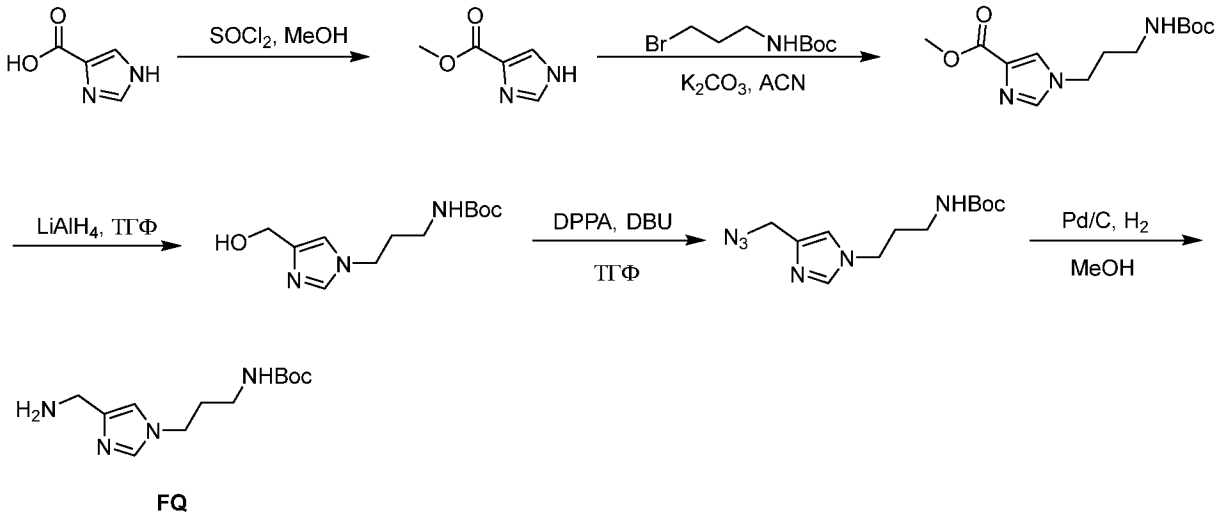
[001980] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]бутиламино]пропил]карбамат

[001981] К раствору трет-бутил-N-(3-оксопропил)карбамата (0,10 г, 577 мкмоль, промежуточное соединение FO) и 4-(4-аминобутиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (264 мг, 693 мкмоль, HCl, промежуточное соединение FN) в ТГФ (20 мл) добавляли KOAc (113 мг, 1,15 ммоль). Спустя час к указанной выше смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (245 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 72 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 21% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 502,1 $(M+H)^+$.

[001982] Стадия 2 - 4-[4-(3-Аминопропиламино)бутиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[001983] К раствору трет-бутил-N-[3-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]бутиламино]пропил]карбамата (60,0 мг, 120 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 95% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 402,1 $(M+H)^+$.

[001984] **Трет-бутил-N-[3-[4-(аминометил)имидазол-1-ил]пропил]карбамат (Промежуточное соединение FQ)**



FQ

[001985] Стадия 1 - Метил-1H-имидазол-4-карбоксилат

[001986] К смеси 1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (5,00 г, 44,6 ммоль, № CAS 1072-84-0) в MeOH (50 мл) добавляли $SOCl_2$ (10,6 г, 89,2 ммоль, 6,47 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,60 г, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,29 - 9,25 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

[001987] Стадия 2 - Метил-1-[3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]имидазол-4-карбоксилат

[001988] К смеси метил-1H-имидазол-4-карбоксилата (3,10 г, 24,5 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли K_2CO_3 (11,2 г, 81,1 ммоль) и трет-бутил-N-(3-бромпропил)карбамат (11,7 г,

49,1 ммоль, № CAS 83948-53-2). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 57% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 1,90 - 1,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[001989] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[3-[4-(гидроксиметил)имидазол-1-ил]пропил]карбамат

[001990] К смеси метил-1-[3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил]имидазол-4-карбоксилата (3,00 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли $LiAlH_4$ (602 мг, 15,8 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (3 мл) и раствором NaOH (15 %, 5 мл) при 0 °C, затем добавляли Na_2SO_4 (20 г). Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,50 г, 92% выход) в виде бесцветного масла. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 256,2 $(M+H)^+$.

[001991] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[3-[4-(азидометил)имидазол-1-ил]пропил]карбамат (6) - Notebook Page: EW5435-653

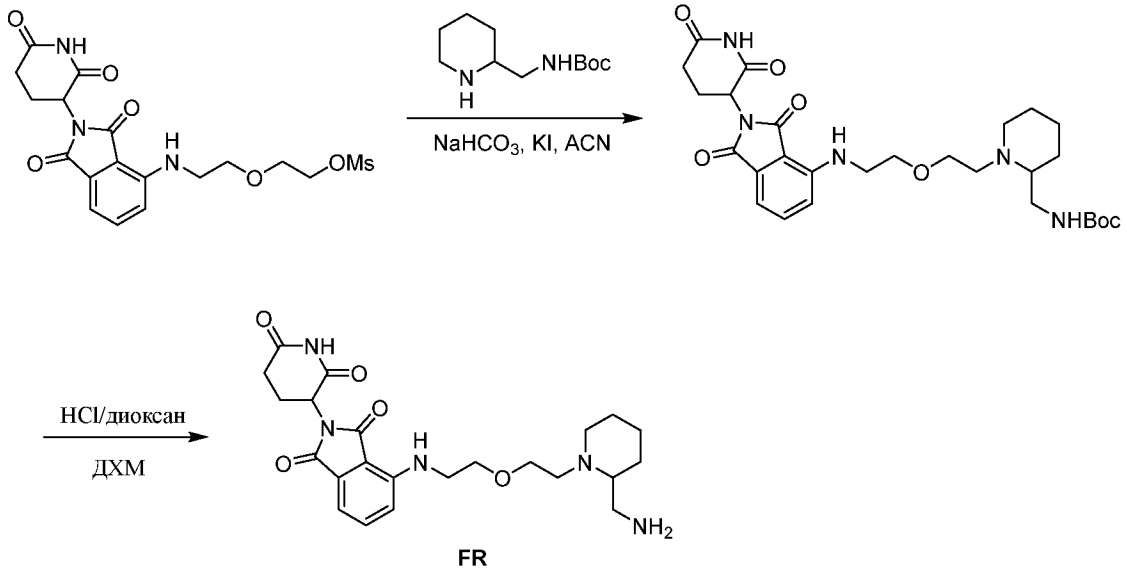
[001992] К смеси трет-бутил-N-[3-[4-(гидроксиметил)имидазол-1-ил]пропил]карбамата (1,00 г, 3,92 ммоль) и DPPA (1,62 г, 5,88 ммоль, 1,27 мл) в ТГФ (20 мл) добавляли DBU (1,49 г, 9,79 ммоль, 1,48 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 100% выход) в виде масла светло-желтого цвета. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 281,3 $(M+H)^+$.

[001993] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[3-[4-(аминометил)имидазол-1-ил]пропил]карбамат

[001994] К смеси трет-бутил-N-[3-[4-(азидометил)имидазол-1-ил]пропил]карбамата (1,10 г, 3,92 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь

перемешивали при 25 °C в течение 3 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (950 мг, 95% выход) в виде масла светло-желтого цвета. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 255,3 $(M+H)^+$.

[001995] **4-[2-[2-[2-(Аминометил)-1-пиперидил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изо индолин-1,3-дион (Промежуточное соединение FR)**



[001996] Стадия 1- Трет-бутил-N-[[1-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2-пиперидил]метил]карбамат

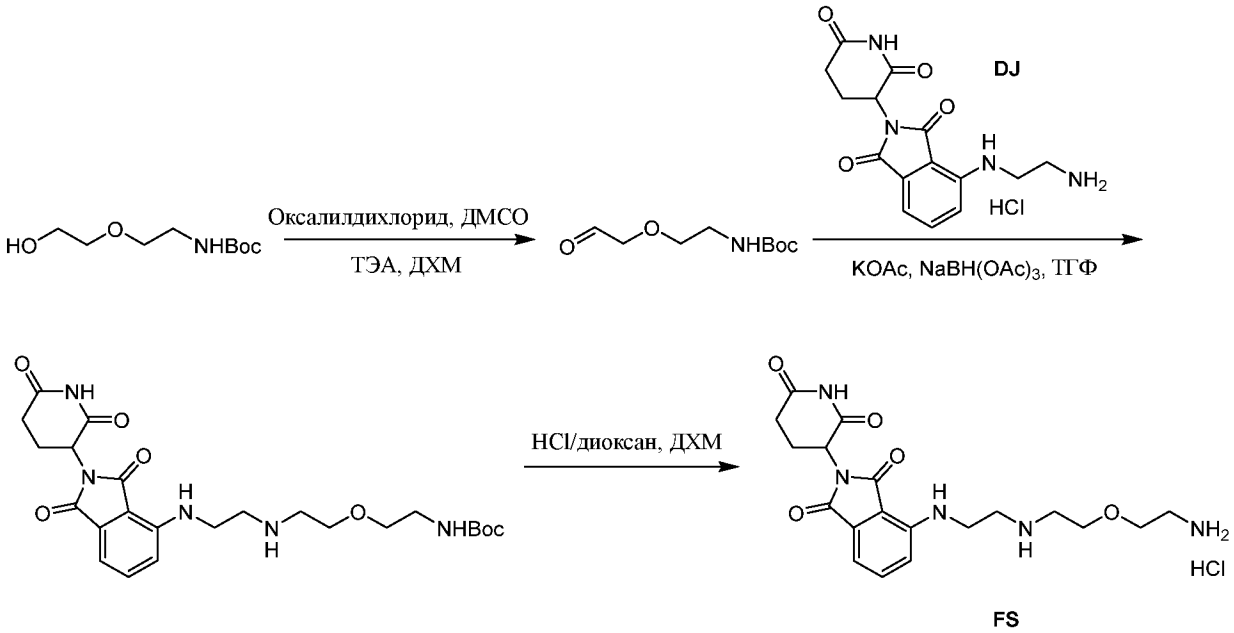
[001997] К раствору 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфоната (500 мг, 1,14 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 184) в CH_3CN (20 мл) добавляли трет-бутил-N-(2-пиперидилметил)карбамат (488 мг, 2,28 ммоль, № CAS 141774-61-0), $NaHCO_3$ (287 мг, 3,41 ммоль) и KI (18,9 мг, 114 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 71% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 558,4 $(M+H)^+$.

[001998] Стадия 2 - 4-[2-[2-[2-(Аминометил)-1-пиперидил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изо индолин-1,3-дион

[001999] К раствору трет-бутил-N-[[1-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-

изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2-пиперидил]метил]карбамата (450 мг, 807 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 458,3 $(M+H)^+$.

[002000] **4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этиламино]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3 -дион (Промежуточное соединение FS)**



[002001] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамат

[002002] К раствору ДМСО (1,90 г, 24,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли раствор $(COCl)_2$ (2,47 г, 19,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70 °С. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут. Затем к указанной выше смеси медленно добавляли раствор трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (2 г, 9,74 ммоль, № CAS 139115-91-6) в ДХМ (15 мл). После перемешивания при -70°С в течение 50 минут, добавляли ТЭА (7,89 г, 78,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -70°С в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (30 мл) и отделяли. Водную фазу подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Затем органическую фазу объединяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, неочищенное вещество) в виде масла желтого цвета.

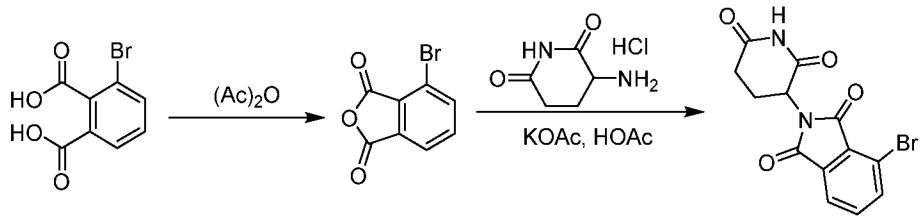
[002003] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил амино]этокси]этил]карбамат

[002004] К раствору 4-(2-аминоэтиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (202 мг, 572 мкмоль, HCl, промежуточное соединение DJ) и трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамата (90,0 мг, 443 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли KOAc (102 мг, 1,04 ммоль). Спустя час к указанной выше смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (220 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 17 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 31% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 504,1 $(M+H)^+$.

[002005] Стадия 3 - 4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этиламино]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3 -дион

[002006] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этиламино]этокси]этил]карбамата (75,0 мг, 149 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (65,0 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 404,1 $(M+H)^+$.

[002007] **4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение FT)**



FT

[002008] Стадия 1 - 4-Бромизобензофуран-1,3-дион

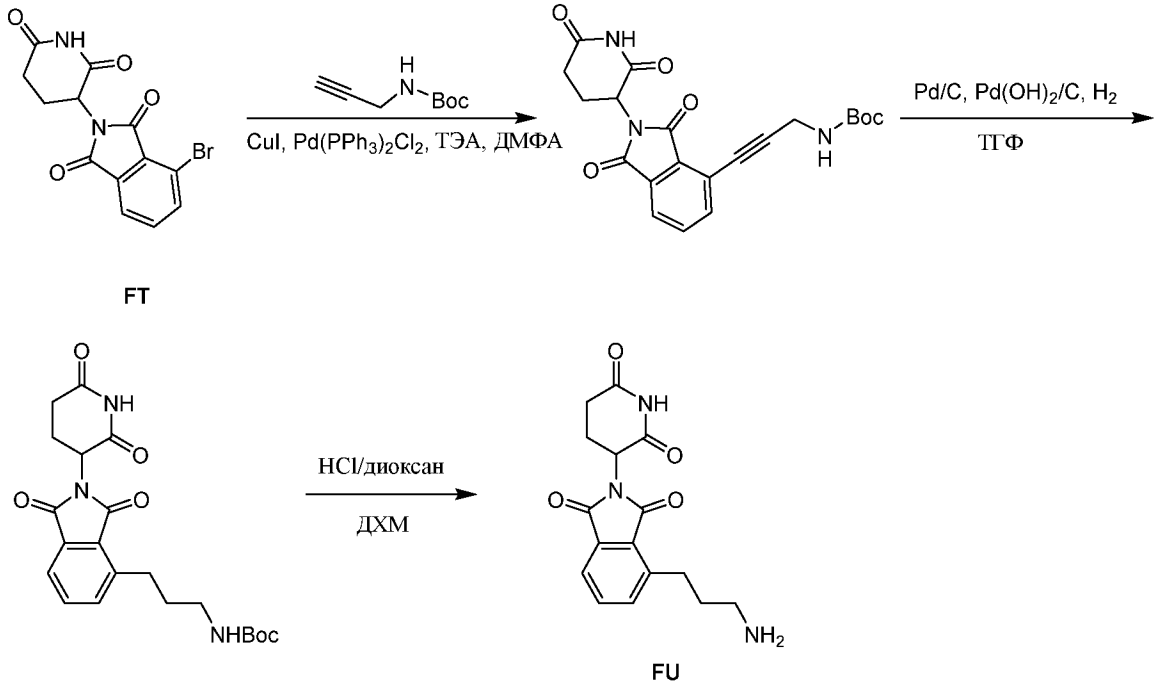
[002009] Раствор 3-бромфталевой кислоты (5,00 г, 20,4 ммоль, № CAS 116-69-8) в $(Ac)_2O$ (20,4 ммоль, 20 мл) перемешивали при 120 °C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,60 г, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 227,1 $(M+H)^+$.

[002010] Стадия 2 - 4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002011] К раствору 4-бромизобензофуран-1,3-диона (4,60 г, 20,2 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (3,67 г, 22,2 ммоль, HCl, № CAS 24666-56-6) в HOAc (40 мл) добавляли KOAc (6,16 г, 62,8 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После завершения смесь охлаждали до 25 °C и разбавляли ледяной водой (800 мл) и затем перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,8 г, 99% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,19 - 7,65 (m, 3H), 5,41 - 4,91 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,05 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,54 (m, 2H), 2,09 (s, 1H).

[002012] **4-(3-Аминопропил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение FU)**



[002013] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инил]карбамат

[002014] К раствору 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,00 г,

2,97 ммоль, промежуточное соединение FT) и трет-бутил-N-проп-2-инилкарбамата (598 мг, 3,86 ммоль, № CAS 92136-39-5) в ДМФА (6 мл) добавляли ТЭА (5,40 г, 53,3 ммоль, 7,43 мл), CuI (56,4 мг, 296 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 434,0 $(M+Na)^+$.

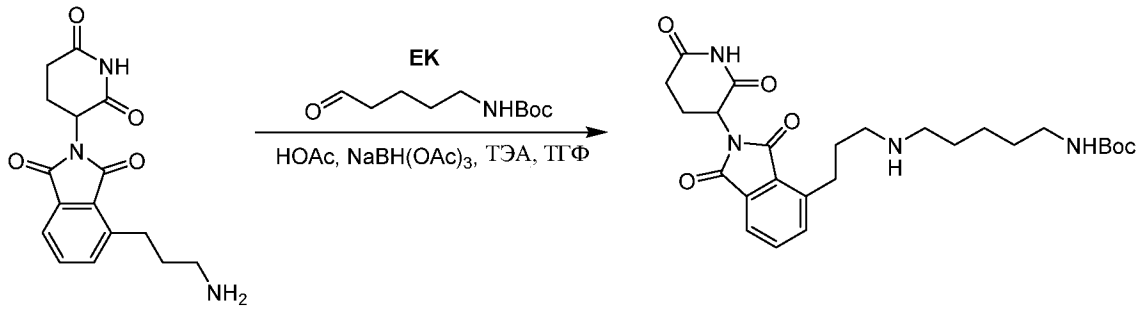
[002015] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропил]карбамат

[002016] К смеси трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инил]карбамата (520 мг, 1,26 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (150 г, 10 масс. %) и Pd/C (130 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,52 г, 99% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 438,3 $(M+Na)^+$.

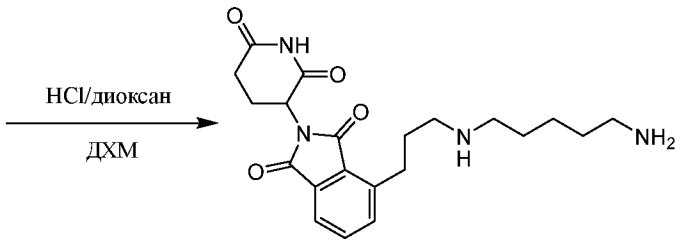
[002017] Стадия 3 - 4-(3-Аминопропил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002018] К смеси трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропил]карбамата (520 мг, 1,25 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (520 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 316,1 $(M+H)^+$.

[002019] **4-[3-(5-Аминопентиламино)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение FV)**



FU



FV

[002020] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропиламино]пентил]карбамат

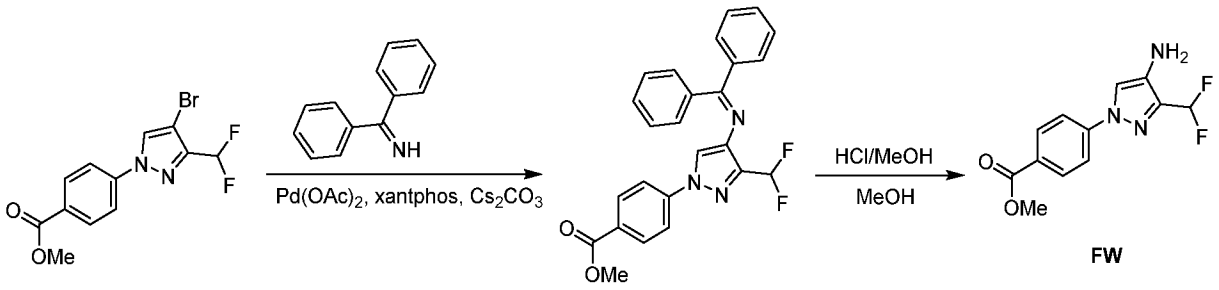
[002021] К смеси 4-(3-аминопропил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (445 мг, 1,27 ммоль, HCl, промежуточное соединение FU) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЭА (85,4 мг, 844 мкмоль, 117 мкл) и трет-бутил-N-(5-оксопентил)карбамат (170 мг, 844 мкмоль, промежуточное соединение EK) и HOAc (76,0 мг, 1,27 ммоль, 72,4 мкл), затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (358 мг, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 47% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 501,4 $(M+H)^+$.

[002022] Стадия 2 - 4-[3-(5-Аминопентиламино)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002023] К смеси трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропиламино]пентил]карбамата (170 мг, 339 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M, 8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (170 мг, 99% выход) в виде

твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 401,2 (M+H)$^+$.

[002024] **Метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат (Промежуточное соединение FW)**



[002025] Стадия 1 - Метил-4-[4-(бензгидрилиденамино)-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат

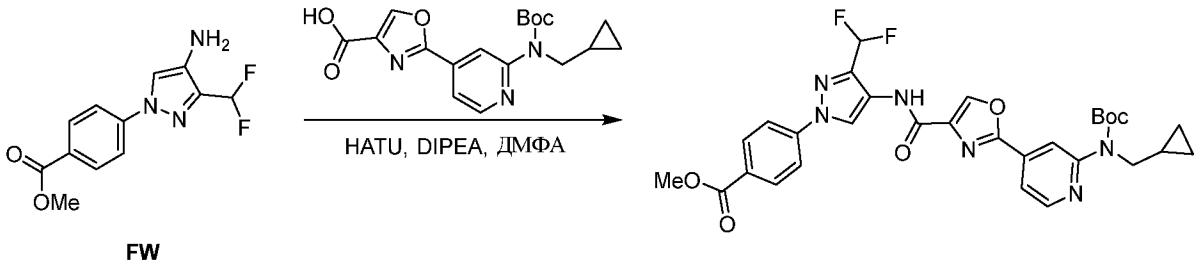
[002026] Смесь метил-4-[4-бром-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (0,15 г, 453 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения EB), дифенилметанимин (205 мг, 1,13 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (20,8 мг, 92,4 мкмоль), Xantphos (26,2 мг, 45,3 мкмоль) и Cs_2CO_3 (448 мг, 1,38 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 120 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали, затем добавляли H_2O (30 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (3 X 30 мл). Органическую фазу сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,24 г, 50% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,43 - 7,31 (m, 5H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,12 - 6,82 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,85 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 432,1 (M+H)$^+$.

[002027] Стадия 2 - Метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат

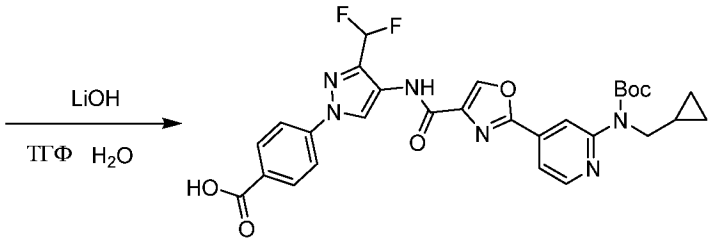
[002028] К раствору метил-4-[4-(бензгидрилиденамино)-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (215 мг, 498 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (20 мл) добавляли HCl/MeOH (4 M, 124 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,20 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 268,1 (M+H)$^+$.

[002029] **4-[4-[[2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-**

карбонил]амино]-3-(дифтор метил)пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение FX)



FW



FX

[002030] Стадия 1 - Метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат

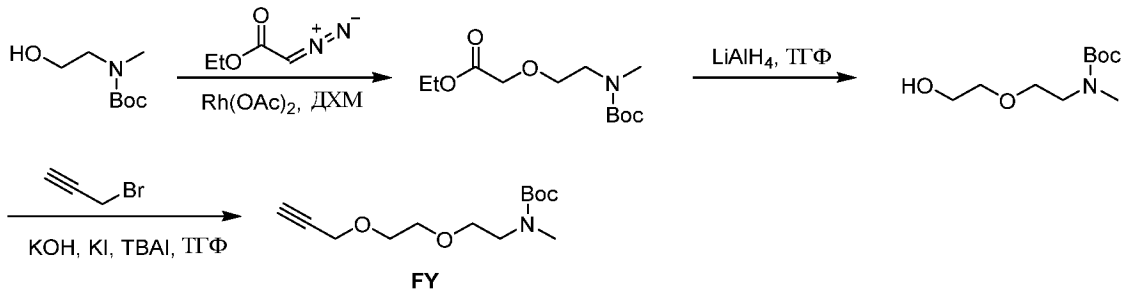
[002031] Смесь метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (340 мг, 1,27 ммоль, промежуточное соединение FW), 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (412 мг, 1,15 ммоль, со стадий 1-4 промежуточного соединения DF), HATU (484 мг, 1,27 ммоль), DIPEA (411 мг, 3,18 ммоль, 554 мкл) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 6 часов. После завершения смесь разбавляли 50 мл H_2O и затем фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 27% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 609,2 $(M+H)^+$.

[002032] Стадия 2 - 4-[4-[[2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифтор метил)пиразол-1-ил]бензойная кислота

[002033] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (200 мг, 329 мкмоль) в ТГФ (5 мл) и H_2O (5 мл) и

MeOH (1 мл) добавляли LiOH (39,4 мг, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали, остаток разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и добавляли 1M HCl до значения pH, равного 5-6, подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,13 г, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 595,4 $(M+H)^+$.

[002034] **Трет-бутил-N-метил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение FY)**



FY

[002035] Стадия 1 - Этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]ацетат

[002036] К раствору трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамата (10 г, 57,0 ммоль) и $Rh(OAc)_2$ (630 мг, 2,85 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (13,0 г, 114 ммоль, № CAS 623-73-4) в ДХМ (200 мл) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь промывали водой (50 мл X 4), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (14,5 г, 97% выход) в виде жидкости светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,21 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[002037] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-N-метилкарбамат

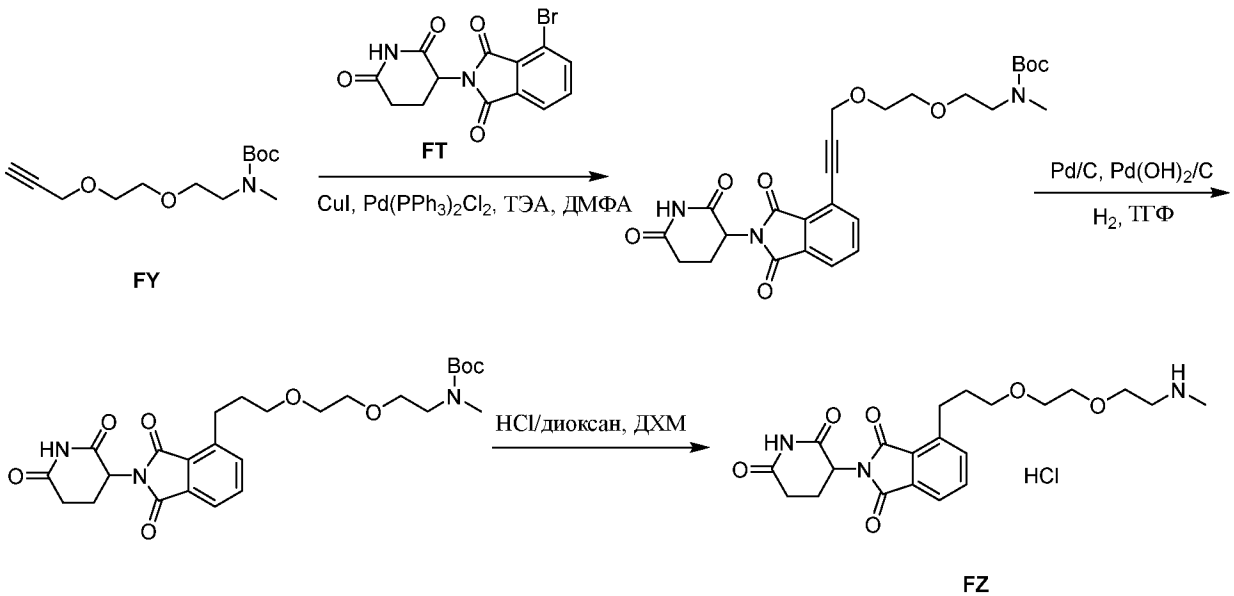
[002038] К раствору этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]ацетата (12,4 г, 47,4 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли $LiAlH_4$ (2,76 г, 71,1 ммоль, 98% чистота) при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили водой (4 мл) и водным раствором NaOH (15%, 4 мл) при 0 °C, фильтровали и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,40 г, 90% выход) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,72 - 3,67 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 4H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[002039] Стадия 3 - Трет-бутил-N-метил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат

[002040] К раствору трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-N-метилкарбамата (8,70 г, 39,6 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (5,19 г, 43,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли TBAI (879 мг, 2,38 ммоль), KI (987 мг, 5,95 ммоль) и KOH (2,62 г, 39,6 ммоль, 85%). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,20 г, 41% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,21 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,43 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

[002041] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение FZ)**



[002042] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]-N-метилкарбамат

[002043] 4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (0,60 г, 1,78 ммоль, промежуточное соединение FT), CuI (33,9 мг, 178 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (125 мг, 178 мкмоль) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением. Затем в указанную выше пробирку добавляли трет-бутил-N-метил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат (458 мг, 1,78 ммоль, промежуточное соединение FY), ТЭА (3,24 г, 32,0 ммоль) и ДМФА (5 мл). Смесь дегазировали с использованием N_2 в течение 5 минут. Плотно закрытую пробирку нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 43% выход, 85% чистота) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 536,3 $(M+Na)^+$.

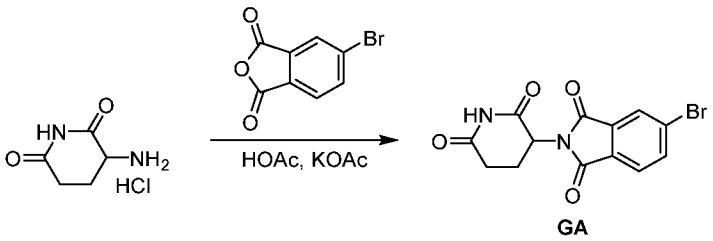
[002044] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамат

[002045] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]-N-метилкарбамата (460 мг, 761 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (0,2 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 540,1 $(M+Na)^+$.

[002046] Стадия 3 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион

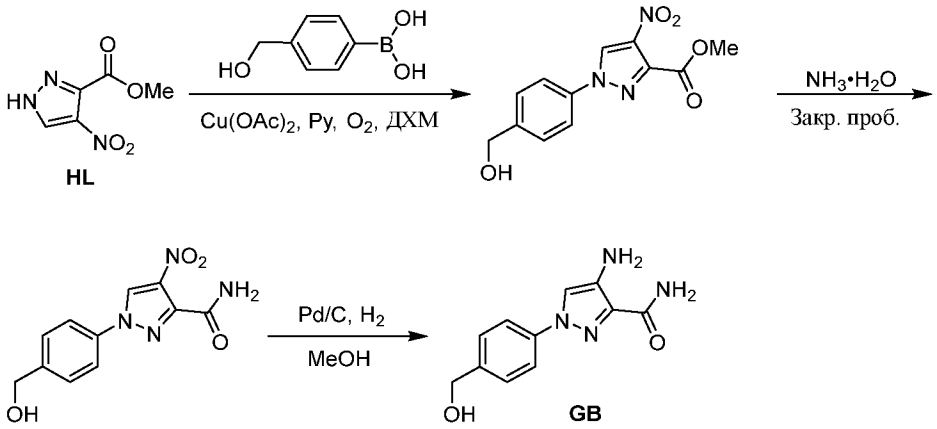
[002047] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамата (450 мг, 869 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения остаток концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 84% выход, HCl) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 418,1 $(M+H)^+$.

[002048] **5-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GA)**



[002049] К раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона (7,98 г, 48,4 ммоль, соль HCl, № CAS 24666-56-6), KOAc (13,4 г, 136 ммоль) в HOAc (200 мл) добавляли 5-бромизобензофуран-1,3-дион (10,0 г, 44,0 ммоль, № CAS 282-73-5). Затем смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения смесь охлаждали до 25°C и разбавляли водой (800 мл), и затем фильтровали, в результате чего получали осадок на фильтре. Остаток на фильтре перемешивали в ДХМ (20 мл) в течение 1 часа и фильтровали, в результате чего получали осадок на фильтре. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,00 г, 60% выход) в виде твердого вещества синего цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,17 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H).

[002050] **<u>4-Амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение GB)</u>**



[002051] <u>Стадия 1 - Метил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксилат</u>

[002052] К смеси метил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (8,00 г, 38,5 ммоль, соль HCl, промежуточное соединение HL), [4-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (7,03 г, 46,2 ммоль, № CAS 59016-93-2) и пиридина (18,2 г, 231 ммоль) в ДХМ (130 мл) добавляли

$Cu(OAc)_2$ (8,40 г, 46,2 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 36% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,37 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 300,0 $(M+Na)^+$.

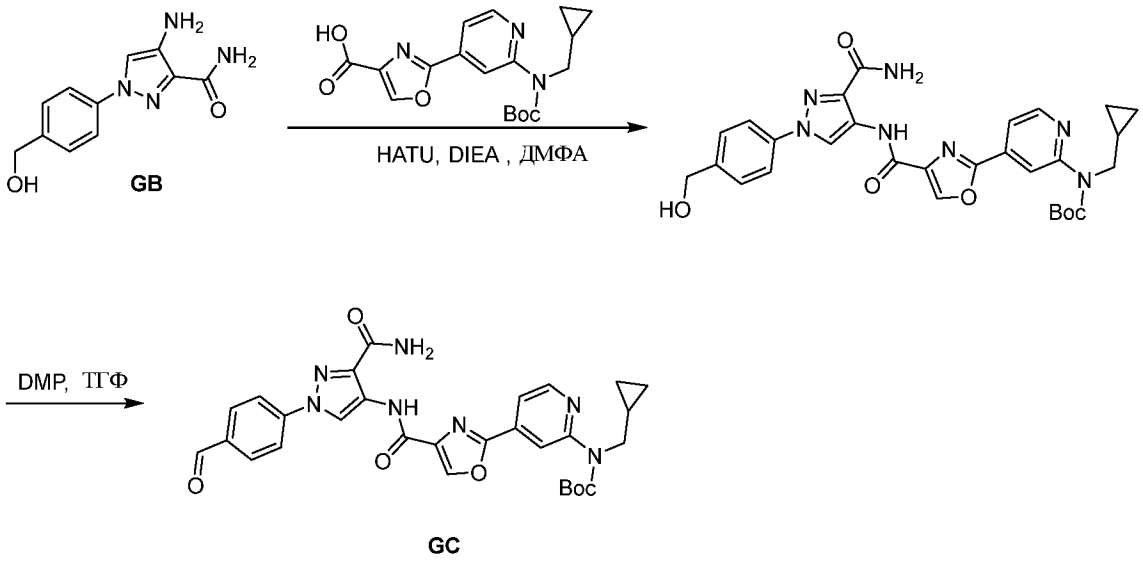
[002053] Стадия 2 -1-[4-(Гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[002054] К раствору метил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (2,30 г, 7,72 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (22,7 г, 194 ммоль, 30% масса/масса) в плотно закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H).

[002055] Стадия 3 - 4-Амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксамид

[002056] К раствору 1-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (1,60 г, 6,10 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли Pd/C (0,8 г, 10% масса/масса) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 40 минут. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 233,1 $(M+H)^+$.

[002057] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (Промежуточное соединение GC)**



GC

[002058] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

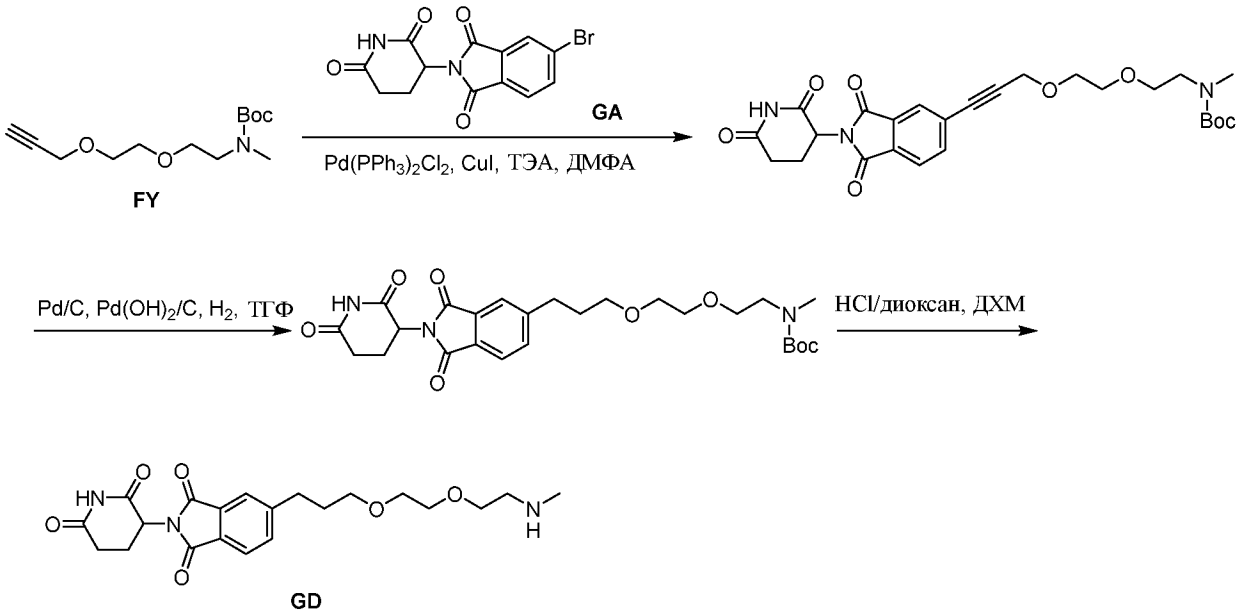
[002059] К раствору 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (1,24 г, 3,44 ммоль, со стадий 1-4 промежуточного соединения DF) в ДМФА (25 мл) добавляли DIPEA (1,67 г, 12,9 ммоль), HATU (1,96 г, 5,17 ммоль) и 4-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксамид (1,00 г, 4,31 ммоль, промежуточное соединение GB). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (80 мл), фильтровали, в результате чего получали осадок на фильтре, который сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 60% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 574,1 $(M+H)^+$.

[002060] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002061] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (1,5 г, 2,62 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли DMP (1,22 г, 2,88 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na_2S2O_3 (20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при 25°C. Эту реакционную смесь затем

перемешивали в течение 30 минут, затем подвергали экстракции с использованием CH_2Cl_2 (80 мл X 3). Объединенные органические слои фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1 г, 67% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,81 (ушир. s, 1H), 7,67 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,86 (br d, J =7,2 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,20 - 1,16 (m, 1H), 0,46 - 0,35 (m, 2H), 0,25 -0,22 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 572,1 $(M+H)^+$.

[002062] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GD)**



[002063] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этил]-N-метилкарбамат

[002064] К раствору 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (3,73 г, 11,0 ммоль, промежуточное соединение GA) и трет-бутил-N-метил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (3,70 г, 14,3 ммоль, промежуточное соединение FY) в ДМФА (30 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (776 мг, 1,11 ммоль), ТЭА (20,1 г, 199 ммоль) и CuI (210 мг, 1,11 ммоль). Смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,50 г, 96% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 4,99 (dd, *J* = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,98 - 2,94 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

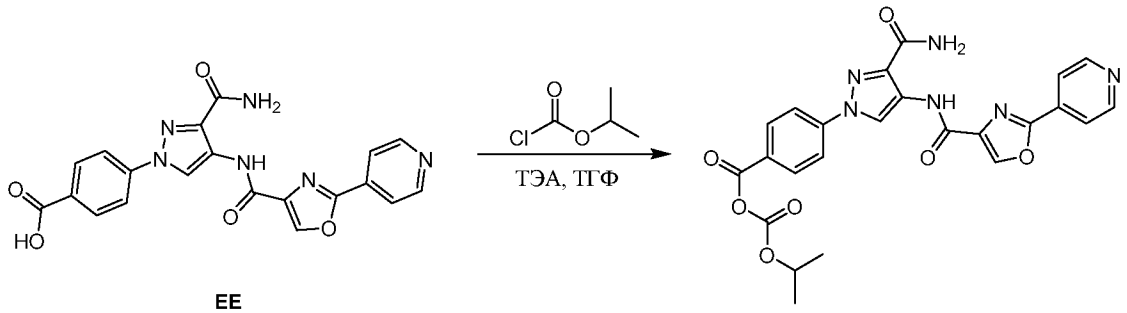
[002065] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамат (19) - Notebook Page: EW5417-733

[002066] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 1,95 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (0,30 г, 10% масса/масса) и $Pd(OH)_2$/C (0,30 г, 10% масса/масса) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20°C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,95 г, 95% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,2, 13,6 Гц, 1H),3,67 - 3,55 (m, 6H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,91 – 2,89 (m, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 540,3 $(M+Na)^+$.

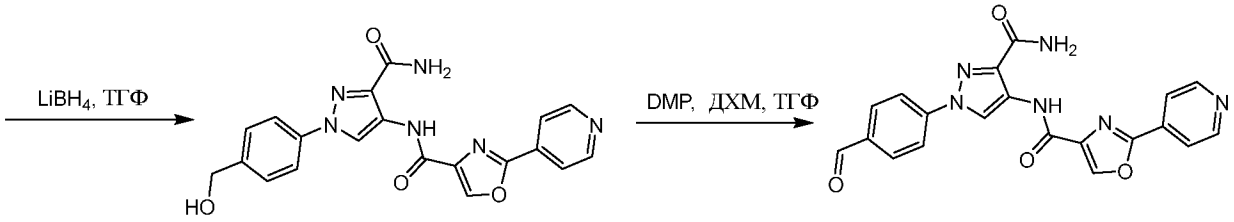
[002067] Стадия 3 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион

[002068] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамата (0,95 г, 1,84 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 12 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,83 г, 99% выход, соль HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 418,3 $(M+H)^+$.

[002069] **N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение GE)**



EE



GE

[002070] Стадия 1 - Изопропоксикарбонил-4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

[002071] К смеси 4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойной кислоты (500 мг, 1,20 ммоль, промежуточное соединение EE) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЭА (483 мг, 4,78 ммоль, 665 мкл) и изопропилхлорформиат (366 мг, 2,99 ммоль, 414 мкл). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 99% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 505,0 $(M+H)^+$.

[002072] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

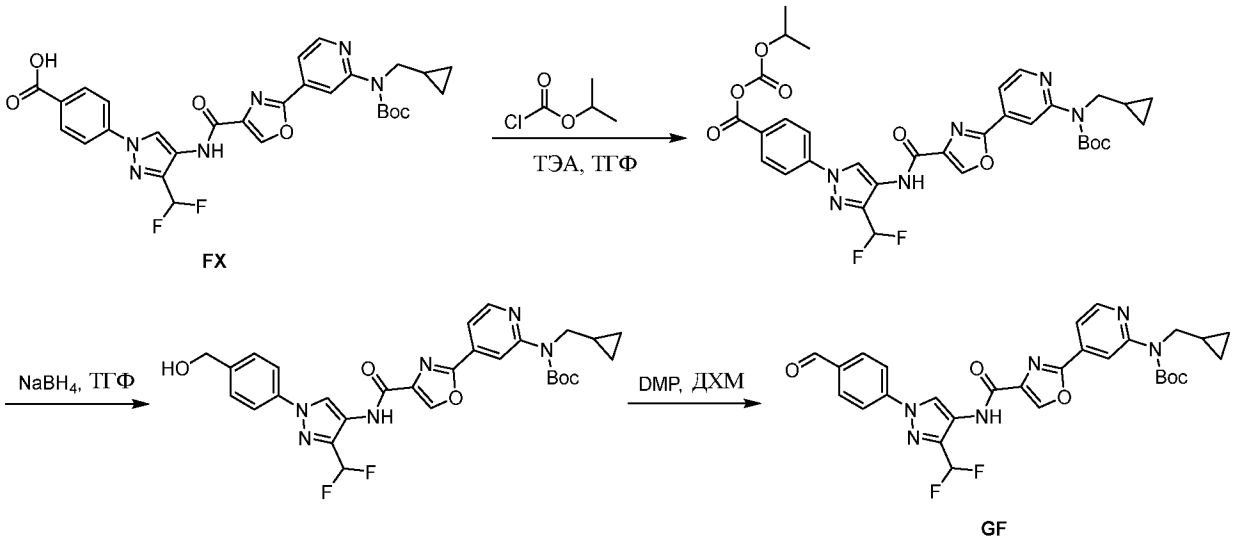
[002073] К смеси изопропоксикарбонил-4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (600 мг, 1,19 ммоль) в H_2O (5 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли $LiBH_4$ (155 мг, 7,14 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (30 мл) при перемешивании. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали

под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с ДХМ/ПЭ (5 мл/30 мл) и фильтровали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 51% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 405,2 $(M+H)^+$.

[002074] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

[002075] К смеси N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамида (250 мг, 618 мкмоль) в ДХМ (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли DMP (524 мг, 1,24 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли $Na_2S_2O_3$ (10 мл), $NaHCO_3$ (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 10 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 92% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 403,2 $(M+H)^+$.

[002076] **Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (Промежуточное соединение GF)**



[002077] Стадия 1 - Изопропоксикарбонил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-

(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат

[002078] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (250 мг, 420 мкмоль, промежуточное соединение FX) в ТГФ (10 мл) добавляли ТЭА (170 мг, 1,68 ммоль) и изопропилхлорформиат (128 мг, 1,05 ммоль). Смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 681,3 $(M+H)^+$.

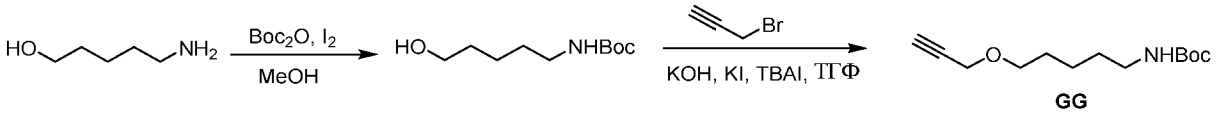
[002079] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[002080] К раствору изопропоксикарбонил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (280 мг, 411 мкмоль) в ТГФ (30,0 мл) и H_2O (4,00 мл) добавляли $NaBH_4$ (62,2 мг, 1,65 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь растирали с ДХМ: ПЭ= 1:5 (30 мл), и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 83% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 581,3 $(M+H)^+$.

[002081] Стадия 3 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[002082] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (140 мг, 241 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли DMP (204 мг, 482 мкмоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (2 X 30 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 57% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 579,1 $(M+H)^+$.

[002083] **Трет-бутил-N-(5-проп-2-иноксипентил)карбамат (Промежуточное соединение GG)**



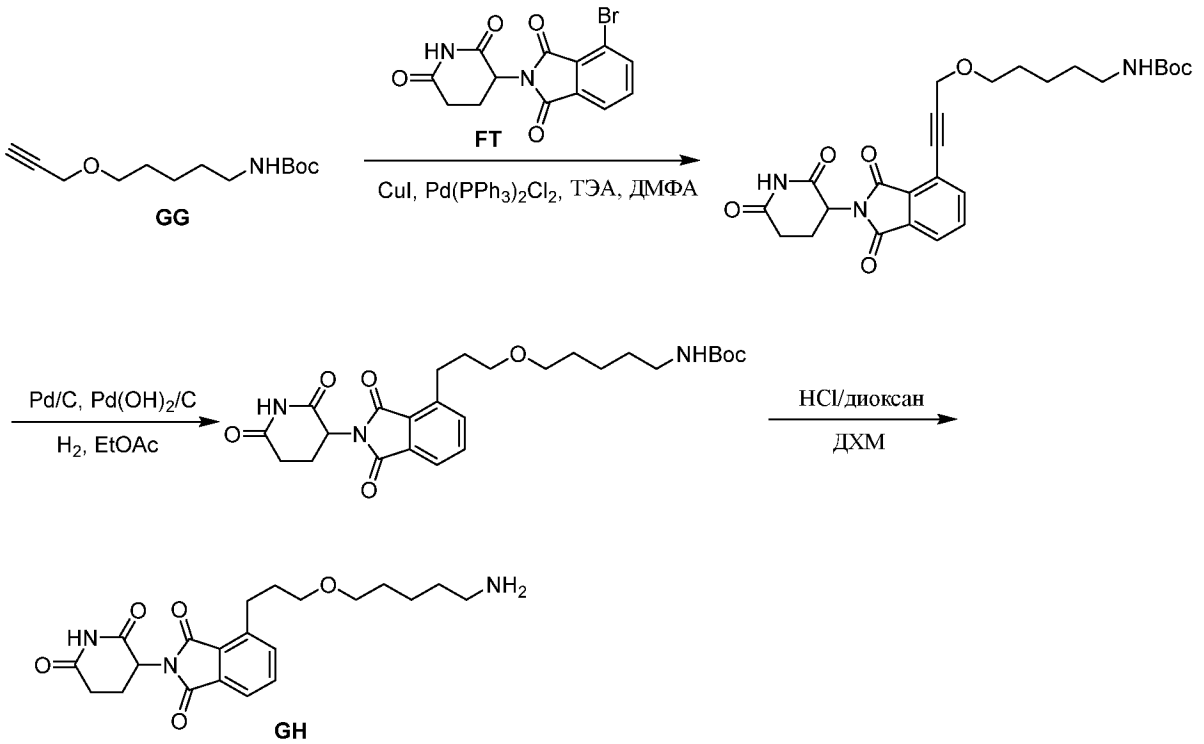
[002084] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(5-гидроксипентил)карбамат

[002085] К раствору 5-аминопентан-1-ола (21,3 г, 206 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли I_2 (2,63 г, 10,3 ммоль) и трет-бутоксикарбонилтрет-бутилкарбонат (54,2 г, 248 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 г, 95% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,60 (s, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,12 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,9 - 1,7 (m, 1H), 1,61 - 1,36 (m, 15H).

[002086] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(5-проп-2-иноксипентил)карбамат

[002087] К раствору трет-бутил-N-(5-гидроксипентил)карбамата (5,00 г, 24,6 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (3,07 г, 25,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли TBAI (545 мг, 1,48 ммоль) и KI (612 мг, 3,69 ммоль). Затем к указанной выше смеси добавляли KOH (1,38 г, 24,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 50% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,12 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,50 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,11 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2,41 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,33 (m, 13H).

[002088] **4-[3-(5-Аминопентокси)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GH)**



[002089] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]пентил]карбамат

[002090] 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение FT),CuI (28,2 мг, 148 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (104 мг, 148 мкмоль) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением. Затем в пробирку добавляли ДМФА (10 мл), ТЭА (2,70 г, 26,7 ммоль) и трет-бутил-N-(5-проп-2-иноксипентил)карбамат (715 мг, 2,97 ммоль, промежуточное соединение GG). Плотно закрытую пробирку нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 0,5 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (5 X 10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 74 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 498,1 $(M+H)^+$.

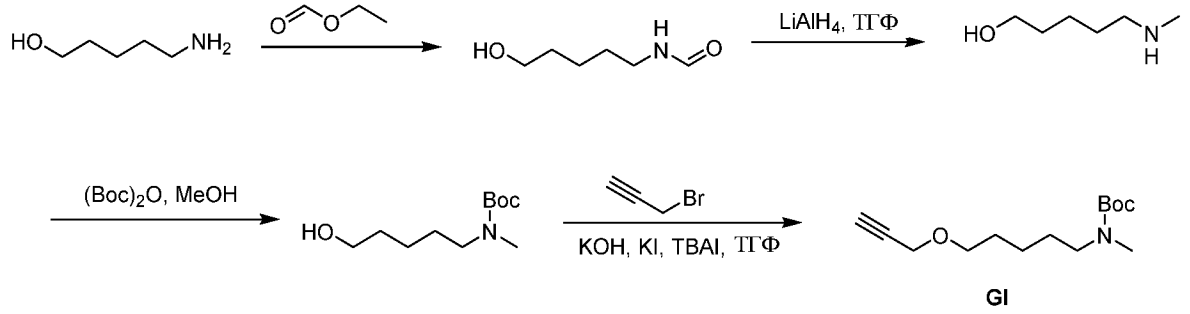
[002091] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]пентил]карбамат

[002092] К раствору трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]пентил]карбамата (0,50 г, 1,00 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$ (50 мг, 10 масс. %). Смесь несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25°C в течение 12 минут. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 75% выход) в виде желтой смолы; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 502,1 $(M+H)^+$.

[002093] Стадия 3 - 4-[3-(5-Аминопентокси)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002094] К раствору трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]пентил]карбамата (380 мг, 757 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанный продукт (330 мг, 65% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 402,3 $(M+H)^+$.

[002095] **Трет-бутилметил(5-(проп-2-ин-1-илокси)пентил)карбамат (Промежуточное соединение GI)**



[002096] Стадия 1 - N-(5-гидроксипентил)формамид

[002097] Раствор 5-аминопентан-1-ола (№ CAS 2508-29-4) (7 г, 67,9 ммоль) в этилформиате (20,1 г, 271 ммоль) нагревали до 90 °C в течение 6 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,9 г, 97% выход) в виде бесцветного масла. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 132,1 $(M+H)^+$.

[002098] Стадия 2 - 5-(Метиламино)пентан-1-ол

[002099] К раствору $LiAlH_4$ (3,09 г, 81,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно добавляли *N*-(5-гидроксипентил)формамид (8,9 г, 67,8 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили раствором 15% NaOH (20 мл). После этого добавляли 50 г безводного сульфата натрия и полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,95 г, 100% выход, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла.

[002100] Стадия 3 - Трет-бутил-(5-гидроксипентил)(метил)карбамат

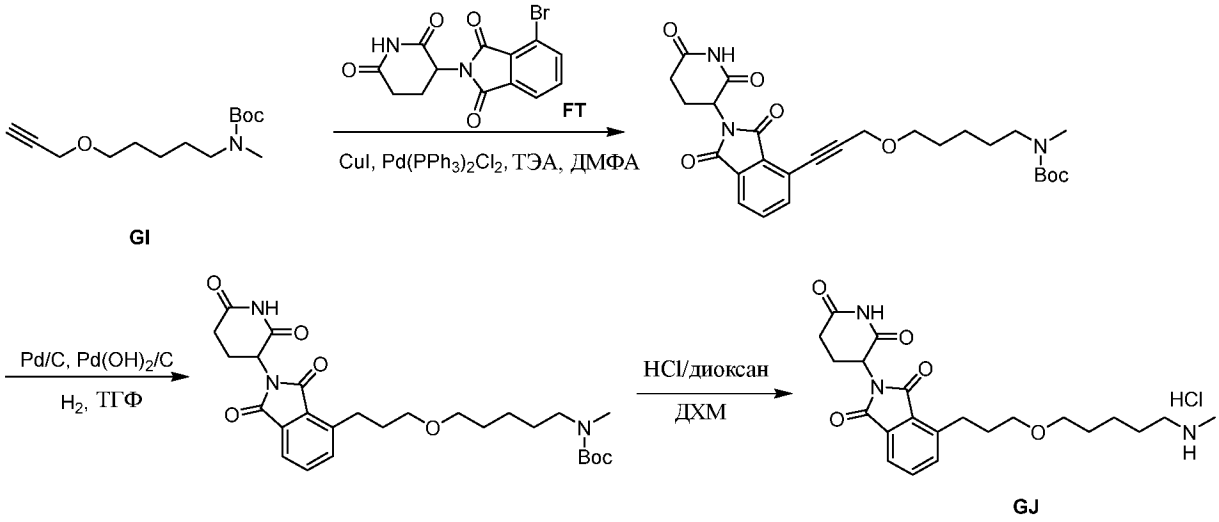
[002101] К раствору 5-(метиламино)пентан-1-ол (7,95 г, 67,8 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (14,8 г, 67,8 ммоль, 15,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,6 г, 65% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,66 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,42 - 1,33 (m, 2H).

[002102] Стадия 4 - Трет-бутилметил(5-(проп-2-ин-1-илокси)пентил)карбамат

[002103] К раствору трет-бутил-N-(5-гидроксипентил)-N-метилкарбамата (1,00 г, 4,60 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (575 мг, 4,83 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли KOH (334 мг, 5,06 ммоль, 85% чистота), KI (153 мг, 920 мкмоль) и TBAI (340 мг, 920 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=50:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (530 мг, 45 % выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,15 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,53 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,24 - 3,22 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,68 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,53 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,41 - 1,34 (m, 2H).

[002104] **2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-((5-**

(метиламино)пентил)окси)пропил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GJ)



[002105] Стадия 1 - Трет-бутил-(5-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)пентил)(метил)карбамат

[002106] 4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 593 мкмоль, промежуточное соединение FT), трет-бутил-N-метил-*N*-(5-проп-2-иноксипентил)карбамата (152 мг, 593 мкмоль, промежуточное соединение GI), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41,6 мг, 59,3 мкмоль), CuI (11,3 мг, 59,3 мкмоль) и ТЭА (1,08 г, 10,7 ммоль, 1,49 мл) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в ДМФА (3 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали с использованием N_2 и плотно закрытую пробирку нагревали до 80 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 66% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 4,95 - 4,91 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,14 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,83 - 2,66 (m, 7H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,49 - 1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36 - 1,30 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 512,1 $(M+H)^+$.

[002107] Стадия 2 - Трет-бутил-(5-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пропокси)пентил) (метил)карбамат

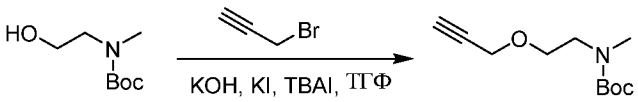
[002108] К раствору трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-иноксиj]пентил]-N-метилкарбамата (260 мг, 391 мкмоль) в ТГФ (20

мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (26 мг, 10 масс. %) и Pd/C (26 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 538,1 $(M+Na)^+$.

[002109] Стадия 3 - 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-((5-(метиламино)пентил)окси)пропил)изоиндолин-1,3-дион

[002110] К раствору трет-бутил-N-[5-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]пентил]-N-метилкарбамата (260 мг, 388 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (175 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета который применяли на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 416,1 $(M+H)^+$.

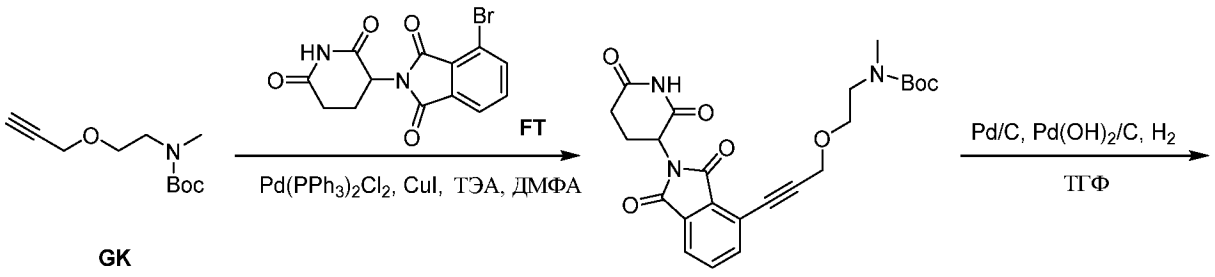
[002111] **Трет-бутил-N-метил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамат (Промежуточное соединение GK)**

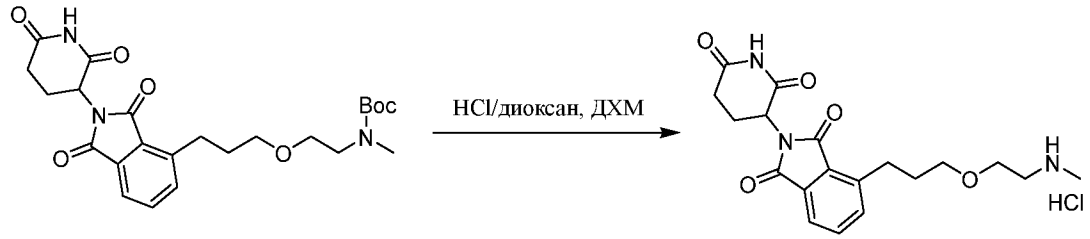


GK

[002112] К раствору трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамата (4 г, 22,8 ммоль, № CAS 57561-39-4) и 3-бромпроп-1-ина (2,72 г, 22,8 ммоль, 1,97 мл) в ТГФ (40 мл) добавляли TBAI (505 мг, 1,37 ммоль), KI (568 мг, 3,42 ммоль) и KOH (1,28 г, 22,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1, Rf =0,6), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,9 г, 59% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,15 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,53 - 2,35 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

[002113] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GL)**





[002114] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этил]-N-метилкарбамат

[002115] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (379 мг, 1,78 ммоль, промежуточное соединение GK) и 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дионп (300 мг, 889 мкмоль, промежуточное соединение FT) в ДМФА (4 мл) добавляли ТЭА (1,62 г, 16,0 ммоль, 2,23 мл), CuI (16,9 мг, 88,9 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62,4 мг, 88,9 мкмоль), реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 мин при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=5/1 до 1/0, Rf = 0,29), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (430 мг, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 370,2 $(M+H-100)^+$.

[002116] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамат

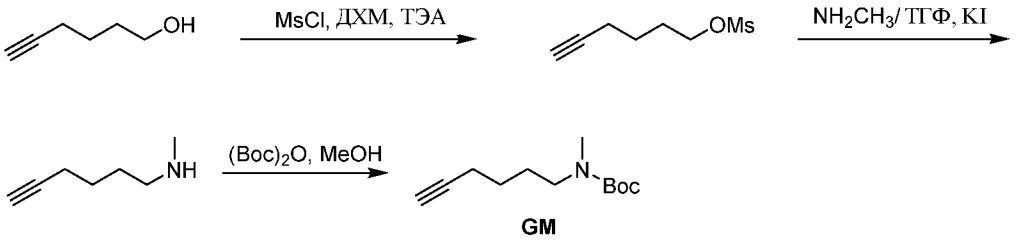
[002117] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этил]-N-метилкарбамата (430 мг, 915 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (250 мг, 10 масс. %) и Pd/C (250 мг, 10 масс. %), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 16

часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 80% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 496,2 $(M + Na)^+$.

[002118] Стадия 3 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион

[002119] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамата (350 мг, 739 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 374,2 $(M+H)^+$.

[002120] **Трет-бутил-N-гекс-5-инил-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение GM)**



GM

[002121] Стадия 1 - Гекс-5-инилметансульфонат

[002122] К раствору гекс-5-ин-1-ола (2,00 г, 20,4 ммоль, № CAS 928-90-5) и ТЭА (5,16 г, 51,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MsCl (2,80 г, 24,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 часов. После завершения смесь гасили водой (20 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,20 г, 89% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,27 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 1,98 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H).

[002123] Стадия 2 - N-метилгекс-5-ин-1-амин

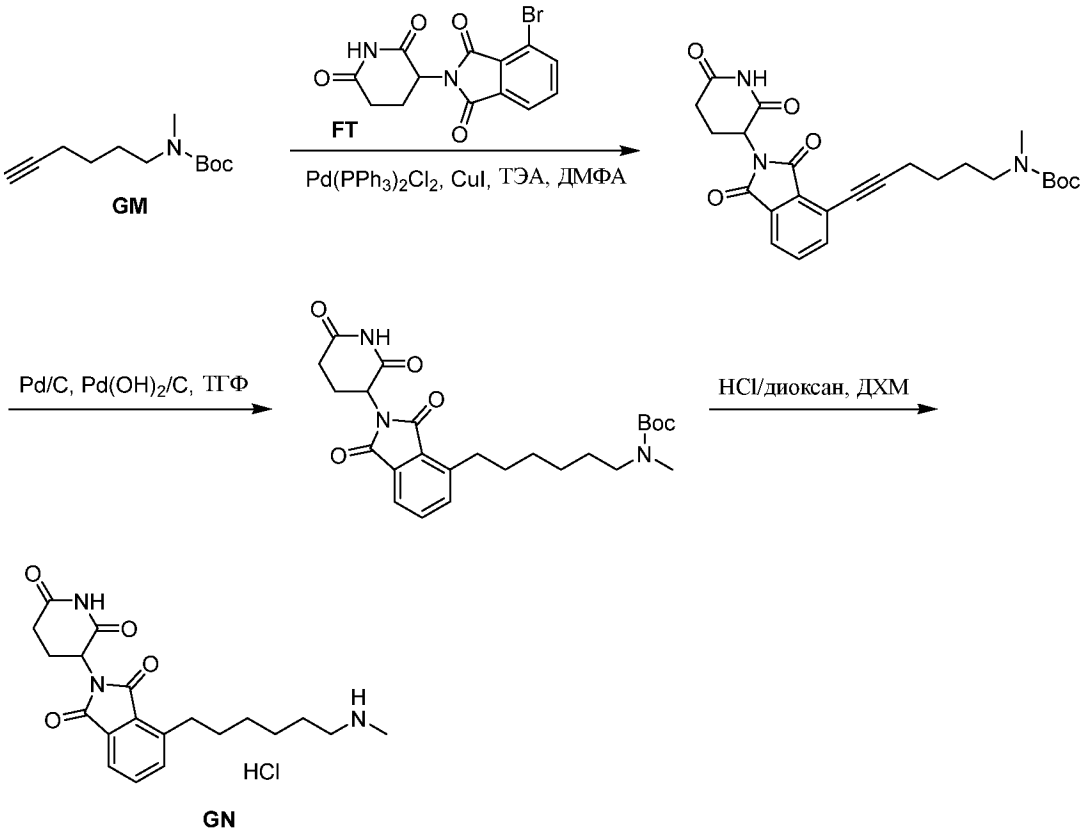
[002124] Раствор гекс-5-инилметансульфоната (0,60 г, 3,40 ммоль) и KI (28,3 мг, 170 мкмоль) в растворе метанамина (2 М, 8,51 мл) перемешивали при 55 °C в течение 15 часов.

После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,25 г, 66% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,63 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 - 2,19 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 4H).

[002125] Стадия 3 - Трет-бутил-N-гекс-5-инил-N-метилкарбамат

[002126] К раствору N-метилгекс-5-ин-1-амина (500 мг, 4,50 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1,18 г, 5,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 17 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (670 мг, 70% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,88 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,60 - 1,53 (m, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

[002127] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[6-(метиламино)гексил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GN)**



[002128] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[6-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-

изоиндолин-4-ил]гекс-5-инил]-N-метилкарбамат

[002129] 4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (0,60 г, 1,78 ммоль, промежуточное соединение FT), CuI (33,9 мг, 178 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (125 мг, 178 мкмоль) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением. Затем в указанную выше пробирку добавляли трет-бутил-N-гекс-5-инил-N-метилкарбамат (602 мг, 2,85 ммоль, промежуточное соединение GM), ТЭА (3,24 г, 32,0 ммоль) и ДМФА (5 мл). Смесь дегазировали с использованием газообразного N_2 в течение 5 минут. Плотно закрытую пробирку нагревали при 80°C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (720 мг, 78% выход) в виде смолы желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 490,1 $(M+Na)^+$.

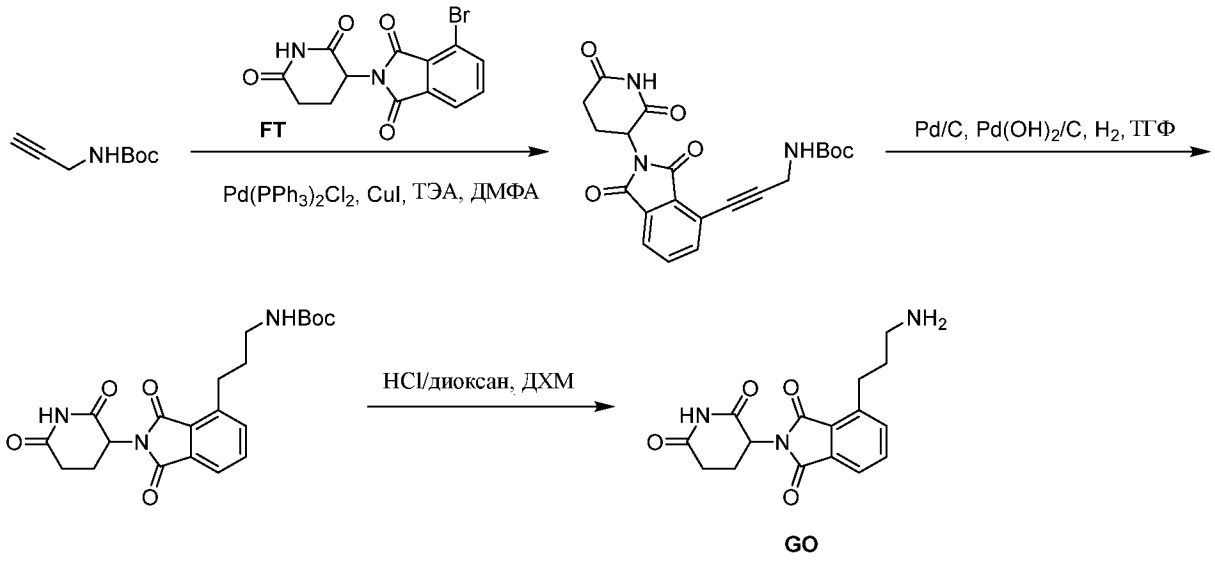
[002130] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[6-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]гексил]-N-метилкарбамат

[002131] К раствору трет-бутил-N-[6-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]гекс-5-инил]-N-метилкарбамата (720 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (0,2 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (620 мг, 95% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 494,1 $(M+Na)^+$.

[002132] Стадия 3 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[6-(метиламино)гексил]изоиндолин-1,3-дион

[002133] К раствору трет-бутил-N-[6-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]гексил]-N-метилкарбамата (620 мг, 1,31 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (530 мг, 94% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 372,2 $(M+H)^+$.

[002134] **4-(3-Аминопропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GO)**



[002135] Стадия 1 - Трет-бутил(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)карбамат

[002136] 4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (200 мг, 593 мкмоль, промежуточное соединение FT), трет-бутил-N-проп-2-инилкарбамат (№ CAS: 92136-39-5) (92,0 мг, 593 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41,6 мг, 59,3 мкмоль) и ТЭА (1,08 г, 10,7 ммоль, 1,49 мл), CuI (11,3 мг, 59,3 мкмоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в ДМФА (3 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали с использованием N_2 и затем плотно закрытую пробирку нагревали до 80 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 5,01 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,94 - 2,74 (m, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,50 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 434,0 $(M+Na)^+$.

[002137] Стадия 2 - Трет-бутил(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пропил)карбамат

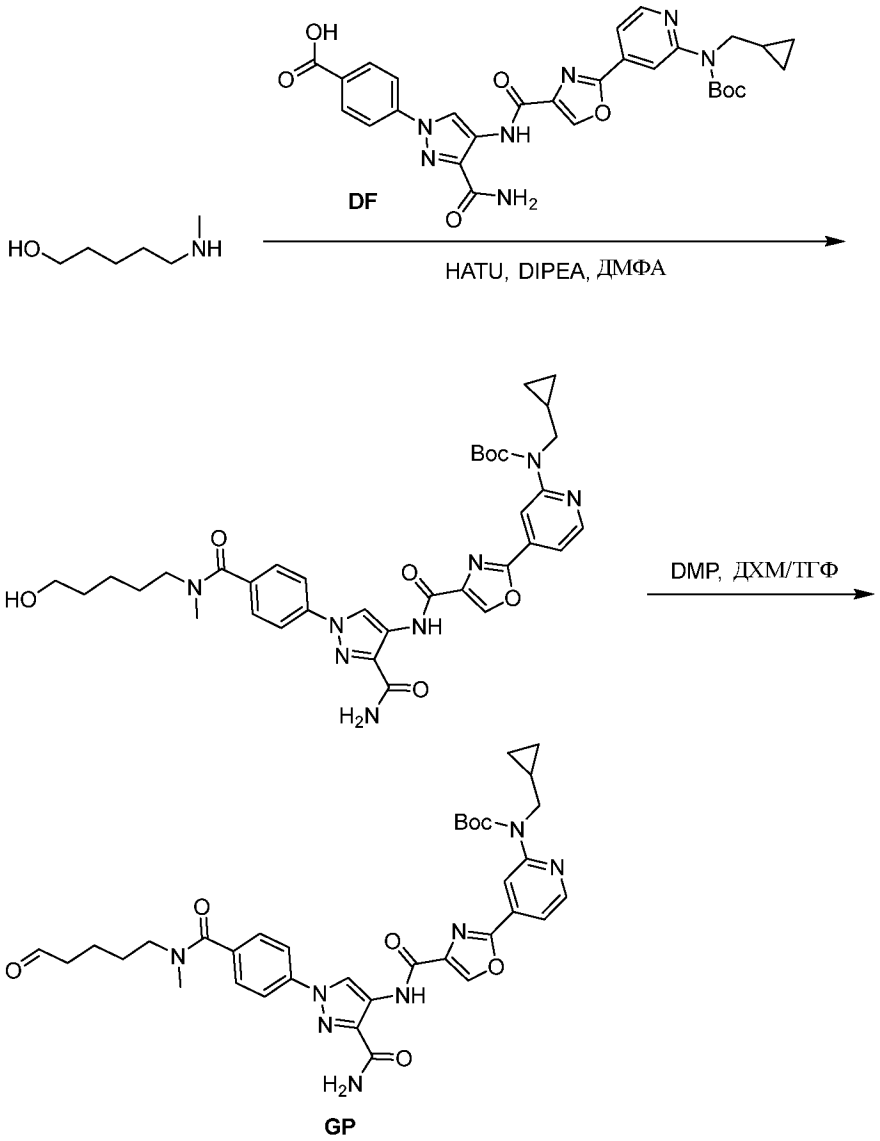
[002138] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инил]карбамата (200 мг, 433 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (20 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь

перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 438,0 $(M+Na)^+$.

[002139] Стадия 3 - 4-(3-Аминопропил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

[002140] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропил]карбамата (200 мг, 404 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (142 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

[002141] **Трет-бутил-(4-(4-((3-карбамоил-1-(4-(метил(5-оксопентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)(циклопропилметил)карбамат (Промежуточное соединение GP)**



[002142] Стадия 1 - Трет-бутил-(4-(4-((3-карбамоил-1-(4-((5-гидроксипентил)(метил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)(циклопропилметил)карбамат

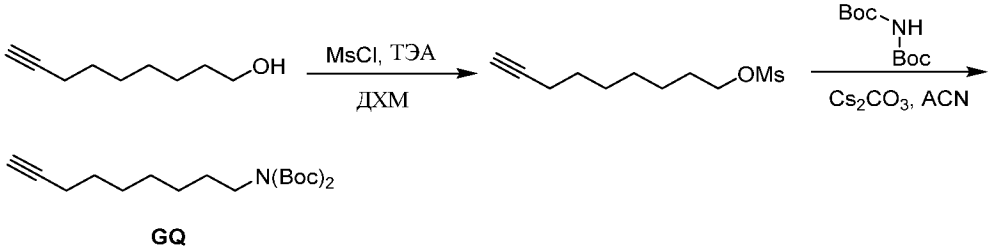
[002143] К раствору 5-(метиламино)пентан-1-ола (141 мг, 918 мкмоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения GI) и 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойной кислоты (539 мг, 918 мкмоль, промежуточное соединение DF) в ДМФА (25 мл) добавляли DIPEA (593 мг, 4,59 ммоль, 799 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли

HATU (384 мг, 1,01 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в условиях подкисления: 0,1%, HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 48% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,97 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,73 - 3,71 (m, 1H), 3,63 - 3,61 (m, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,54 - 1,50 (m, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 3H), 0,50 - 0,40 (m, 2H), 0,34 - 0,25 (m, 2H).

[002144] Стадия 2 - Трет-бутил-(4-(4-((3-карбамоил-1-(4-(метил(5-оксопентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)(циклопропилметил)карбамат (9) - Notebook Page: EW5356-822

[002145] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[5-гидроксипентил(метил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-*N*-(циклопропилметил)карбамат (300 мг, 437 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (371 мг, 874 мкмоль, 270 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaS_2O_3 (30 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), затем промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (299 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 685,1 $(M+H)^+$.

[002146] **Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-нон-8-инилкарбамат (Промежуточное соединение GQ)**



GQ

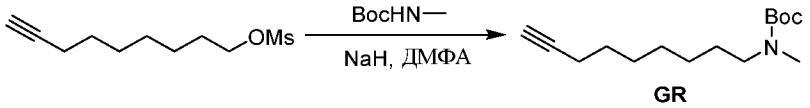
[002147] Стадия 1 - Non-8-инилметансульфонат

[002148] К смеси нон-8-ин-1-ола (5,00 г, 35,6 ммоль, № CAS 10160-28-8) и ТЭА (10,8 г, 106 ммоль, 14,8 мл) в ДХМ (100 мл) добавляли MsCl (6,13 г, 53,4 ммоль, 4,14 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,70 г, 98% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,22 - 2,18 (m, 2H), 1,95 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 2H), 1,47 - 1,36 (m, 6H).

[002149] Стадия 2 - Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-нон-8-инилкарбамат

[002150] К смеси нон-8-инилметансульфоната (1,00 г, 4,58 ммоль) и трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонилкарбамата (1,49 г, 6,87 ммоль, № CAS 51779-32-9) в ACN (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4,48 г, 13,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (650 мг, 41% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,59 - 3,53 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 4H), 1,52 (s, 18H), 1,45 - 1,29 (m, 6H).

[002151] **Трет-бутил-N-метил-N-нон-8-инилкарбамат (Промежуточное соединение GR)**

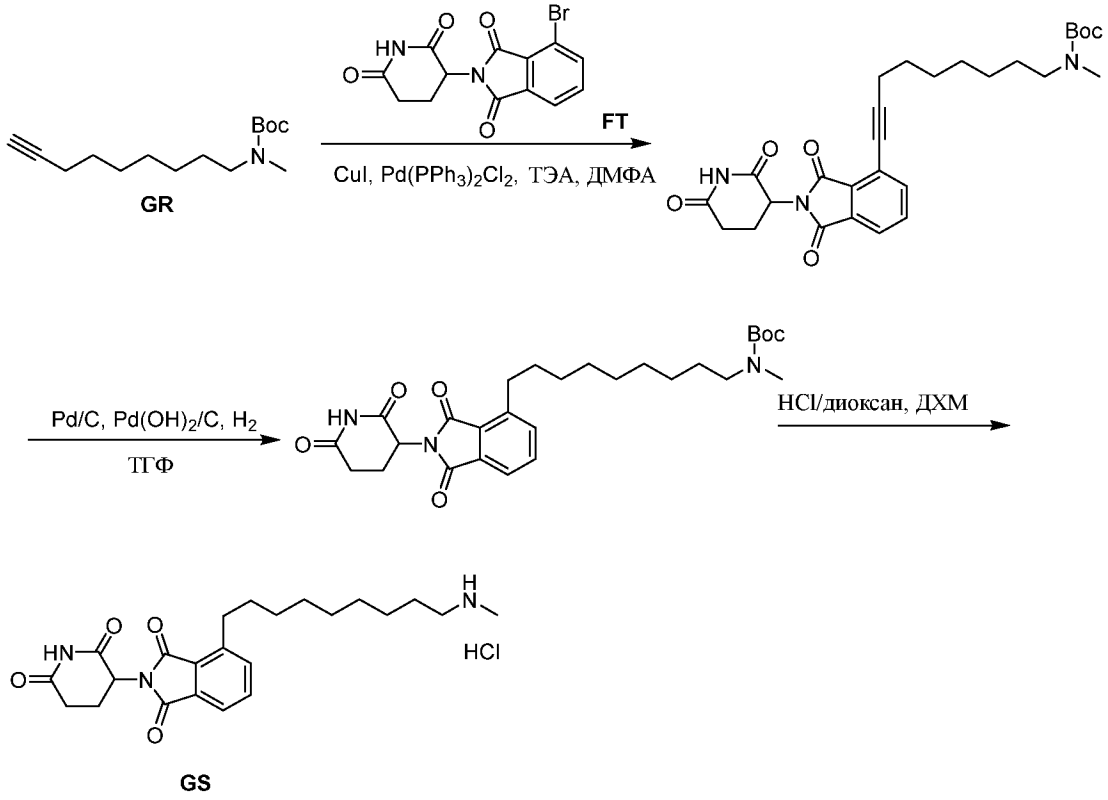


GR

[002152] К раствору трет-бутил-N-метилкарбамата (300 мг, 2,29 ммоль, № CAS 16066-84-5) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (183 мг, 4,58 ммоль, 60% чистота) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Затем добавляли нон-8-инилметансульфонат (0,5 г, 2,29 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения GQ) в сухом ДМФА (2 мл) при 0°C, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. После завершения смесь гасили путем добавления H_2O (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл), и органическую фазу концентрировали под

вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (410 мг, 70% выход) в виде бесцветного масла.^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,14 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74 - 2,72 (m, 1H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,35 - 1,18 (m, 6H).

[002153] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[9-(метиламино)нонил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GS)**



[002154] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]нон-8-инил]-N-метилкарбамат

[002155] 4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (300 мг, 889 мкмоль, промежуточное соединение FT), CuI (16,9 мг, 88,9 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62,4 мг, 88,9 мкмоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением. Затем в указанную выше пробирку добавляли трет-бутил-N-метил-N-нон-8-инилкарбамат (405 мг, 1,60 ммоль, промежуточное соединение GR), ТЭА (1,62 г, 16,0 ммоль, 2,23 мл) и ДМФА (3 мл). Смесь дегазировали с использованием N_2 в течение 5 минут. Плотно закрытую пробирку нагревали при 80°C в течение 30 минут при воздействии микроволновым

излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 77% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 532,4 $(M+Na)^+$.

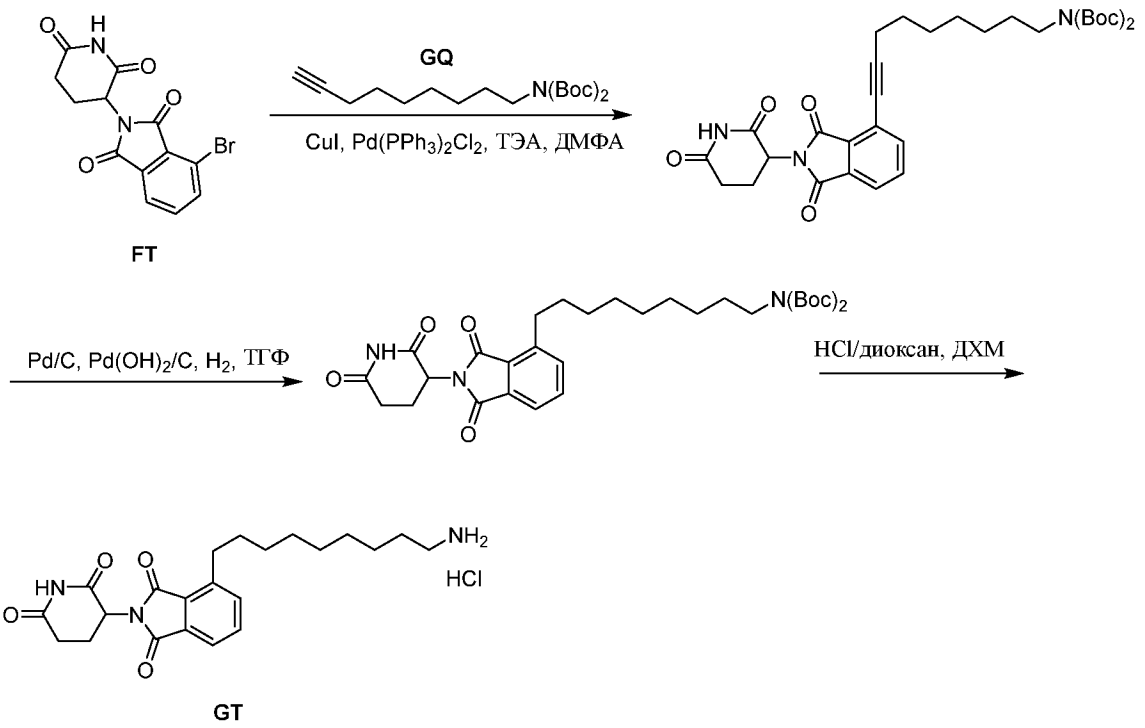
[002156] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]нонил]-N-метилкарбамат

[002157] К раствору трет-бутил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]нон-8-инил]-N-метилкарбамата (380 мг, 745 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10 масс. %) и Pd/C (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 12 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 536,2 $(M + Na)^+$.

[002158] Стадия 3-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[9-(метиламино)нонил]изоиндолин-1,3-дион

[002159] К раствору трет-бутил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]нонил]-N-метилкарбамат (380 мг, 739 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 мин. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 414,3 $(M+H)^+$.

[002160] **4-(9-Аминононил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GT)**



[002161] Стадия 1 - Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]нон-8-инил]карбамат

[002162] К смеси 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 889 мкмоль, промежуточное соединение FT) и трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-нон-8-инилкарбамата (453 мг, 1,33 ммоль, промежуточное соединение GQ) в ДМФА (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62,4 мг, 88,9 мкмоль), CuI (16,9 мг, 88,9 мкмоль) и ТЭА (1,62 г, 16,0 ммоль, 2,23 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA) соединение (340 мг, 64% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 618,4 $(M+Na)^+$.

[002163] Стадия 2 - Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]нонил]карбамат

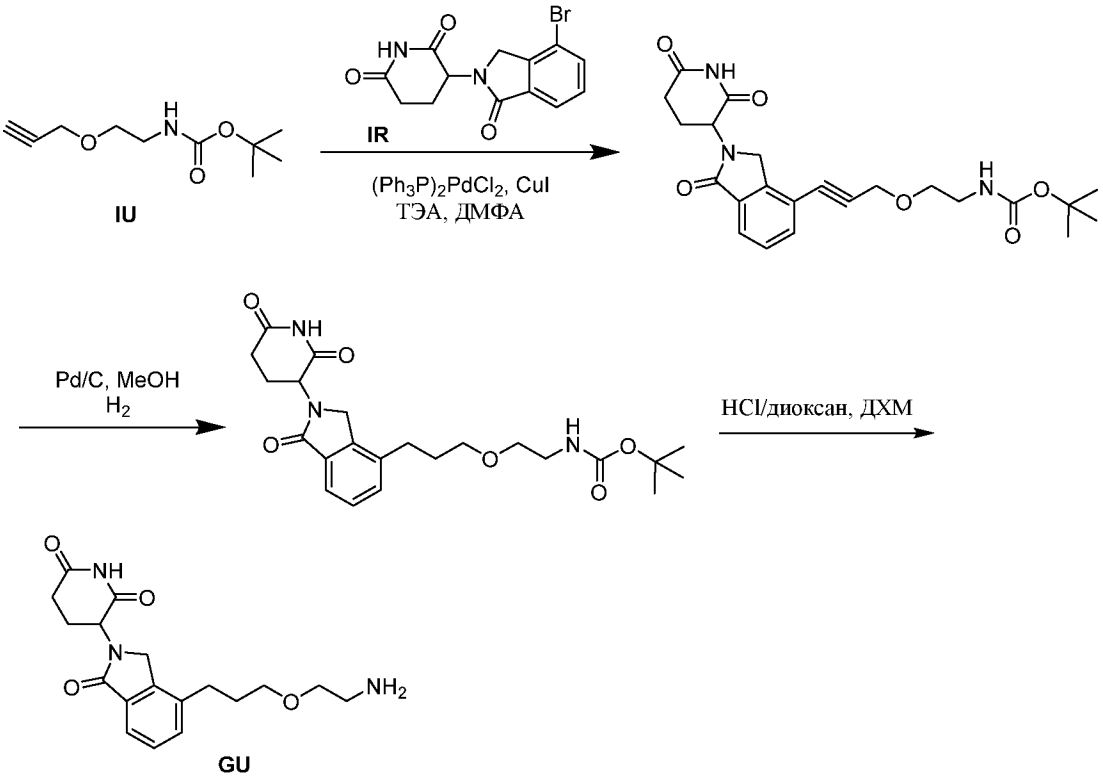
[002164] К смеси трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]нон-8-инил]карбамата (440 мг, 738 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (150 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)).

После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (442 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 622,5 $(M+Na)^+$.

[002165] Стадия 3 - 4-(9-Аминононил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002166] К смеси трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[9-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин -4-ил]нонил]карбамата (442 мг, 737 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 99% выход, HCl) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 400,3 $(M+H)^+$.

[002167] **3-[4-[3-(2-аминоэтокси)пропил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GU)**



[002168] Стадия 1 - трет-бутил-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этил)карбамат

[002169] К перемешиваемому раствору 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

2,6-диона (0,5 г, 1,551 ммоль, промежуточное соединение IR) в ДМФА (6,0 мл) добавляли трет-бутил-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)карбамат (0,46 г, 2,32 ммоль, промежуточное соединение IU) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували с помощью газообразного N_2 в течение 20 мин. К этой перемешиваемой реакционной смеси добавляли CuI (0,014 г, 0,077 ммоль), ТЭА (6,0 мл, 36,09 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$(0,054 г, 0,0776 ммоль) и смесь дополнительно продували с помощью газообразного N_2 в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали трет-бутил-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этил)карбамат (0,28 г, 0,64 ммоль). ЖХМС m/z: ЭР+ 386,17 $(M-55)^+$.

[002170] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этил)карбамат

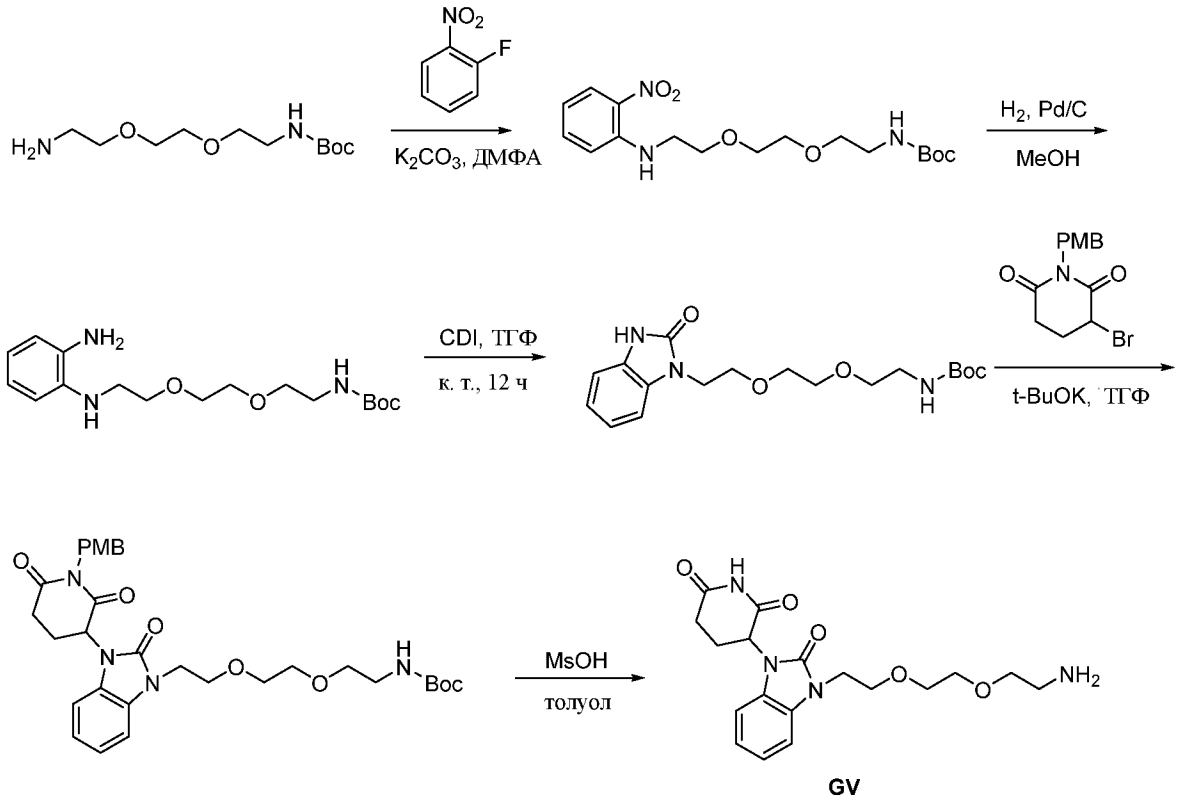
[002171] К раствору трет-бутил-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этил)карбамата (1,5 г, 3,40 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10 масс. % Pd/C (0,2 г) при комнатной температуре. Через реакционную смесь продували газообразный водород при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с использованием 4% MeOH в MDC), в результате чего получали трет-бутил-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этил)карбамат (0,6 г, 1,34 ммоль). ЖХМС m/z: ЭР+ 346,2 (M-99)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,01 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 3,6 Гц, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 6,80 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,15 (dd, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 12,9, 6,4 Гц, 7H), 3,08 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,94 (ddd, J = 17,3, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,69 (dd, J = 8,9, 6,5 Гц, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,42 (td, J = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,02 (dtd, J = 12,6, 5,3, 2,3 Гц, 1H), 1,83 (p, J = 6,8 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

[002172] Стадия 3 - 3-(4-(3-(2-аминоэтокси)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

[002173] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-

изоиндолин-4-ил]пропокси]этил]карбамата (200 мг, 448 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (170 мг, 80% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 346,3 $(M+H)^+$.

[002174] **3-[3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GV)**



GV

[002175] Стадия 1: трет-бутил-(2-(2-(2-((2-нитрофенил)амино)этокси)этокси)этил)карбамат

[002176] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)карбамата (15,0 г, 0,060 моль, № CAS 153086-78-3) в ДМФА (30 мл) добавляли 1-фтор-2-нитробензол (10,2 г, 0,072 ммоль) и K_2CO_3 (25,1 г, 0,182 ммоль) при к.т.. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 3 ч. Смесь гасили водой и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир / EtOAc = 5% - 80%), в результате чего получали желаемое соединение

(12,8 г, 57% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 370,2 $(M+H)^+$.

[002177] Стадия 2: трет-бутил-(2-(2-(2-((2-аминофенил)амино)этокси)этокси)этил)карбамат

[002178] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-((2-нитрофенил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата (12,8 г, 34,7 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (720 мг) при к.т.. Реакционную смесь дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов в атмосфере водорода. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали желаемое соединение (11,2 г, 95% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 340,2 $(M+H)^+$.

[002179] Стадия 3: трет-бутил-(2-(2-(2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этокси)этокси)этил)карбамат

[002180] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-((2-аминофенил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата (11,2 г, 33,04 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли CDI (6,5 г, 40,37 ммоль) при к.т.. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь гасили водой и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир / EtOAc =5% - 80%), в результате чего получали желаемое соединение (3,7 г, 31% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 10,84 (s, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 3H), 6,75 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3,94 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,66 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,51 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 3,44 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,32 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,02 (q, J = 5,9 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

[002181] Стадия 4: трет-бутил-(2-(2-(2-(3-(1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этокси)этокси)этил)карбамат

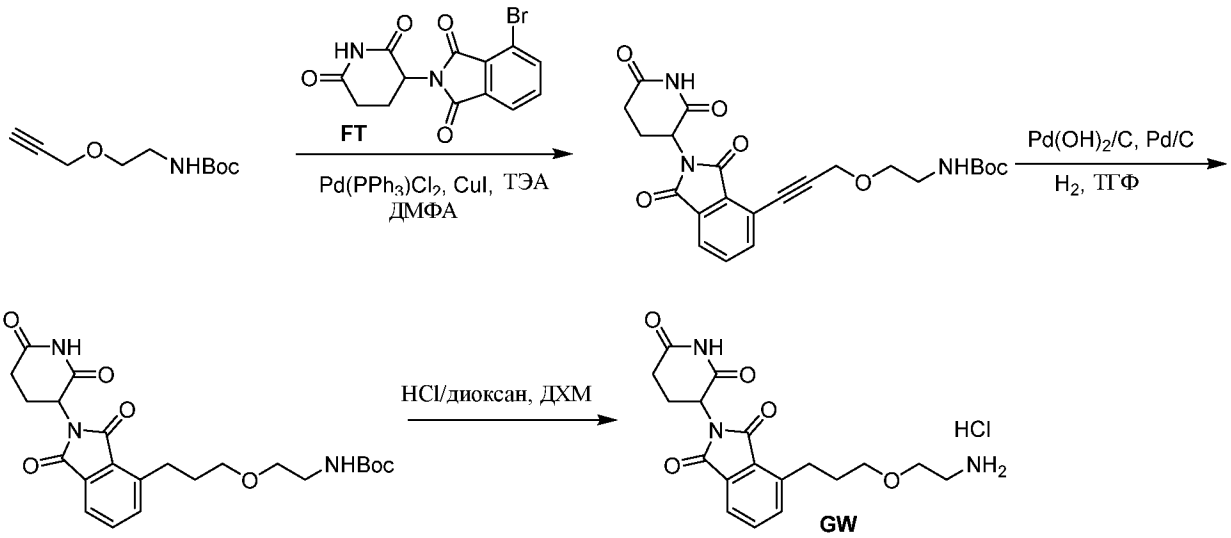
[002182] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-(2-(2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этокси)этокси)этил)карбамата (1,5 г, 4,12 ммоль) в ТГФ (300 мл) порциями добавляли t-BuOK (370 мг, 3,3 моль) при комнатной температуре. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем по каплям добавляли 3-бром-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (1,9 г, 6,16 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем порциями добавляли

вторую партию t-BuOK (370 мг, 3,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Затем смесь вливали в воду и подвергали экстракции с использованием EtOAc(3 x 200 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали на колонке на силикагеле, элюирование с использованием EtOAc : ДХМ =2:1 до получения указанного в заголовке соединения (600 мг, 24% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,36 (m, J = 8,50 Гц, 2 H), 7,17 (d, J = 7,75 Гц, 1 H), 7,08 (t, J = 7,75 Гц, 1 H), 6,94 (t, J = 7,75 Гц, 1 H), 6,83 (m, J = 8,38 Гц, 2 H), 6,50 (d, J = 7,88 Гц, 1 H), 5,23 (dd, J = 13,13, 5,38 Гц, 1 H), 4,96 (d, J = 2,00 Гц, 2 H), 4,09 (t, J = 5,63 Гц, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 5 H), 3,57 - 3,62 (m, 2 H), 3,51 - 3,56 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 2,95 - 3,07 (m, 1 H), 2,77 - 2,89 (m, 1 H), 2,54 - 2,68 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 597,0 $(M+H)^+$.

[002183] Стадия 5: 3-(3-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[002184] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-(3-(1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этокси)этокси)этил)карбамата (640 мг, 1,074 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли MsOH (2,1 г, 21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток вливали в ледяную воду, затем подщелачивали с помощью насыщенного $NaHCO_3$ до значения pH, равного 7-8. Затем смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюирование с использованием ACN / H_2O (0,1% HCOOH) = 0% - 10%, в результате чего получали желаемое соединение в форме соли муравьиной кислоты в виде бесцветного масла (62 мг, 15% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 7,33 (d, J = 7,38 Гц, 1 H), 7,01 - 7,24 (m, 3 H), 5,45 (dd, J = 12,57, 5,07 Гц, 1 H), 4,27-4,54 (m, 2 H), 4,04 - 4,13 (m, 2 H), 3,68 - 3,86 (m, 2 H), 3,61 (ушир. s., 2 H) 3,34 - 3,58 (m, 4 H), 2,89 - 3,03 (m, 1 H), 2,63 - 2,84 (m, 2 H), 1,98 - 2,18 (m, 1 H) ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 377,0 $(M+H)^+$.

[002185] **4-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GW)**



[002186] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этил]карбамат

[002187] К раствору 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,95 г, 5,79 ммоль, промежуточное соединение FT) и трет-бутил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (1,50 г, 7,53 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CP) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (406 мг, 579 мкмоль), ТЭА (10,5 г, 104 ммоль) и CuI (110 мг, 579 мкмоль). Смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 68% выход) в виде масла светло-желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 478,0 $(M+Na)^+$.

[002188] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этил]карбамат

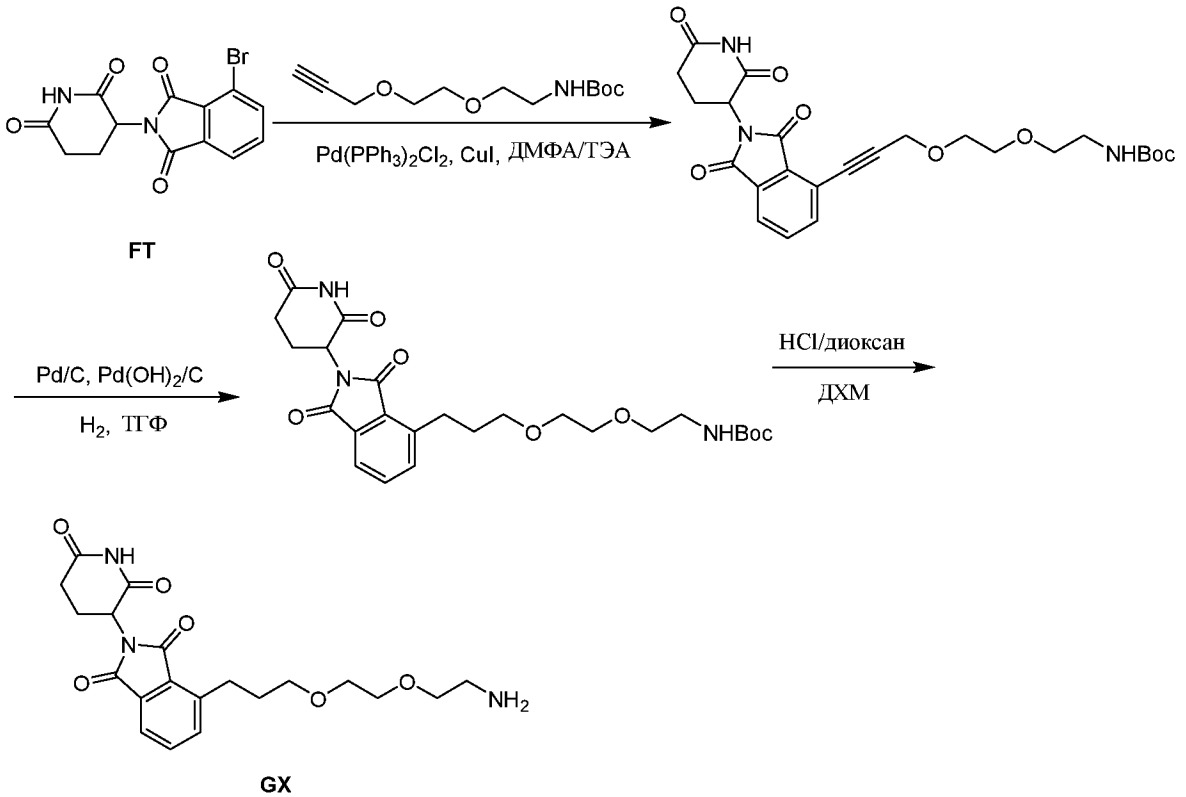
[002189] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этил]карбамата (1,00 г, 2,20 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, 10% масса/масса) и $Pd(OH)_2/C$ (0,2 г, 10% масса/масса) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под

вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 60 % выход) в виде твердого вещества белого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 482,2 $(M+Na)^+$.

[002190] Стадия 3 - 4-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (7) - Notebook Page: EW5417-748

[002191] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этил]карбамат (200 мг, 435 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 0,8 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (156 мг, 90% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 360,1 $(M+H)^+$.

[002192] **4-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение GX)**



[002193] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамат

[002194] К раствору 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1 г, 2,97 ммоль, промежуточное соединение FT) и трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-

иноксиэтокси)этил]карбамата (1,44 г, 5,93 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ) в ДМФА (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмоль), ТЭА (5,4 г, 53,3 ммоль, 7,43 мл) и CuI (56,4 мг, 296 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 мин при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, петролейный эфир/этилацетат=5/1 до 1/0, Rf = 0,73), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 72% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 500,1 $(M+H)^+$.

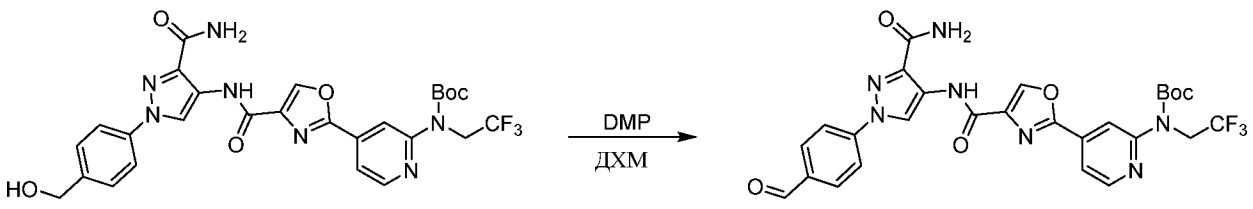
[002195] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[002196] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамата (600 мг, 1,20 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 1,20 ммоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (300 мг, 1,20 ммоль, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 526,4 $(M + Na)^+$.

[002197] Стадия 3 - 4-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002198] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (600 мг, 1,19 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,00 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 404,3 $(M+H)^+$.

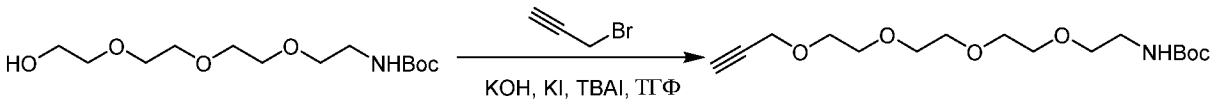
[002199] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение GY)**



GY

[002200] Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат синтезировали как описано ниже на стадии 1 примера 171.

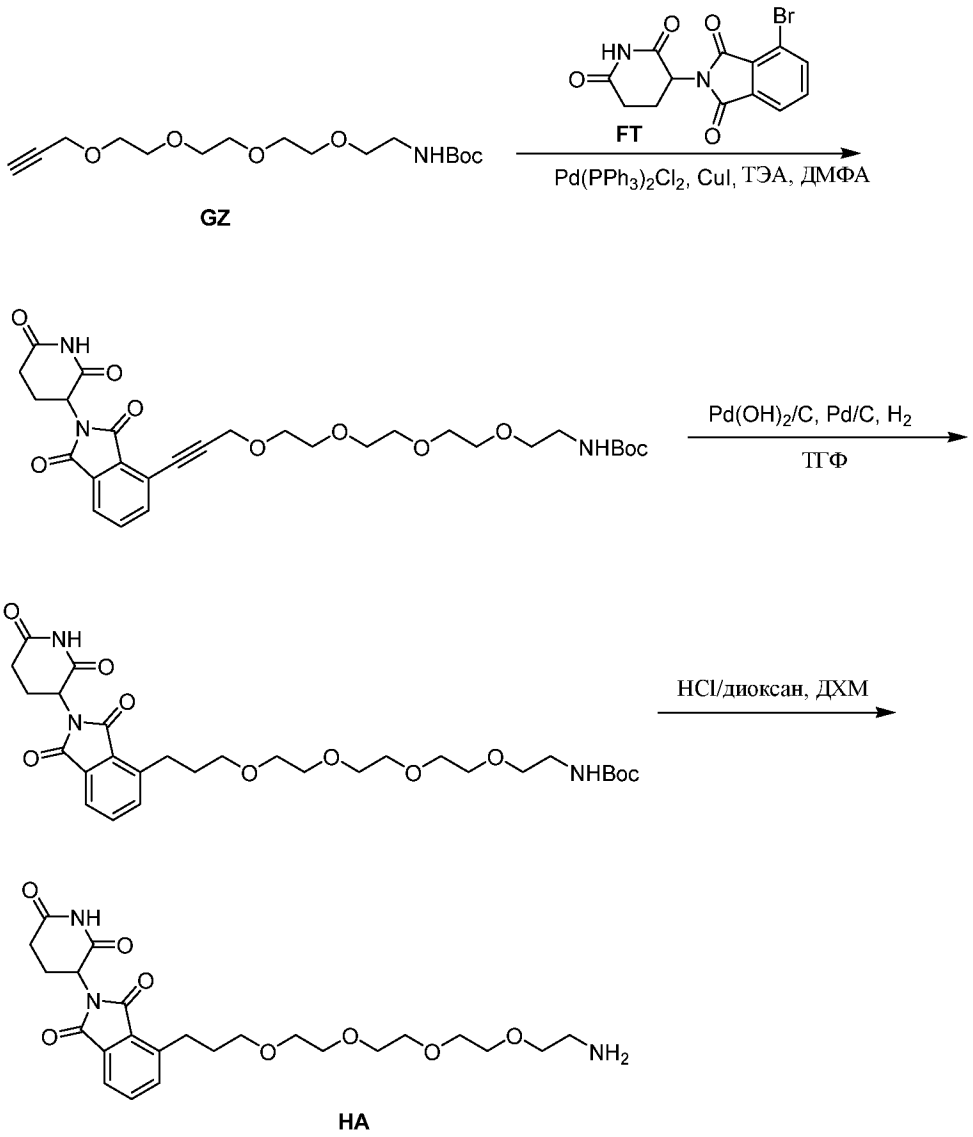
[002201] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение GZ)**



GZ

[002202] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-этил]карбамата (2,00 г, 6,82 ммоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения AO) и 3-бромпроп-1-ина (973 мг, 8,18 ммоль, 705 мкл) в ТГФ (30 мл) добавляли TBAI (151 мг, 409 мкмоль), KI (169 мг, 1,02 ммоль), KOH (382 мг, 6,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,85 г, 37% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,06 (s, 1H), 4,21 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 14H), 3,54 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,46 - 2,43 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[002203] **4-[3-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение HA)**



[002204] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[002205] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (690 мг, 2,08 ммоль, промежуточное соединение GZ) и 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (540 мг, 1,60 ммоль, промежуточное соединение FT) в ДМФА (6 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (112 мг, 160 мкмоль), CuI (30,5 мг, 160 мкмоль) и ТЭА (2,92 г, 28,8 ммоль, 4,01 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (580 мг, 61% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 610,4 $(M+Na)^+$.

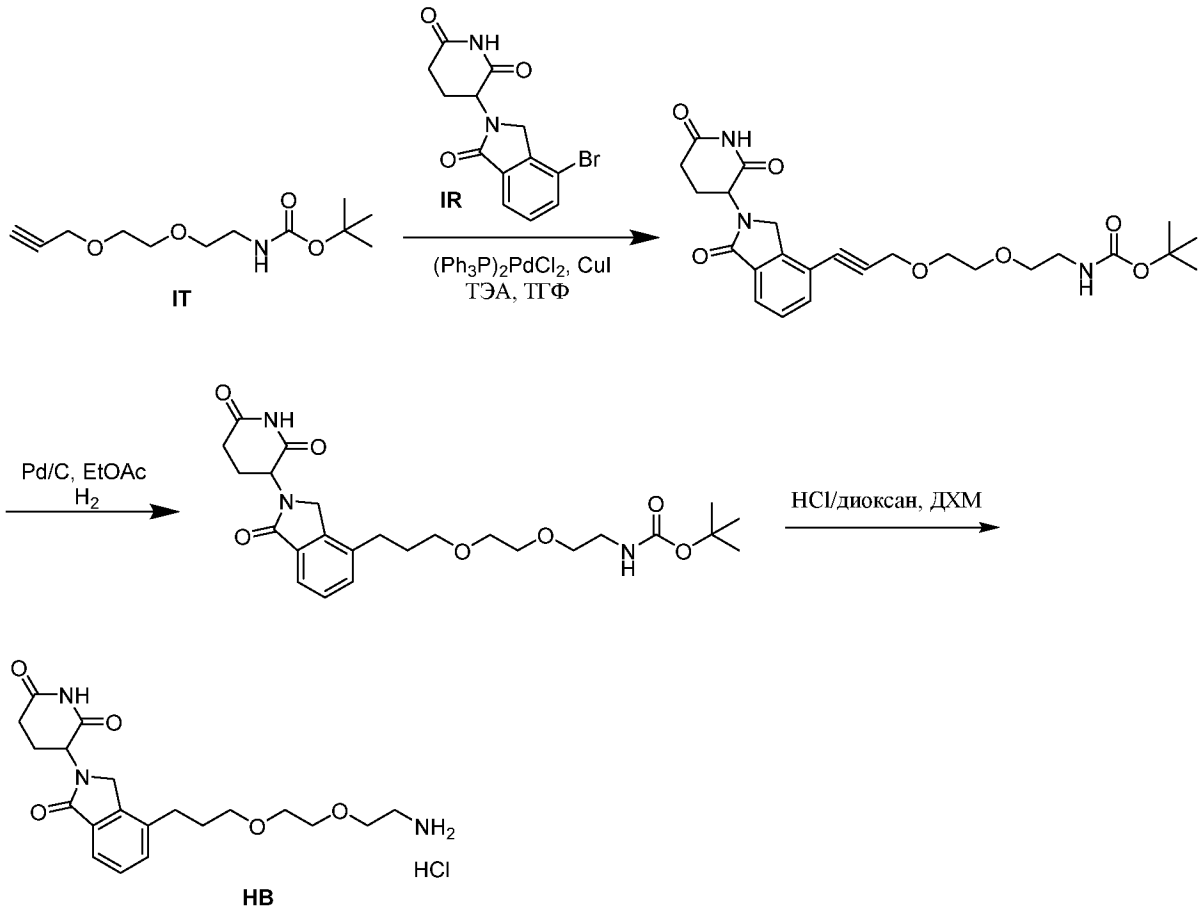
[002206] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[002207] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (380 мг, 646 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (150 мг, 10 масс. %) и Pd/C (150 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (382 мг, 99% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 592,3 $(M+H)^+$.

[002208] Стадия 3 - 4-[3-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002209] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (382 мг, 645 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 99% выход, HCl) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 492,3 $(M+H)^+$.

[002210] **3-[4-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HB)**



[002211] Стадия 1 - (2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

[002212] К перемешиваемому раствору 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,3 г, 0,93 ммоль, промежуточное соединение IR) в ДМФА (6,0 мл) добавляли трет-бутил-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамат (0,34 г, 1,39 ммоль, промежуточное соединение IT) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували с помощью газообразного N_2 в течение 20 мин. К этой перемешиваемой реакционной смеси добавляли CuI (0,008 г, 0,0465 ммоль), ТЭА (3,2 мл, 22,35 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$(0,032 г, 0,0465 ммоль) и реакционную смесь дополнительно продували с помощью газообразного N_2 в течение 20 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал

очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с использованием 3% MeOH в MDC), в результате чего получали трет-бутил-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат (0,2 г, 0,412 ммоль). ЖХМС m/z: (ЭР+) 508,2 $(M+23)^+$.

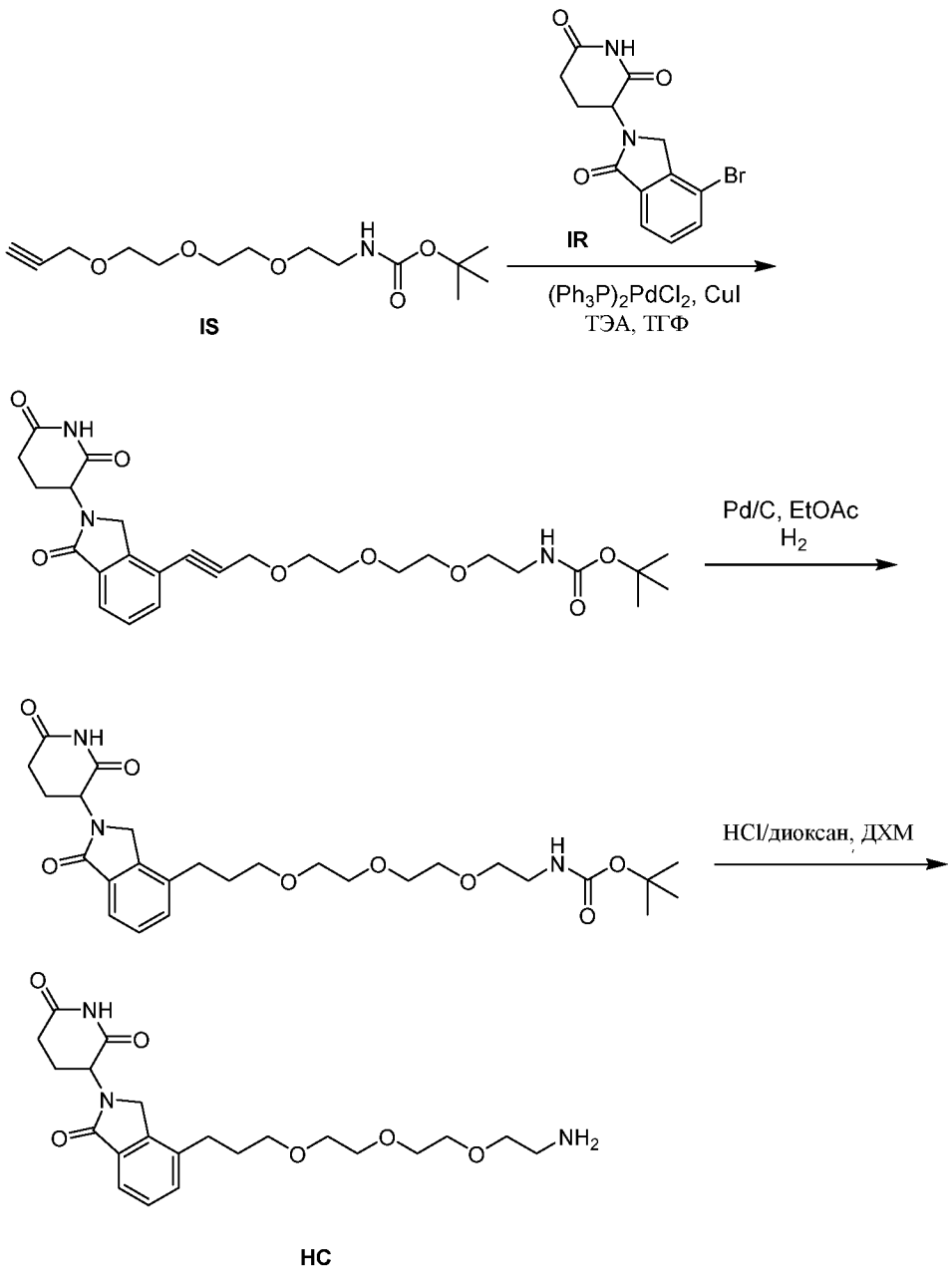
[002213] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

[002214] К раствору трет-бутил-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамата (1,4 г, 2,88 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10 масс. % Pd/C (0,2 г) при комнатной температуре. Через реакционную смесь продували газообразный водород при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с использованием 4% MeOH в MDC), в результате чего получали трет-бутил-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат (0,8 г, 1,63 ммоль). ЖХМС m/z: ЭР+ 390,3 $(M-99)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,02 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 5,3, 3,3 Гц, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 5,15 (dd, J = 13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 3,49 (td, J = 5,2, 2,9 Гц, 3H), 3,38 (dd, J = 7,0, 4,4 Гц, 6H), 3,06 (q, J = 6,1 Гц, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 1H), 2,70 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,61 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 2,42 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 2,01 (dd, J = 9,4, 3,7 Гц, 1H), 1,84 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,36 (d, J = 4,6 Гц, 9H).

[002215] Стадия 3 – 3-(4-(3-(2-(2-аминоэтокси)этокси)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

[002216] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 408 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (155 мг, 89% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 390,1 $(M+H)^+$.

[002217] **3-[4-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HC)**



[002218] Стадия 1 - трет-бутил-(2-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамат

[002219] К перемешиваемому раствору 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,5 г, 1,55 ммоль, промежуточное соединение IR) в ДМФА (6,0 мл) добавляли трет-бутил-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)карбамат (0,6 г, 2,32 ммоль, промежуточное соединение IS) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували с помощью газообразного N_2 в течение 20 мин. К перемешиваемой реакционной смеси

добавляли CuI (0,014 г, 0,0776 ммоль), ТЭА (5,5 мл, 37,26 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,054 г, 0,0776 ммоль) и дополнительно продували с помощью газообразного N_2 в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и продукт подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с использованием 4% MeOH в MDC), в результате чего получали трет-бутил-(2-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамат (0,5 г, 1,0 ммоль). ЖХМС m/z: (ЭР+) 528,4 $(M-1)^+$.

[002220] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

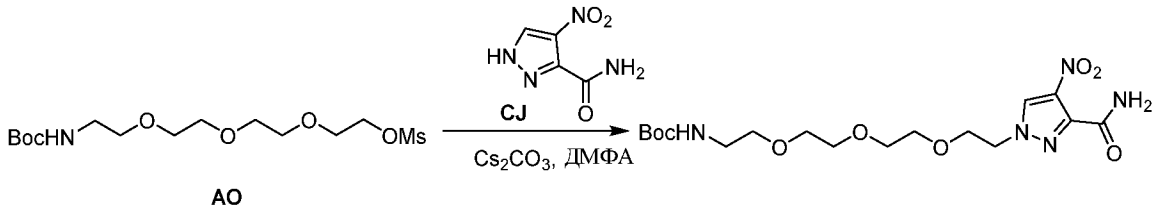
[002221] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-((3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамата (1,5 г, 2,83 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10 масс. % Pd/C (0,15 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь продували газообразным водородом при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью комбинированной флэш-хроматографии (элюирование с использованием 4% MeOH в MDC), в результате чего получали трет-бутил-(2-(2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат (0,3 г, 0,56 ммоль). ЖХМС m/z: (ЭР+) 390,3 $(M-99)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,03 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 5,6, 3,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 6,78 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,15 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 3,50 (tq, J = 8,2, 2,8 Гц, 8H), 3,05 (q, J = 6,0 Гц, 3H), 2,94 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Гц, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (td, J = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 2H), 1,37 (d, J = 4,5 Гц, 9H).

[002222] Стадия 3 – 3-[4-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

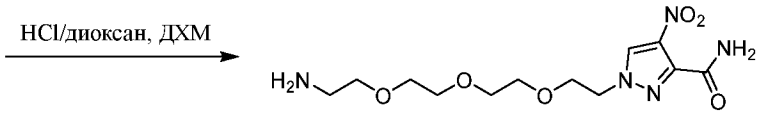
[002223] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 374 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4,00 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение

0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (170 мг, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 434,3 $(M+H)^+$.

[002224] **1-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение HD)**



AO



HD

[002225] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

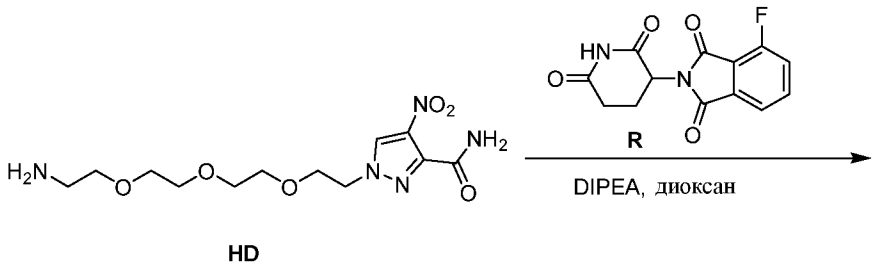
[002226] К раствору 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (6,50 г, 17,5 ммоль, промежуточное соединение AO), 4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксамида (2,48 г, 15,9 ммоль, промежуточное соединение CJ) в ДМФА (80,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (10,3 г, 31,8 ммоль). Смесь перемешивали при 130 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и органический слой концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 29% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 454,3 $(M+Na)^+$.

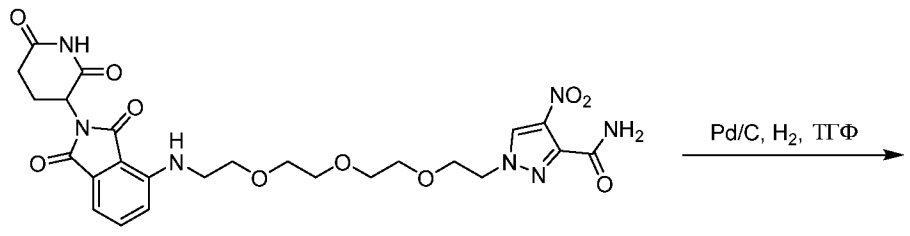
[002227] Стадия 2 -1-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

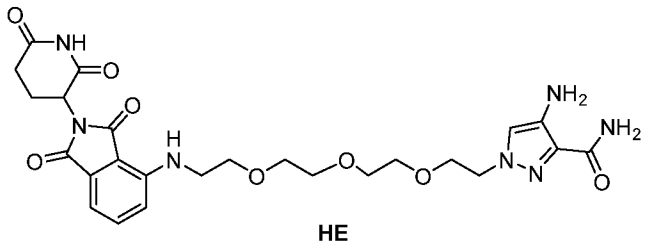
[002228] К раствору трет-бутилN-[2-[2-[2-[2-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1,00 г, 2,32 ммоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M, 5,00 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 80% выход, HCl) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400

МГц, MeOD-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 2H), 3,90 - 3,87 (m, 2H), 3,68 - 3,65 (m, 4H), 3,62 - 3,60 (m, 6H), 3,13 - 3,09 (m, 2H).

[002229] **4-Амино-1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение HE)**







HE

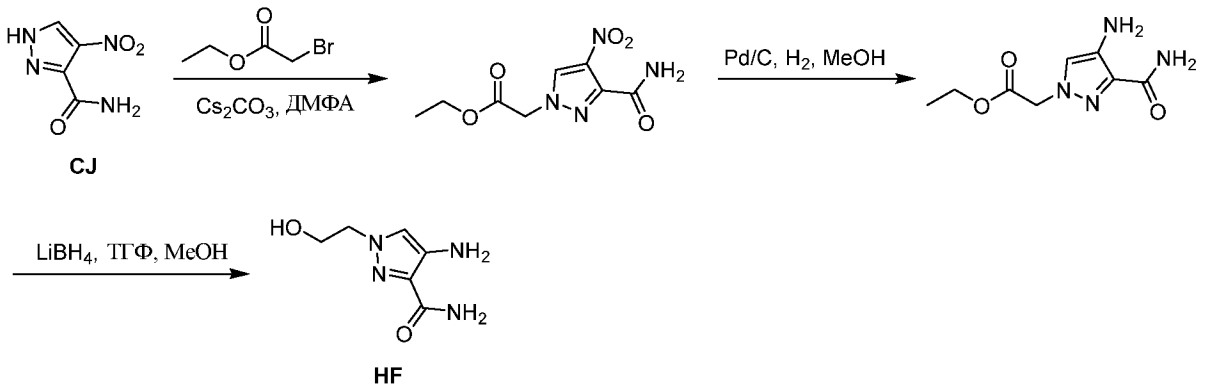
[002230] Стадия 1 - 1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[002231] К раствору 1-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (300 мг, 815 мкмоль, HCl, промежуточное соединение HD), 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (247 мг, 897 мкмоль, промежуточное соединение R) в диоксане (5,00 мл) добавляли DIPEA (1,05 г, 8,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 30: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 20% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 588,3 $(M+H)^+$.

[002232] Стадия 2 - 4-Амино-1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоксамид

[002233] К раствору 1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]-4-нитропиразол-3-карбоксамида (70,0 мг, 119 мкмоль) в ТГФ (5,00 мл) добавляли Pd/C (25,0 мг) и полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 15 мин в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 558,2 $(M+H)^+$.

[002234] **4-Амино-1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение HF)**



[002235] Стадия 1 - Этил-2-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)ацетат

[002236] К раствору 4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксамида (1,5 г, 9,61 ммоль, промежуточное соединение CJ) и этил-2-бромацетат (1,68 г, 10,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,13 г, 9,61 ммоль), смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, в результате чего получали фильтрат и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,60 г, 68% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[002237] Стадия 2 - Этил-2-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)ацетат

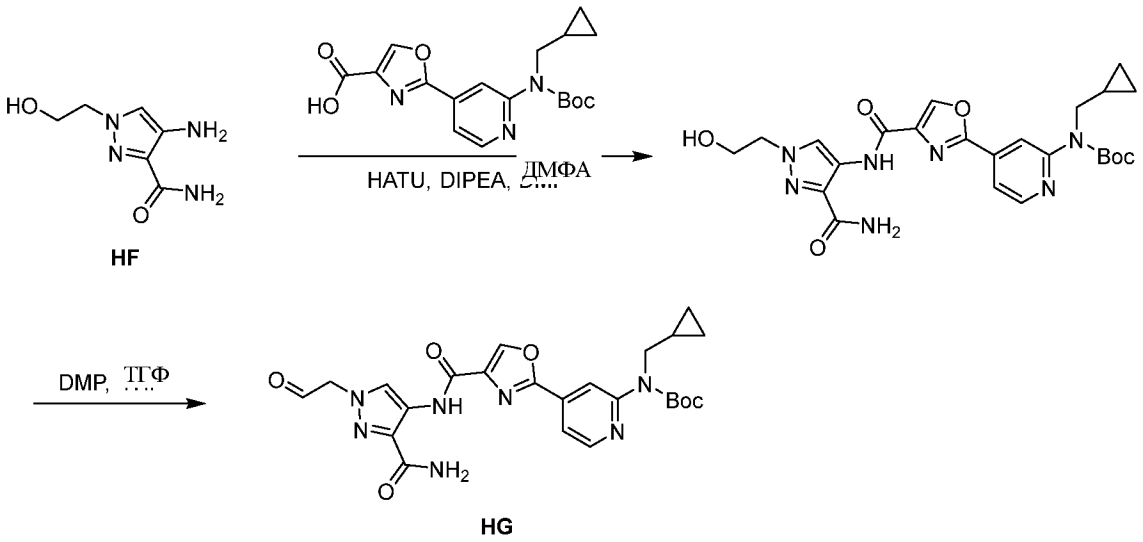
[002238] К раствору этил-2-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)ацетата (1 г, 4,13

ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли Pd/C (0,3 г, 10% масса/масса) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (780 мг, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,13 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[002239] Стадия 3 - 4-Амино-1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-карбоксамид

[002240] К раствору этил-2-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)ацетата (770 мг, 3,59 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (120 мл) и MeOH (15 мл) добавляли $LiBH_4$ (156 мг, 7,18 ммоль) при 0 °C и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (0,5 мл), и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой 20 мл, и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (100 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,10 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,97 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,01 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (q, J = 5,6 Гц, 2H).

[002241] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(2-оксоэтил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (Промежуточное соединение HG)**



[002242] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

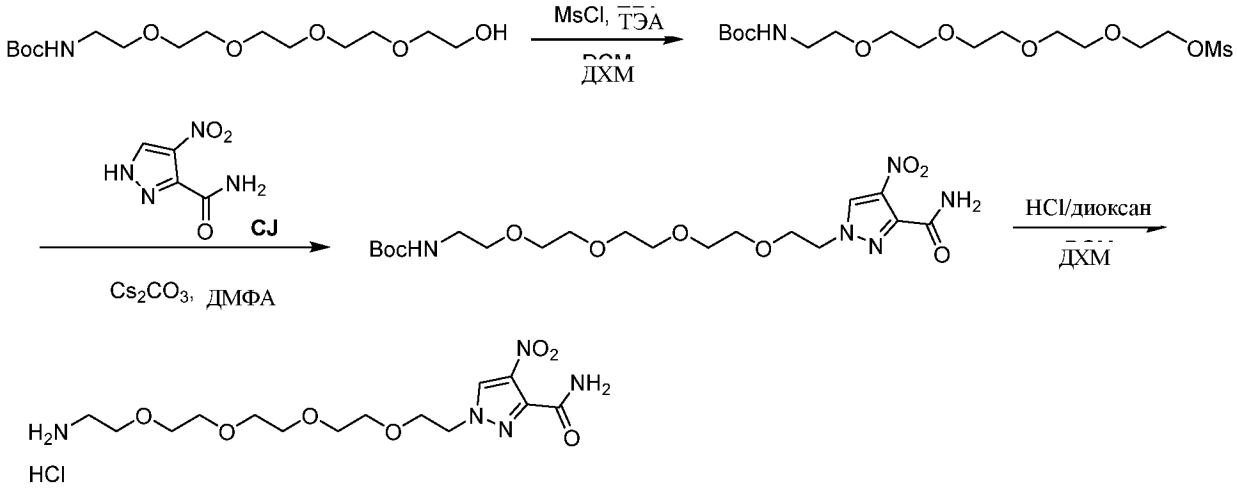
[002243] К раствору 4-амино-1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-карбоксамида (500 мг, 2,94 ммоль, промежуточное соединение HF) в ДМФА (15 мл) добавляли 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновую кислоту (844 мг, 2,35 ммоль, синтезированную на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения DF), DIPEA (1,14 г, 8,81 ммоль) и HATU (1,23 г, 3,23 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой 80 мл, фильтровали, в результате чего получали остаток на фильтре, который сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 67% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 512,4 $(M+H)^+$.

[002244] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(2-оксоэтил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002245] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (300 мг, 486 мкмоль) в ТГФ (50 мл) добавляли DMP (412 мг, 973 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 10 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали, в результате чего получали фильтрат, который затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг, 33% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 528,3 $(M+H+H_2O)^+$.

[002246] **1-[2-[2-[2-[3-(2-Аминоэтокси)пропокси]этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение НН)**



НН

[002247] Стадия 1 -2-[2-[2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат

[002248] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (4,00 г, 11,9 ммоль, № CAS 1404111-67-6) и ТЭА (3,00 г, 29,6 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли MsCl (1,77 г, 15,4 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь гасили водой (20 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ. Органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,65 г, 94% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,05 (s, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 12H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

[002249] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

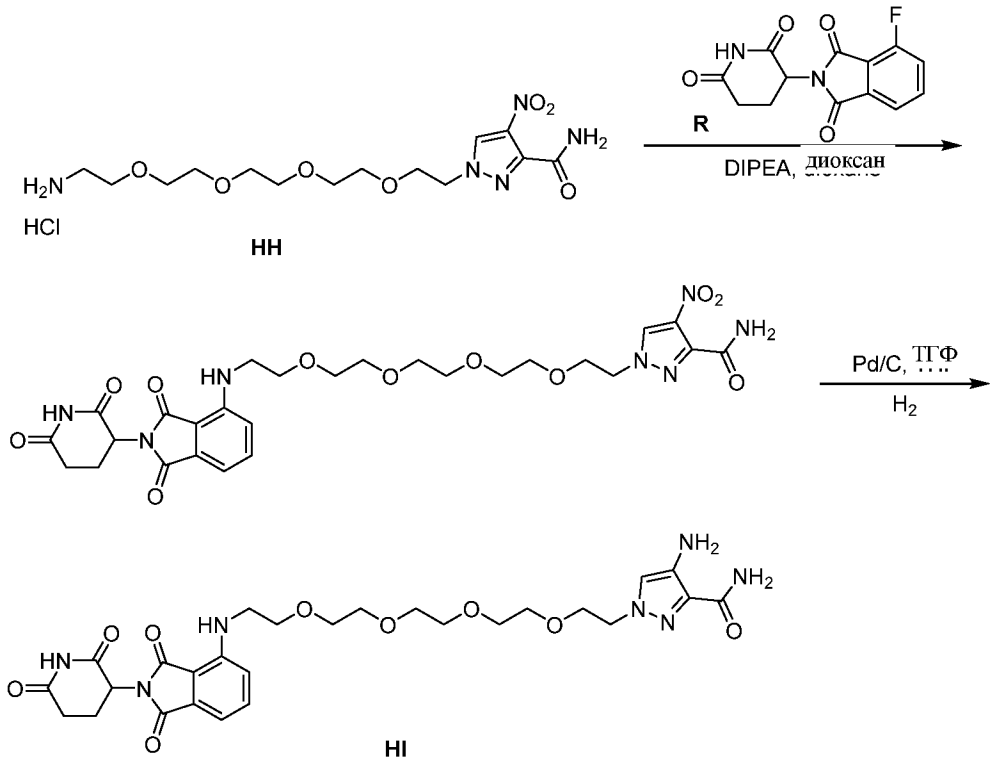
[002250] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(трет-

бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (4,59 г, 11,1 ммоль) и 4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксамида (1,50 г, 9,61 ммоль, промежуточное соединение CJ) в ДМФА (25 мл) добавляли Cs_2CO_3 (7,20 г, 22,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 125 °C в течение 15 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, *и* остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,45 г, 31% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 498,3 $(M+Na)^+$.

[002251] Стадия 3 -1-[2-[2-[2-[3-(2-Аминоэтокси)пропокси]этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[002252] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1,45 г, 2,99 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали указанное в заголовке соединение (1,19 г, 94% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 3,81 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,60 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,56 - 3,53 (m, 8H), 3,49 - 3,46 (m, 4H), 2,98 - 2,91 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 376,2 $(M+H)^+$.

[002253] **4-Амино-1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение HI)**



[002254] Стадия 1 - 1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

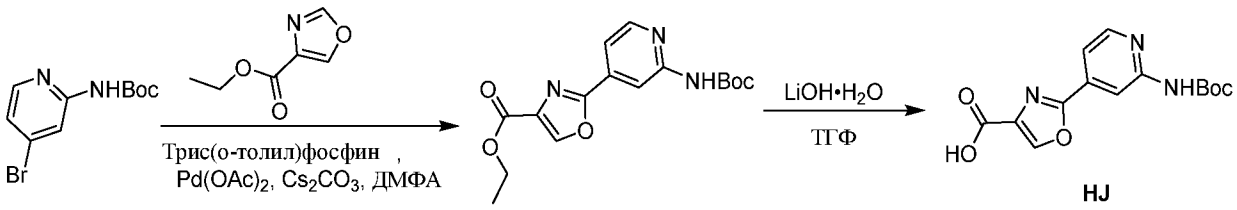
[002255] К раствору 1-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (0,50 г, 1,21 ммоль, HCl, промежуточное соединение HH) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (352 мг, 1,27 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (8 мл) добавляли DIPEA (785 мг, 6,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 37% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 632,3 $(M+H)^+$.

[002256] Стадия 2 - 4-Амино-1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоксамид

[002257] К раствору 1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (140 мг, 222 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (0,3 г, 20 масс. %).

Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,4 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 75% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 602,1 $(M+H)^+$.

[002258] **2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение HJ)**



[002259] Стадия 1 - Этил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксилат

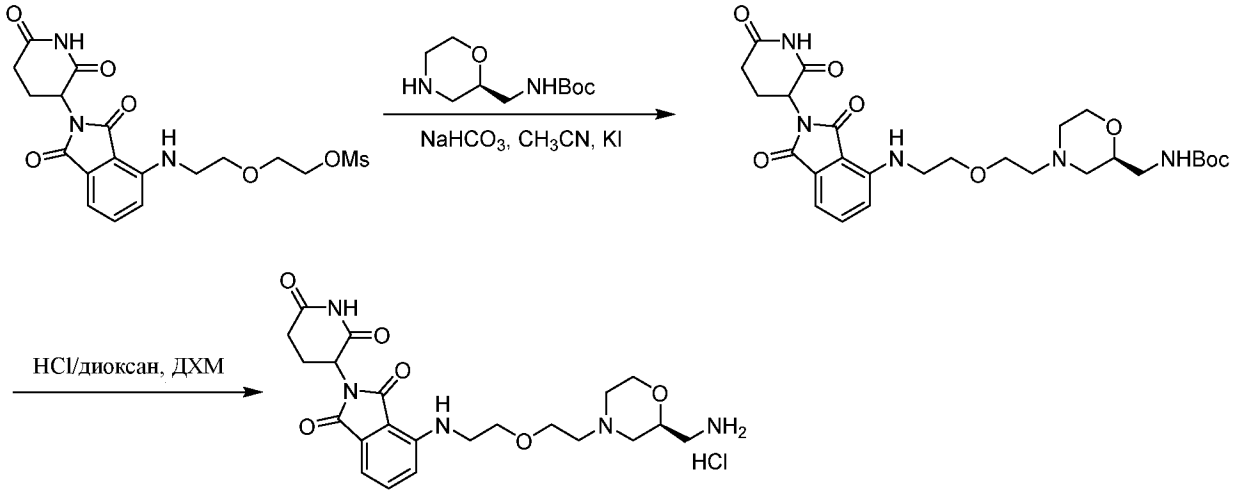
[002260] Смесь трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)карбамата (1,00 г, 3,66 ммоль, № CAS 207799-10-8), этилоксазол-4-карбоксилата (517 мг, 3,66 ммоль, № CAS 170487-38-4), трис-о-толилфосфана (223 мг, 732 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (82,2 мг, 366 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,39 г, 7,32 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 17 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли водой (300 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 200 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,22 г, 50% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 278,2 $(M+H-56)^+$.

[002261] Стадия 2 - 2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота

[002262] К раствору метил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксилата (1,17 г, 3,66 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (439 мг, 18,3 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали, затем 1M HCl добавляли к остатку до тех пор, пока pH не становился равен 5-6, и затем фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 28% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,37 (ушир. s, 1H), 10,31 - 10,12 (m, 1H),

9,13 - 8,95 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 1,69 - 1,53 (m, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 250,2 $(M+H-56)^+$.

[002263] **4-[2-[2-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение HK)**



HK

[002264] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

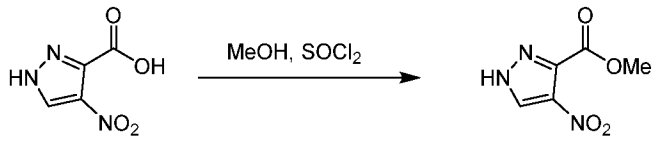
[002265] К раствору 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфоната (460 мг, 1,05 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 184) и трет-бутил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (453 мг, 2,09 ммоль, № CAS 186202-57-3) в ACN (15 мл) добавляли KI (17,4 мг, 105 мкмоль) и $NaHCO_3$ (264 мг, 3,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 17 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (530 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 560,2 $(M+H)^+$.

[002266] Стадия 2 - 4-[2-[2-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002267] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (630 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь

перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 460,4 $(M+H)^+$.

[002268] **Метил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат (Промежуточное соединение HL)**

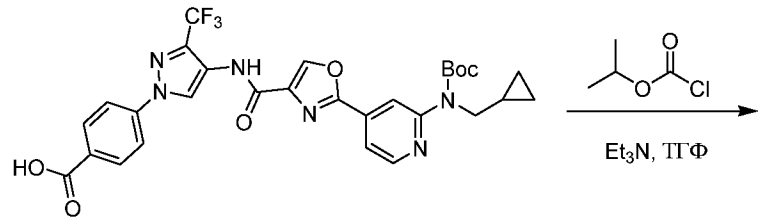


HL

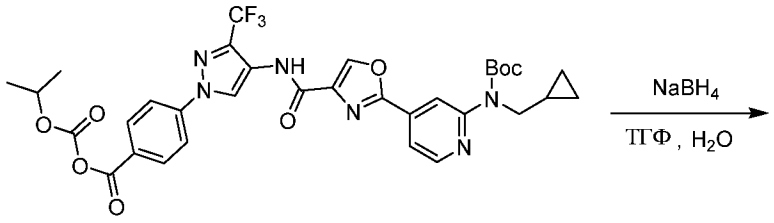
[002269]

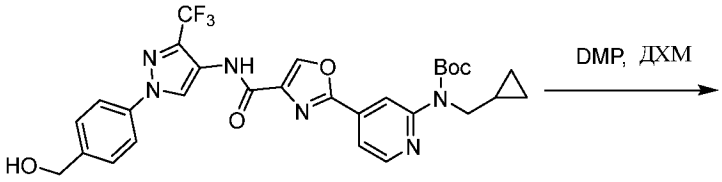
[002270] К раствору 4-нитро-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (50,0 г, 318 ммоль, № CAS5334-40-7) в MeOH (250 мл) добавляли $SOCl_2$ (56,8 г, 477 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 5 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (54,0 г, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,40 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

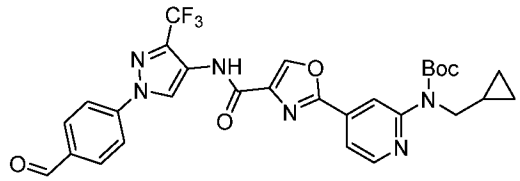
[002271] **Трет-бутил(циклопропилметил)(4-(4-((1-(4-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение HM)**



EG







НМ

[002272] Стадия 1 - 4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензойный(изопропилкарбоновый)ангидрид

[002273] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (700 мг, 960 мкмоль, промежуточное соединение EG) в ТГФ (10 мл) добавляли ТЭА (194 мг, 1,92 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до -10 °С. После этого добавляли изопропилхлорформиат (235 мг, 1,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (720 мг, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z*

699,0 $(M+H)^+$.

[002274] Стадия 2 - Трет-бутил(циклопропилметил)(4-(4-((1-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат

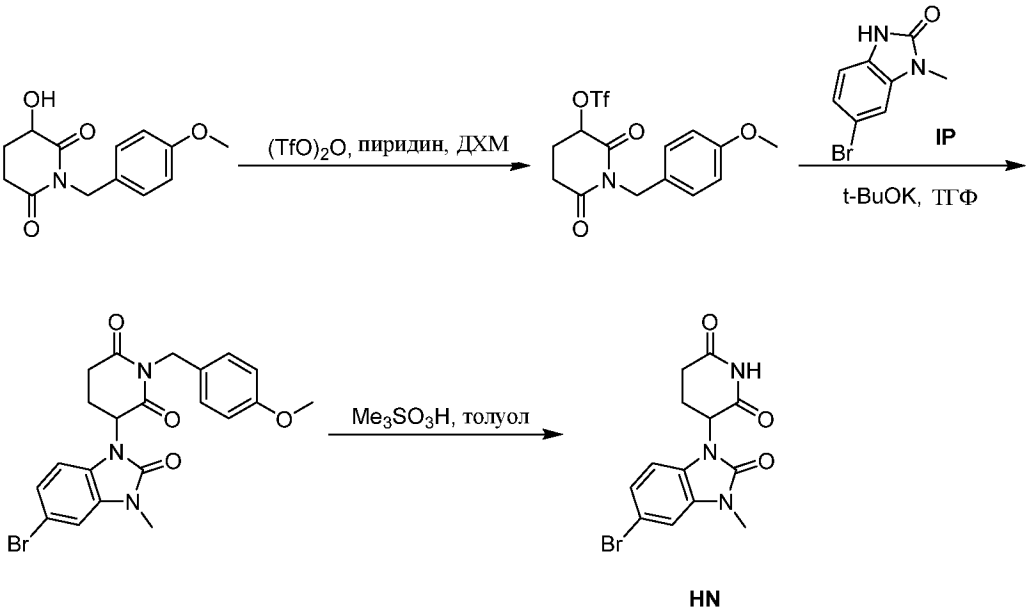
[002275] К раствору изопропоксикарбонил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензоат (720 мг, 876 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (66,3 мг, 1,75 ммоль) и вода (63,1 мг, 3,50 ммоль). Остаток смеси перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (520 мг, 99 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,96 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,59 (s, 9H), 0,93 - 0,81 (m, 1H), 0,47 - 0,42 (m, 2H), 0,30 - 0,26 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 599,2 $(M+H)^+$.

[002276] Стадия 3 - Трет-бутил(циклопропилметил)(4-(4-((1-(4-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат

[002277] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-*N*-[4-[4-[[1-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (320 мг, 535 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (454 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 20 мл), затем промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (123 мг, 39% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Гц,

2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 0,78 - 0,76 (m, 2H), 0,45 - 0,44 (m, 2H).

[002278] **3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион(3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион)**



HN

[002279] Стадия 1 -[1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат

[002280] К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (43,0 г, 173 ммоль, промежуточное соединение IQ) и пиридина (27,3 г, 345 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (73,0 г, 258,74 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 1,5 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (45,0 г, 68% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 2H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 2H).

[002281] Стадия 2 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

[002282] К раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (4,90 г, 21,6 ммоль, промежуточное соединение IP) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (3,63 г, 32,3 ммоль) при 0

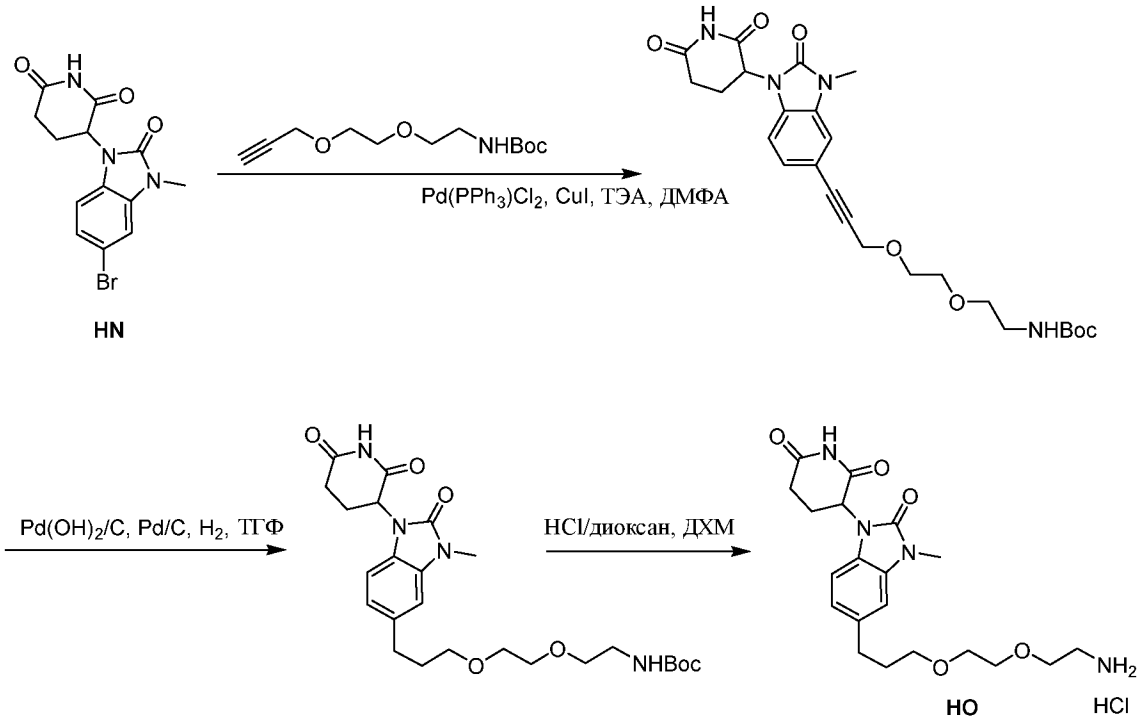
°C. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Затем к реакционной смеси добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (9,87 г, 25,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0-10°C в течение 30 минут. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 30 минут в атмосфере N_2. К реакционной смеси по каплям добавляли дополнительное количество [1-[(4 - метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (2,47 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-10°C. Затем смесь перемешивали при 0-10°C в течение еще 30 минут в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили водой (400 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 200 мл). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,70 г, 67% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Фильтрат также концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали другую партию указанного в заголовке соединения (1,80 г, 18% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,55 - 5,51 (m, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,07 - 2,05 (m, 1H).

[002283] Стадия 3 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[002284] К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион (8,50 г, 18,6 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (33,8 г, 351 ммоль, 25 мл) при комнатной температуре (15 °C). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток вливали в ледяную воду (200 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,20 г, 67% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,92 - 2,88 (m,

1H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,03 - 1,99 (m, 1H).

[002285] **3-[5-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HO)**



[002286] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамат

[002287] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (350 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение HN) и трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (629 мг, 2,59 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (2,62 г, 25,8 ммоль, 3,60 мл), CuI (98,5 мг, 517 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (363 мг, 517 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1,5 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли тиомочевину (смолу) (300 мг). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (208 мг, 40% выход) в виде

твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 523,3 $(M + Na)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,34 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,83 - 6,70 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,08 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

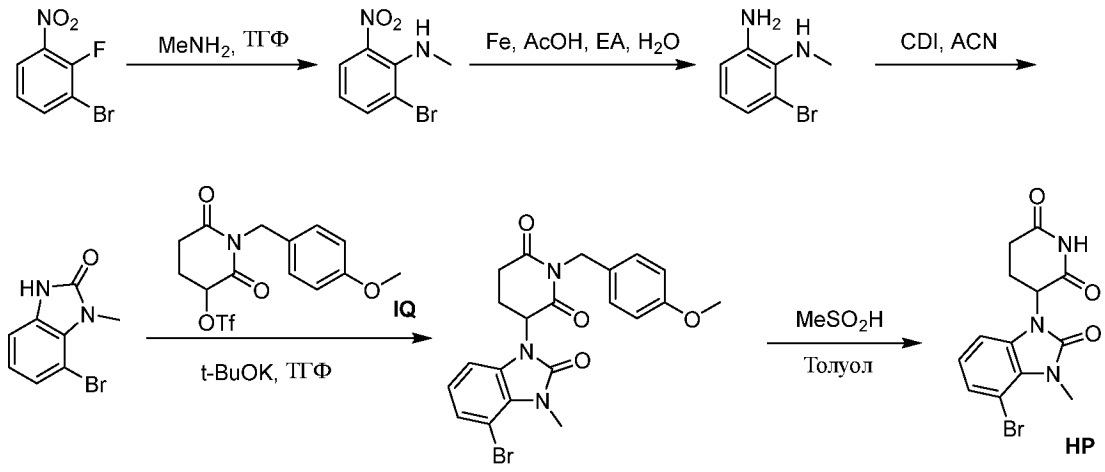
[002288] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[002289] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамата (100 мг, 199 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 10 масс. %) и Pd/C (50 мг, 10 масс. %), и реакционную смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 1 часа. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 99,2% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 527,4 $(M + Na)^+$.

[002290] Стадия 3 - 3-[5-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[002291] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (100 мг, 198,19 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (85,0 мг, 97% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 405,2$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 6H), 3,41 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,98 - 2,83 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,44 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 2H).

[002292] **3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HP)**



[002293] Стадия 1 -2-Бром-N-метил-6-нитро-анилин

[002294] К раствору 1-бром-2-фтор-3-нитро-бензола (40,0 г, 181 ммоль, № CAS 58534-94-4) в ТГФ (40 мл) добавляли $MeNH_2$ (2 М, 400 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 Х 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 Х 200 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 г, 95% выход) в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 230,9 $(M+H)^+$.

[002295] Стадия 2 - 3-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

[002296] К смеси 2-бром-N-метил-6-нитро-анилина (23,0 г, 99,5 ммоль) в ЭА (300 мл) и H_2O (10 мл) добавляли AcOH (100 мл). Смесь нагревали до 50 °С. Затем к реакционной смеси добавляли Fe (22,2 г, 398 ммоль) и смесь нагревали до 80 °С примерно 4 часа. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 Х 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 г, 99% выход) в виде масла красного цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,73 - 6,70 (m, 1Н), 6,68 - 6,60 (m, 2Н), 5,02 (s, 2Н), 3,67 (s, 1Н), 2,58 (s, 3Н).

[002297] Стадия 3 - 4-Бром-3-метил-1Н-бензимидазол-2-он

[002298] К смеси 3-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (20,0 г, 99,4 ммоль) в ACN (300 мл) добавляли CDI (32,2 г, 198 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в

течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (1 л) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 г, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 3,55 (s, 3H).

[002299] Стадия 4 - 3-(4-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин- 2,6-дион

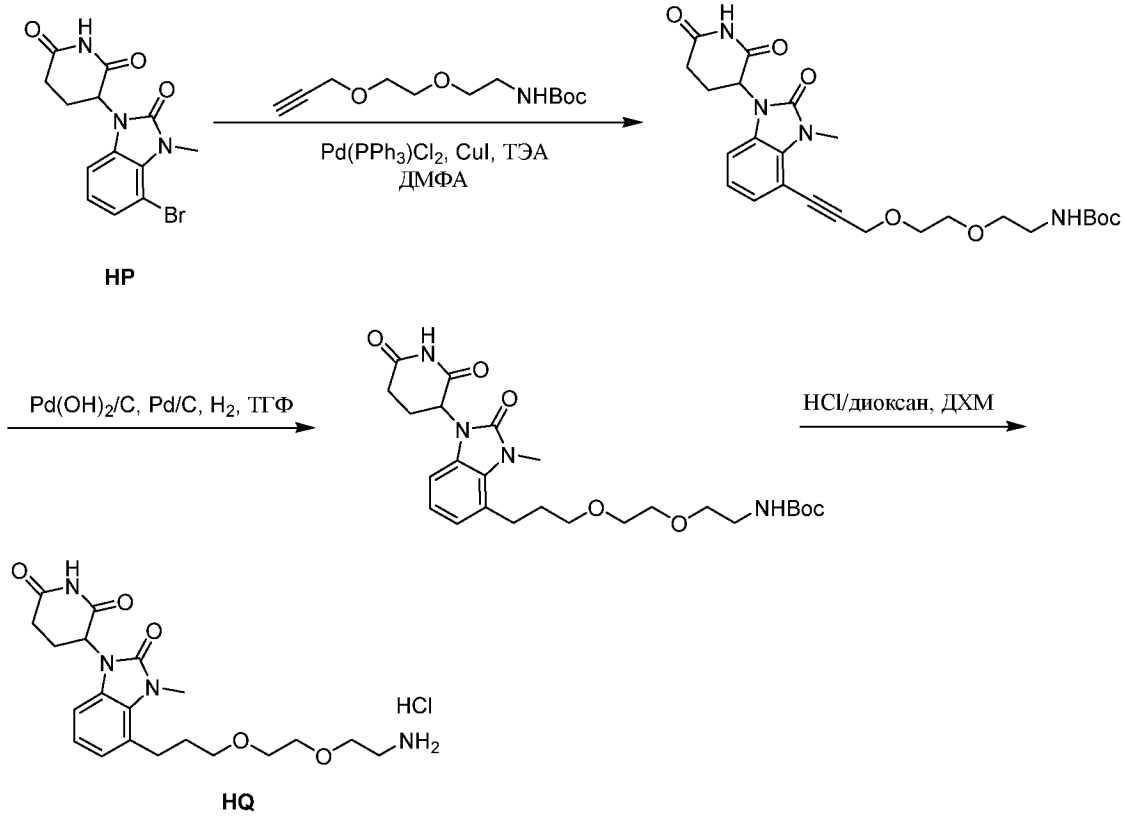
[002300] К раствору 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (12,0 г, 52,8 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (7,12 г, 63,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После этого по каплям добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (20,1 г, 52,8 ммоль, промежуточное соединение IQ) в раствор ТГФ (100 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл), и подвергали экстракции с использованием этилацетата (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,3 г, 55% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,80 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,48 - 6,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 2,93 - 2,77 (m, 1H), 2,62 (dq, J = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 2,20 - 2,17 (m, 1H).

[002301] Стадия 5 - 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[002302] Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (13,3 г, 29,0 ммоль) в смешанном растворителе Тол. (80 мл) и метансульфоновой кислоты (40 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением толуола. К

остатоку добавляли 200 мл ледяной воды, и затем образовался осадок в виде твердого вещества белого цвета. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили над под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,30 г, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 1H), 5,41 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H).

[002303] **3-[4-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HQ)**



[002304] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиэтокси]этил]карбамат

[002305] К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 295 мкмоль, промежуточное соединение HP) и трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (93,5 мг, 384 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ) в ДМФА (5 мл) добавляли CuI (5,63 мг, 29,5 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20,7 мг, 29,5 мкмоль) и ТЭА (538 мг, 5,32 ммоль, 740 мкл).

Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (55,0 мг, 34% выход, FA) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 4,4, 12,4 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,08 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 501,4 $(M+H)^+$.

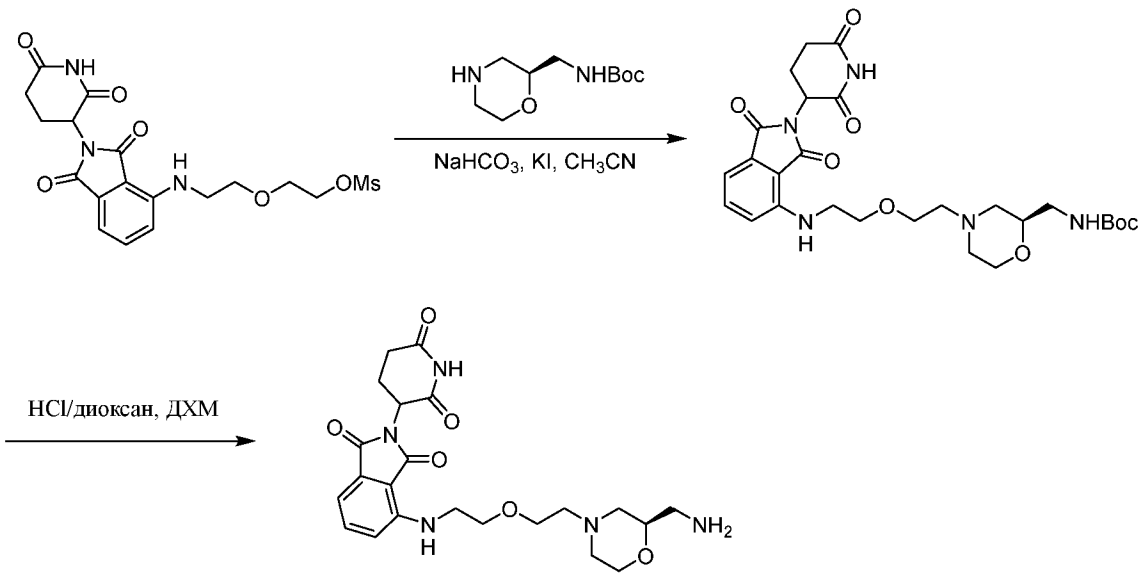
[002306] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[002307] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксси]этокси]этил]карбамата (50,0 мг, 99,8 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли Pd/C (15 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (15 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 99% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 505,4 $(M+H)^+$.

[002308] Стадия 3 - 3-[4-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[002309] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (50,0 мг, 99,0 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (43,0 мг, 98% выход, HCl) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 405,3 $(M+H)^+$.

[002310] 4-[2-[2-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение HR)



HR

[002311] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

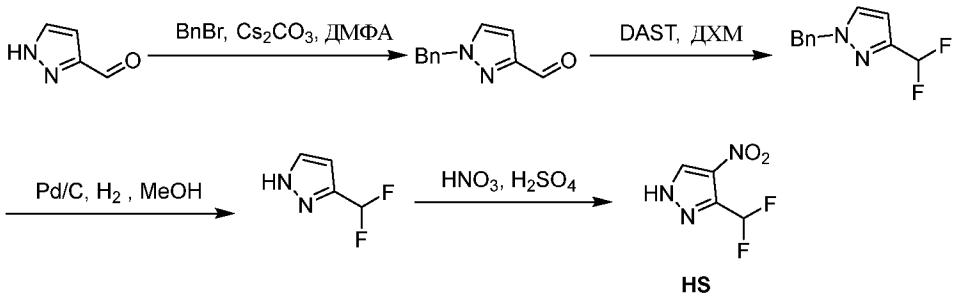
[002312] К раствору 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфоната (500 мг, 1,14 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 184), трет-бутил-N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (492 мг, 2,28 ммоль, № CAS 875551-59-0) в ACN (20,0 мл) добавляли KI (18,8 мг, 113 мкмоль) и $NaHCO_3$ (286 мг, 3,41 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 50: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 62% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,13 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,94 - 4,81 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 6H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 3,34 - 3,18 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,61 - 2,49 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

[002313] Стадия 2 - 4-[2-[2-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002314] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (380 мг, 679 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5,00 мл). Смесь перемешивали

при 15 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 460,1 (M+H)$^+$.

[002315] **3-(Дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол (Промежуточное соединение HS)**



[002316] Стадия 1 - 1-Бензил-1H-пиразол-3-карбальдегид

[002317] К раствору 1H-пиразол-3-карбальдегида (5,00 г, 52,0 ммоль, № CAS: 3920-50-1) и BnBr (9,34 г, 54,6 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (42,4 г, 130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 83% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H).

[002318] Стадия 2 -1-Бензил-3-(дифторметил)-1H-пиразол

[002319] К раствору 1-бензилпиразол-3-карбальдегида (5,00 г, 26,9 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли DAST (17,3 г, 107 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь гасили метанолом (30 мл) при 0 °C. После этого смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,30 г, 59% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,91 - 6,57 (m, 1H), 6,55 - 6,51 (m, 1H), 5,35 (s, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 209,1 (M+H)$^+$.

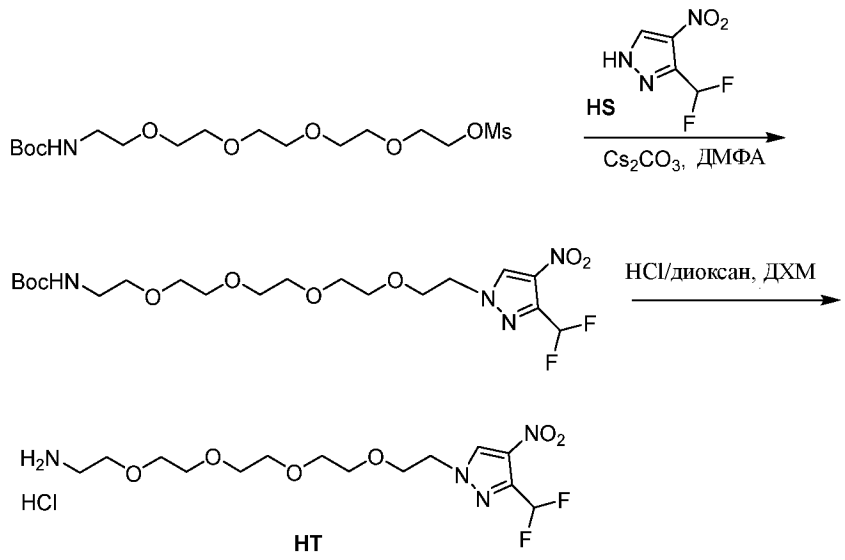
[002320] Стадия 3 - 3-(Дифторметил)-1H-пиразол

[002321] К раствору 1-бензил-3-(дифторметил)пиразола (1,00 г, 4,80 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,1 г, 10% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (470 мг, 83% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,14 - 6,82 (m, 1H), 6,52 (s, 1H).

[002322] Стадия 4 - 3-(Дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол

[002323] К раствору 3-(дифторметил)-1H-пиразола (470 мг, 3,98 ммоль) в H_2SO_4 (5 мл) осторожно по каплям добавляли 65% раствор HNO_3 (965 мг, 9,95 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь нагревали до 115 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь охлаждали до 25 °C. Затем реакционную смесь вливали в (100 мл) ледяной воды, подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (530 мг, 82% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,41 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,50 - 7,17 (m, 1H), 7,50 - 7,17 (m, 1H).

[002324] **14-(3-(Дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-амин (Промежуточное соединение HT)**



[002325] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

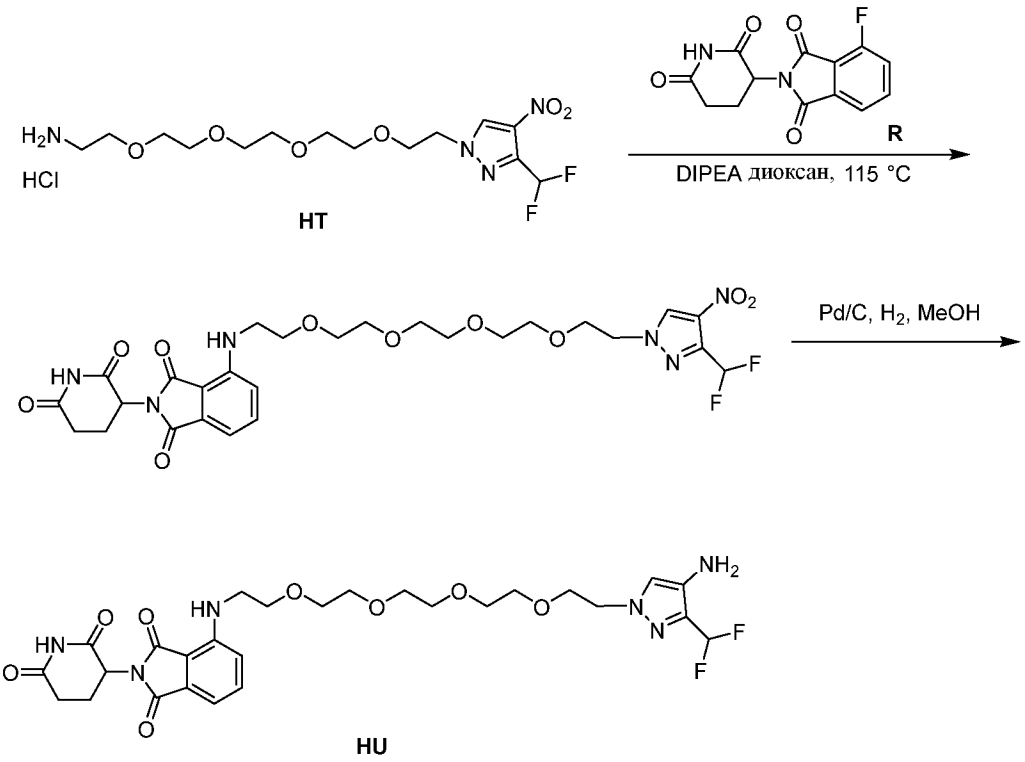
[002326] К раствору 3-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразола (200 мг, 1,23 ммоль, промежуточное соединение HS) и 2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (560 мг, 1,35 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения HH) в ДМФА (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (799 мг, 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: 0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 36% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 7,51 - 7,16 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,41 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,83 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 13H), 3,61 - 3,44 (m, 1H), 3,05 (q, J = 5,6 Гц, 2H), 1,37 (s, 8H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 505,4 $(M+Na)^+$.

[002327] Стадия 2 - 14-(3-(Дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1-амин

[002328] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (220 мг, 456 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 114 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 15 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (191 мг, 100% выход) в виде

масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 383,0 (M+H)$^+$.

[002329] **4-((14-(4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение HU)**



[002330] Стадия 1 - 4-((14-(3-(Дифторметил)-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

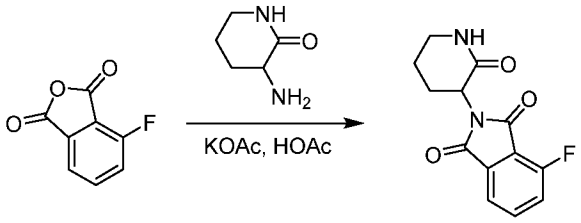
[002331] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этанамина (191 мг, 456 мкмоль, промежуточное соединение HT) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (139 мг, 502 мкмоль, промежуточное соединение R) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (295 мг, 2,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: 0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (170 мг, 58% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,43 - 4,37 (m,

2H), 3,82 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 14H), 2,97 - 2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 639,1 $(M+H)^+$.

[002332] Стадия 2 - 4-((14-(4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

[002333] К раствору 4-[2-[2-[2-[2-[2-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (170 мг, 266 мкмоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd/C (0,05 г, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 80% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 609,1 $(M+H)^+$.

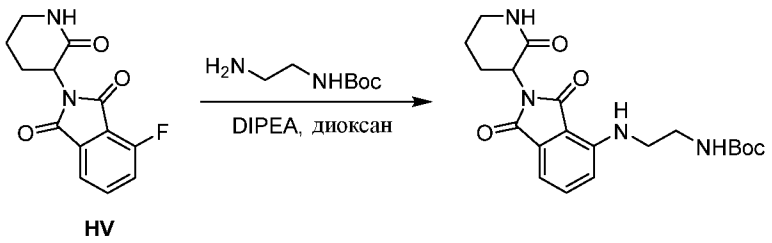
[002334] **4-Фтор-2-(2-оксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение HV**



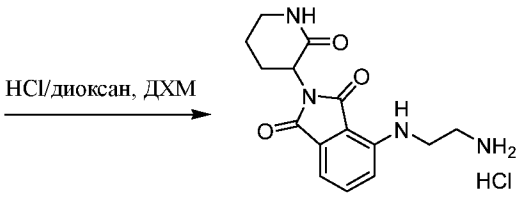
HV

[002335] К раствору 4-фторизобензофуран-1,3-диона (661 мг, 3,98 ммоль, № CAS 652-39-1),KOAc (1,21 г, 12,3 ммоль) в HOAc (30 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2-он (0,50 г, 4,38 ммоль № CAS 1892-22-4). Затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, который затем разбавляли водой 60 мл, и фильтровали, в результате чего получали остаток на фильтре (0,60 г, 57% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 4,60 (dd, J = 6,4, 12,0 Гц, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H).

[002336] **4-(2-Аминоэтиламино)-2-(2-оксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение HW)**



HV



HW

[002337] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[[1,3-диоксо-2-(2-оксо-3-пиперидил)изоиндолин-4-ил]амино]этил]карбамат

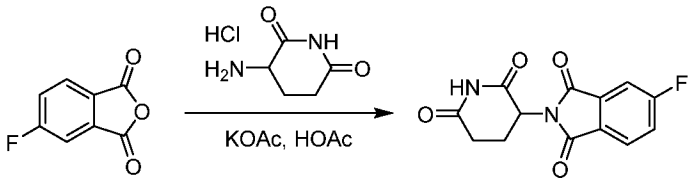
[002338] К раствору трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (366 мг, 2,29 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 4-фтор-2-(2-оксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (0,6 г, 2,29 ммоль, промежуточное соединение HV) и DIPEA (1,48 г, 11,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 39,06% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 6,68 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,50 (dd, J = 6,0, 12,6 Гц, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 1,98 - 1,81 (m, 3H), 1,37 (s, 9H).

[002339] Стадия 2 - 4-(2-Аминоэтиламино)-2-(2-оксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002340] К раствору трет-бутил-N-[2-[[1,3-диоксо-2-(2-оксо-3-пиперидил)изоиндолин-4-ил]амино]этил]карбамата (350 мг, 869 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при 5 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 303,2 (M+H)$^+$.

[002341] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-дион**

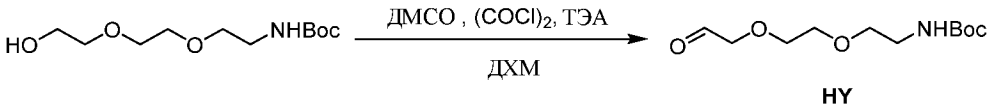
(Промежуточное соединение HX)



HX

[002342] К смеси 3-аминопиперидин-2,6-диона (10,8 г, 65,8 ммоль, HCl) и KOAc (18,2 г, 185 ммоль) в HOAc (160 мл) добавляли 5-фторизобензофуран-1,3-дион (9,95 г, 59,9 ммоль, № CAS 319-03-9). Затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь охлаждали до 25 °C, разбавляли водой (600 мл) и затем перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа затем фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (14,0 г, 84% выход) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 7,6 Гц, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 1H).

[002343] **Трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение HY)**

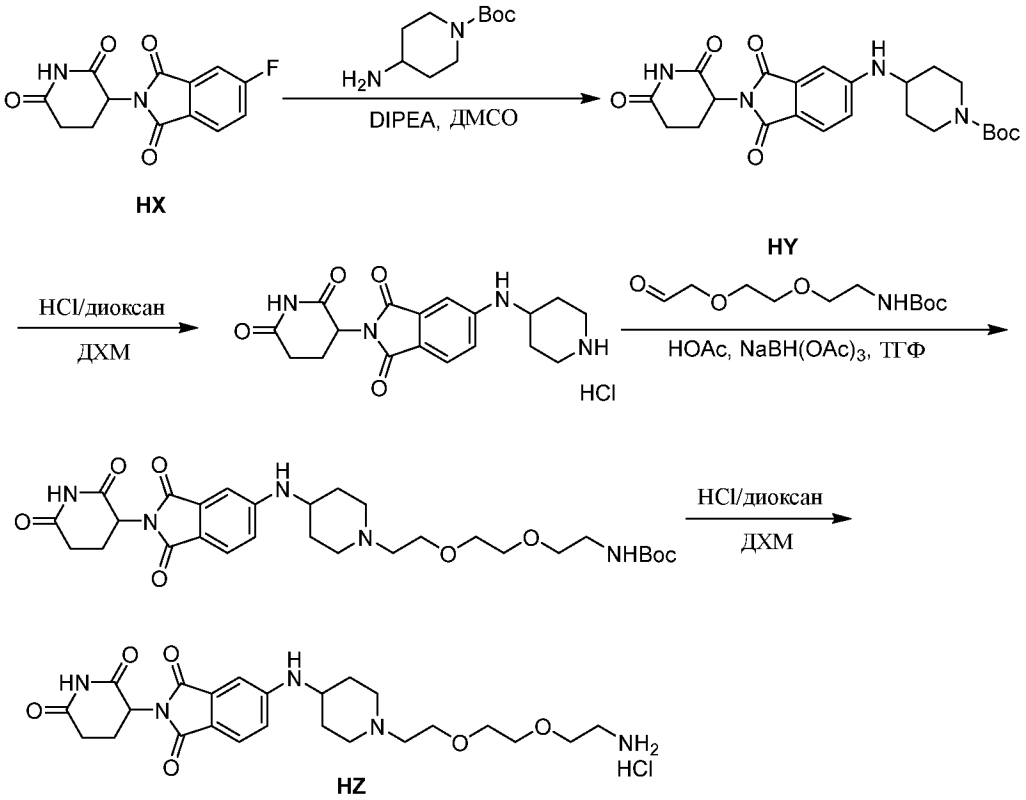


HY

[002344] К раствору ДМСО (1,57 г, 20,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли раствор $(COCl)_2$ (2,04 г, 16,0 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -70 °C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут. Затем к указанной выше смеси медленно добавляли раствор трет-бутил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (2 г, 8,02 ммоль, № CAS 139115-92-7) в ДХМ (15 мл). После перемешивания при -70 °C в течение 50 минут, добавляли ТЭА (6,49 г, 64,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -70 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (30 мл) и разделяли. Водную фазу подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Затем органическую фазу объединяли и промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,36 г, 69% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 6,80 - 6,74 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 4H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,08 - 3,04

(m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[002345] **5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение ГЦ)**



[002346] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

[002347] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (600 мг, 2,17 ммоль, промежуточное соединение HX) и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (522 мг, 2,61 ммоль, № CAS 502482-34-0) в ДМСО (7 мл) добавляли DIPEA (1,40 г, 10,8 ммоль, 1,89 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 1,5 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (10 мл), затем фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 25% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 479,2 $(M+Na)^+$.

[002348] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-дион

[002349] К раствору трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-

изоиндолин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 766 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 357,3 $(M+H)^+$.

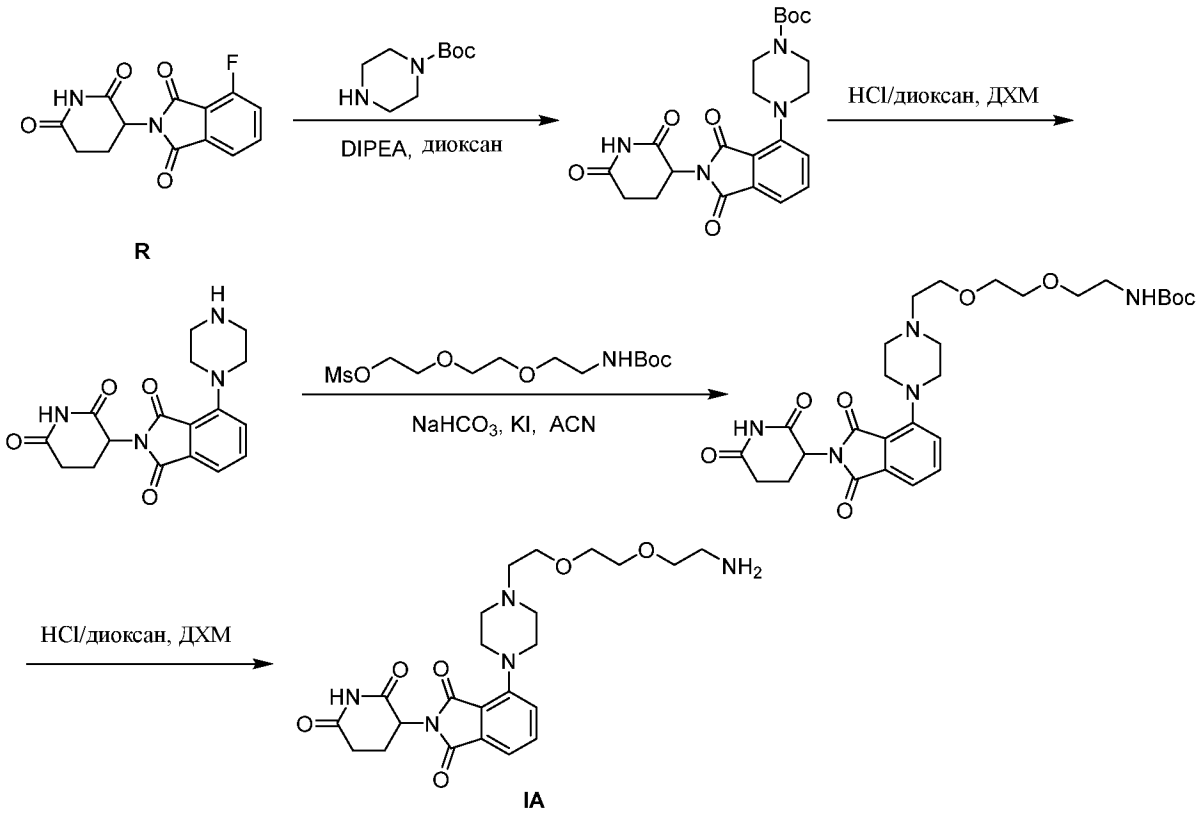
[002350] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этил]карбамат

[002351] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 509 мкмоль, HCl) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЭА (103 мг, 1,02 ммоль, 141 мкл), смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 минут, затем к смеси добавляли трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамат (163 мг, 661 мкмоль, промежуточное соединение HY), HOAc (91,7 мг, 1,53 ммоль, 87,3 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (215 мг, 1,02 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 37% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 588,1 $(M+H)^+$.

[002352] Стадия 4 - 5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002353] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этил]карбамата (110 мг, 187 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (95,0 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 488,3 $(M+H)^+$.

[002354] **4-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IA)**



[002355] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат

[002356] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,81 ммоль, промежуточное соединение R), и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (404 мг, 2,17 ммоль, № CAS 143238-38-4) в диоксане (5,00 мл) добавляли DIPEA (1,17 г, 9,05 ммоль). Смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1 % HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 33% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 465,2 $(M+Na)^+$.

[002357] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-дион

[002358] К раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (270 мг, 610 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 3,00 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа.

После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 95% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 4H), 3,33 - 3,19 (m, 4H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H).

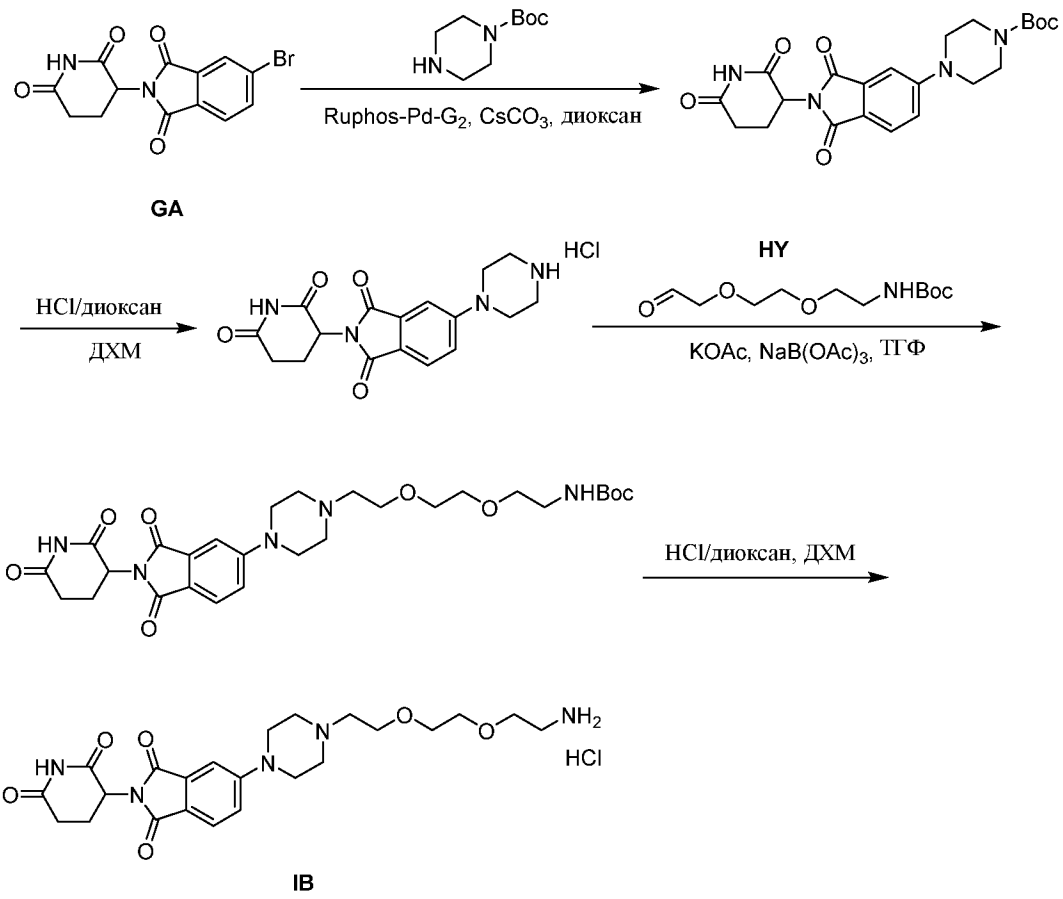
[002359] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

[002360] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (100 мг, 263 мкмоль, HCl), 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфоната (86,4 мг, 263 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AM) в ACN (5,00 мл) добавляли KI (4,38 мг, 26,4 мкмоль) и $NaHCO_3$ (66,5 мг, 791 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета., ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 574,4 $(M+H)^+$.

[002361] Стадия 4 - 4-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002362] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (70,0 мг, 122 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 4,00 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 80% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 474,3 $(M+H)^+$.

[002363] **5-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IB)**



[002364] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

[002365] 5-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (0,5 г, 1,48 ммоль, промежуточное соединение GA), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (552 мг, 2,97 ммоль), Cs_2CO_3 (966 мг, 2,97 ммоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]-хлор-палладий;дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]-фосфан (115 мг, 148 мкмоль, № CAS 1375325-68-0) в диоксане (10 мл) дегазировали и затем нагревали до 80 °C в течение 15 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 14% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 465,1 $(M+Na)^+$.

[002366] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-дион

[002367] К раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-

изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 142 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (53,0 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 343,1 $(M+H)^+$.

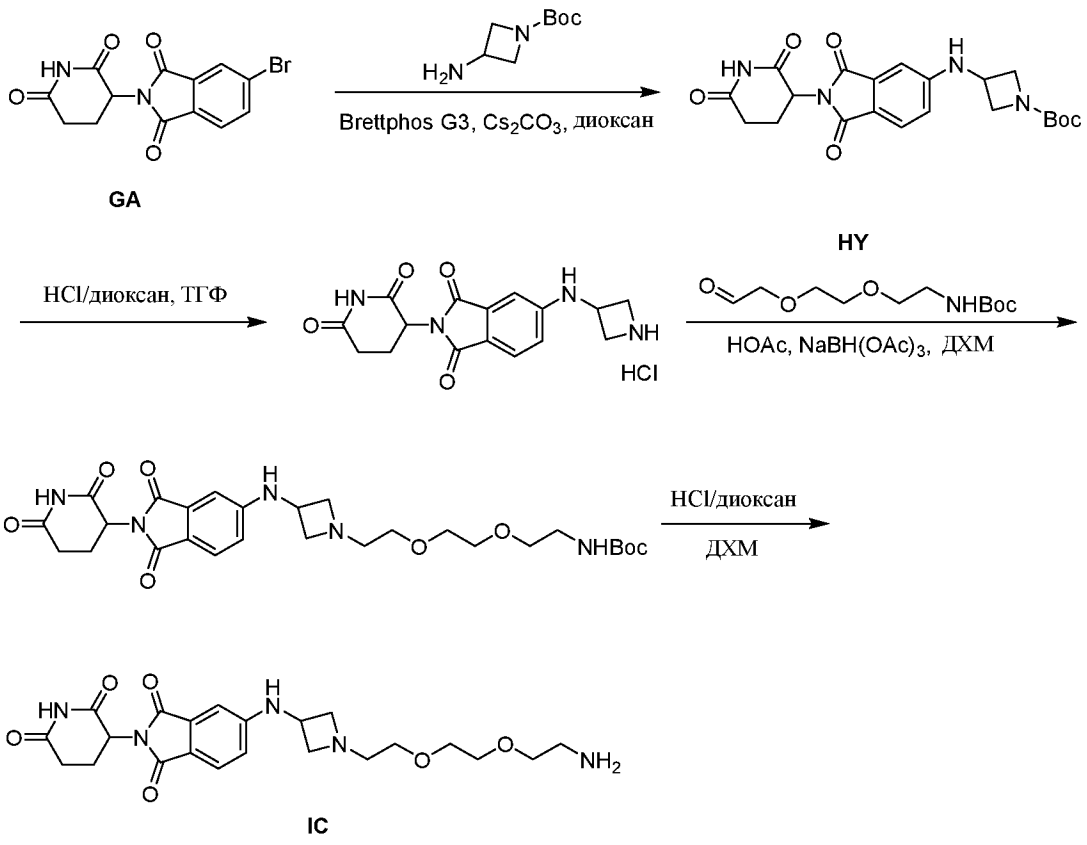
[002368] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

[002369] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (53 мг, 140 мкмоль, HCl) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамата (45 мг, 182 мкмоль, промежуточное соединение HY) в ТГФ (10 мл) добавляли KOAc (27,5 мг, 280 мкмоль). Спустя час добавляли $NaBH(OAc)_3$ (59,3 мг, 280 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 14 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 87% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 574,3 $(M+H)^+$.

[002370] Стадия 4 - 5-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002371] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (90,0 мг, 157 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 474,2 $(M+H)^+$.

[002372] **5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]азетидин-3-ил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IC)**



[002373] Стадия 1 - Трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат

[002374] Смесь 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение GA), трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (383 мг, 2,22 ммоль, № CAS 193269-78-2), Brettphos-G3 (134 мг, 148 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,45 ммоль) в диоксане (50 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг, 13% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 451,1 $(M+Na)^+$.

[002375] Стадия 2 - 5-(Азетидин-3-иламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002376] К раствору трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 233 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов.

После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (85,0 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 329,0 (M+H)$^+$.

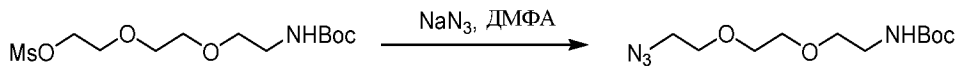
[002377] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]азетидин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

[002378] К смеси 5-(азетидин-3-иламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (85,0 мг, 233 мкмоль), трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамата (57,6 мг, 233 мкмоль, промежуточное соединение HY) в ТГФ (10 мл) и ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (23,5 мг, 233 мкмоль, 32,4 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли HOAc (13,9 мг, 233 мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (98,7 мг, 466 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 48 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 40% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 560,4 (M+H)$^+$.

[002379] Стадия 4 - 5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]азетидин-3-ил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002380] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]азетидин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат (60,0 мг, 107 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 460,3 (M+H)$^+$.

[002381] **Трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение ID)**



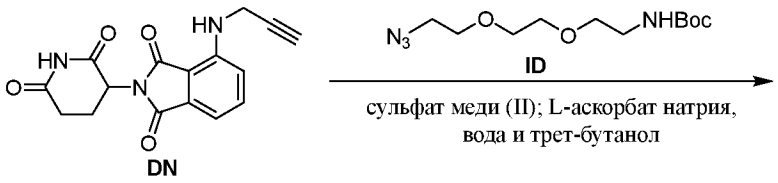
ID

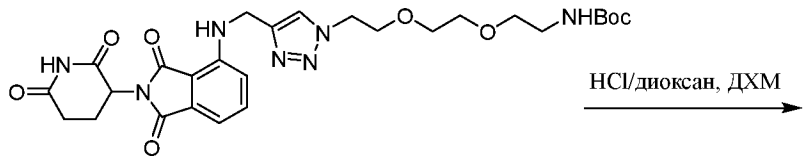
[002382]

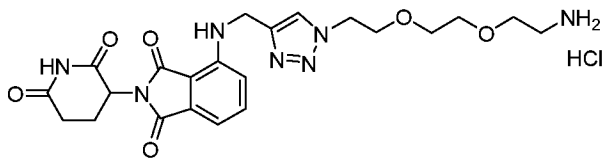
[002383] К раствору 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этил-метансульфоната (2,30 г, 7,03 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AM) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN_3 (913 мг, 14,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь

разбавляли водой (50 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили в атмосфере N_2, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,60 г, 83% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 297,1 $(M+Na)^+$.

[002384] **4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IE)**







IE

[002385] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]метил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

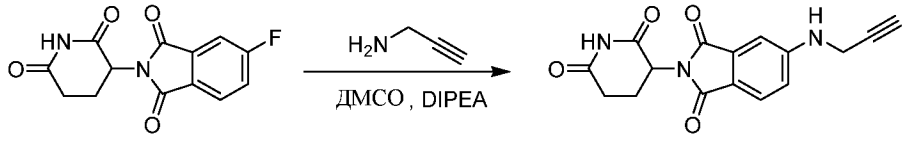
[002386] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамата (348 мг, 1,27 ммоль, промежуточное соединение ID), $CuSO_4$ (507 мкг, 3,18 мкмоль) и натрий(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2H-фуран-3-олат (1,26 мг, 6,36 мкмоль) в смешанном растворителе H_2O (2 мл) и t-BuOH (2 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(проп-2-иниламино)изоиндолин-1,3-дион (200 мг, 636 мкмоль, промежуточное соединение DN). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (20 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

(ПЭ/ЭА=1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,30 г, 78% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,76 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,48 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,78 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 4H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 3,03 (q, J =5 .6 Гц, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 586,4 $(M+H)^+$.

[002387] Стадия 2 - 4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002388] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]метил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (0,30 г, 502 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,94 мл). Смесь перемешивали при 5 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,22 г, 84% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 486,3 $(M+H)^+$.

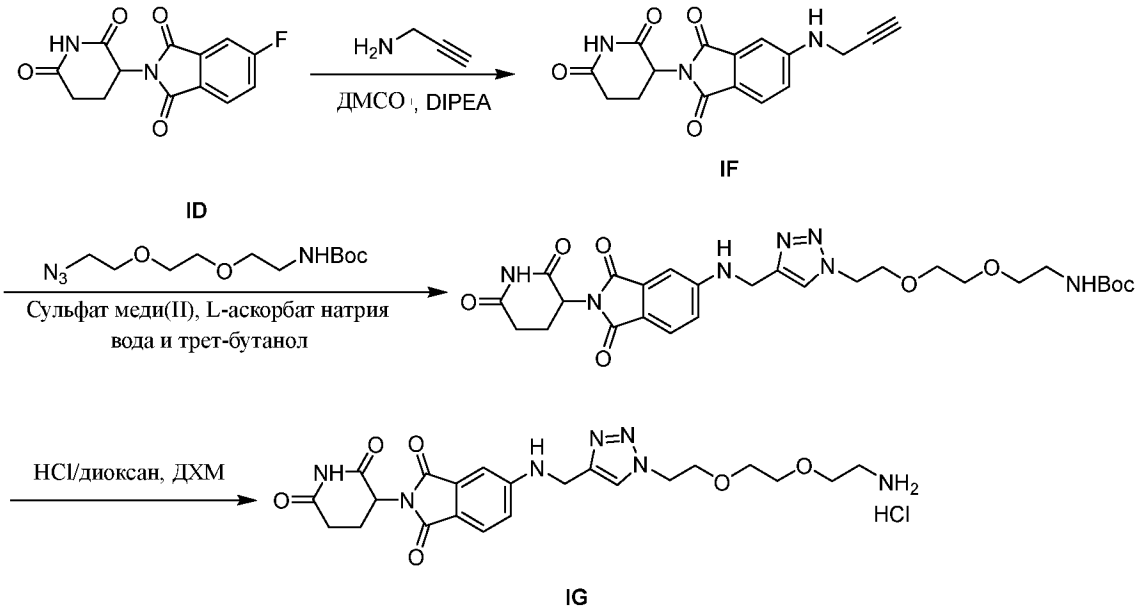
[002389] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(проп-2-иниламино)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IF)**



HX IF

[002390] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (700 мг, 2,53 ммоль, промежуточное соединение HX) и проп-2-ин-1-амина (209 мг, 3,80 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (983 мг, 7,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 1,5 часов. После завершения смесь разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (40 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,25 г, 27% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 312,2 $(M+H)^+$.

[002391] **5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IG)**



[002392] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]метил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

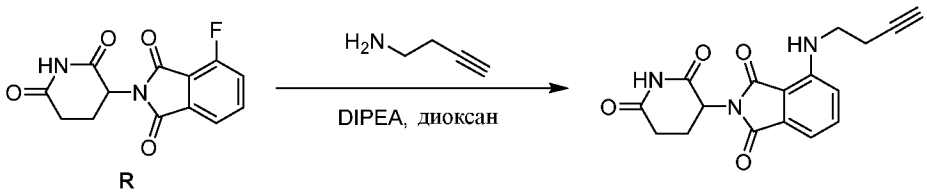
[002393] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(проп-2-иниламино)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 546 мкмоль, промежуточное соединение IF) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамата (300 мг, 1,09 ммоль, промежуточное соединение ID) в смешанном растворителе H_2O (3 мл) и t-BuOH (3 мл) добавляли $CuSO_4$ (872 мкг, 5,46 мкмоль) и натрий;(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2H-фуран-3-олата (2,16 мг, 10,9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (30 мл). Органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 75% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 586,1 $(M+H)^+$.

[002394] Стадия 2 - 5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

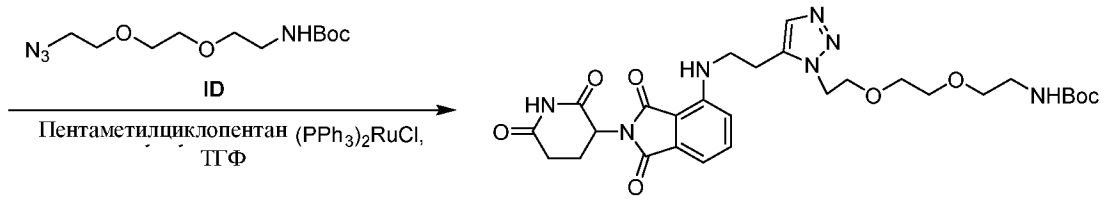
[002395] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]метил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (240

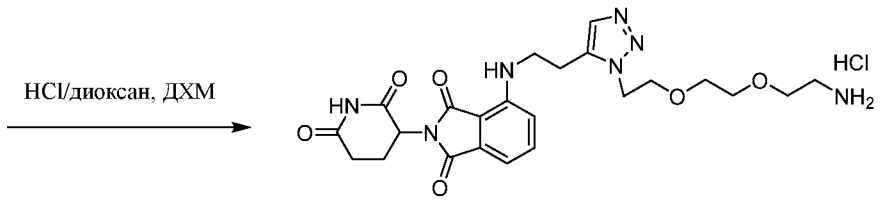
мг, 410 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 486,1 $(M+H)^+$.

[002396] **4-[2-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IH**



R





IH

[002397] Стадия 1 - 4-(Бут-3-ин-1-иламино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

[002398] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 1,45 ммоль, промежуточное соединение R) и бут-3-ин-1-амина (120 мг, 1,74 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (561 мг, 4,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 49% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,72 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,70 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,48 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,96 - 2,83

(m, 3H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 326,1 $(M+H)^+$.

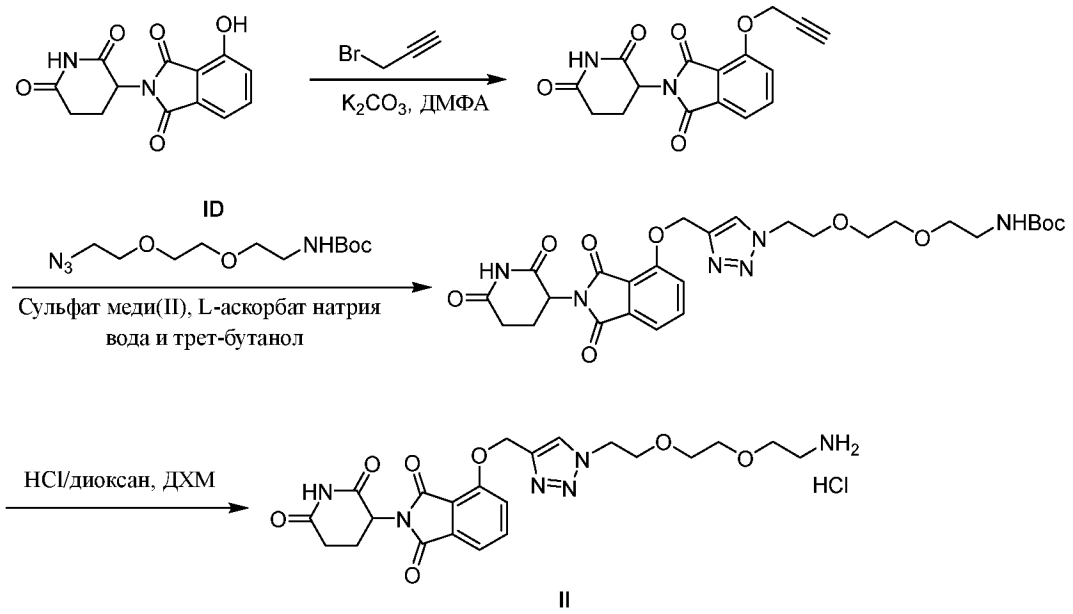
[002399] Стадия 2 - Трет-бутил-(2-(2-(2-(5-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)этокси)этил)карбамат

[002400] К раствору 4-(бут-3-иниламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (280 мг, 861 мкмоль) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамата (472 мг, 1,72 ммоль, промежуточное соединение ID) в ТГФ (5 мл) добавляли хлоррутений(1+); 1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен; трифенилфосфан (13,7 мг, 17,2 мкмоль, CAS: 92361-49-4). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ЭА: ACN = 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 57% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,40 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,92 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,49 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,65 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 4H), 3,44 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,27 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,11 (t, *J*= 7,2 Гц, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 600,1 $(M+H)^+$.

[002401] Стадия 3 - 4-[2-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002402] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (300 мг, 500 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 7,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (268 мг, 100% выход, соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 500,1 $(M+H)^+$.

[002403] **4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение II)**



II

[002404] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-проп-2-инокси-изоиндолин-1,3-дион

[002405] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-гидрокси-изоиндолин-1,3-диона (3,00 г, 10,9 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CA) в ДМФА (30 мл) добавляли K_2CO_3 (1,66 г, 12,0 ммоль). Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,43 г, 12,0 ммоль) и смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли водой (200 мл), перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,90 г, 26% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 313,1 $(M+H)^+$.

[002406] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиметил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

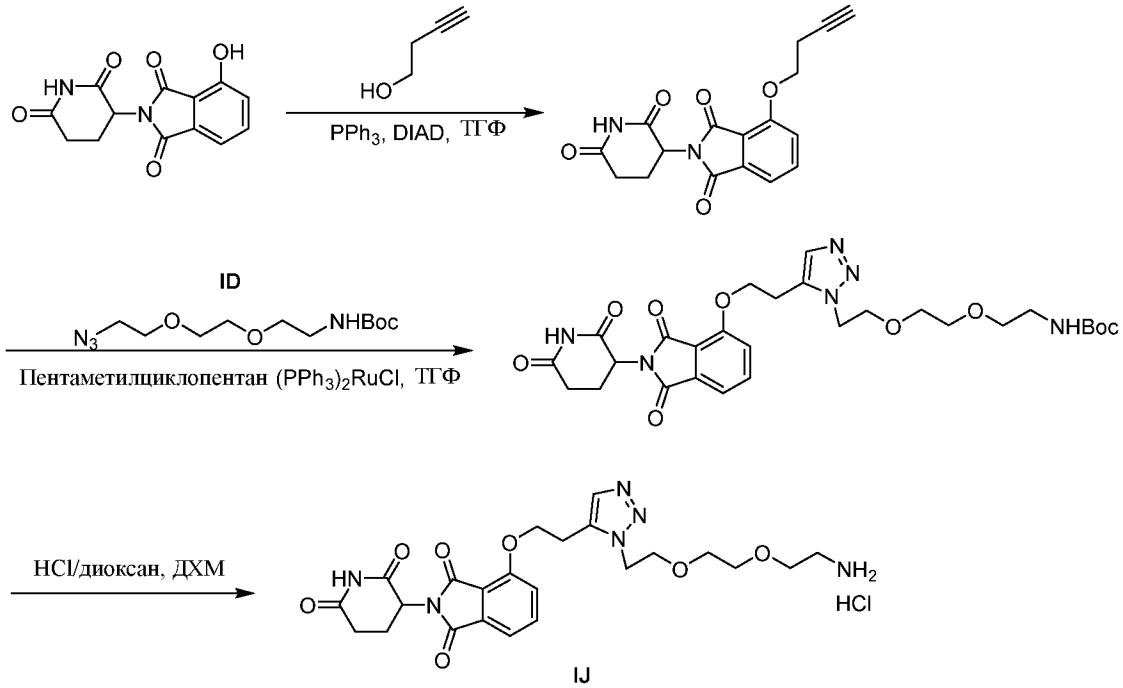
[002407] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамата (527 мг, 1,92 ммоль, промежуточное соединение ID), $CuSO_4$ (1,53 мг, 9,61 мкмоль) и натрий;(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2H-фуран-3-олат (3,81 мг, 19,2 мкмоль) в смешанном растворителе H_2O (3 мл) и t-BuOH (3 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-проп-2-инокси-изоиндолин-1,3-дион (300 мг, 961 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 587,3 $(M+H)^+$.

[002408] Стадия 3 - 4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002409] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиметил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (105 мг, 179 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (93,0 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 487,2 $(M+H)^+$.

[002410] **4-[2-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IJ)**



[002411] Стадия 1 - 4-Бут-3-инокси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002412] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-гидрокси-изоиндолин-1,3-диона (1 г, 3,65 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CA) и бут-3-ин-1-ола (307 мг, 4,38 ммоль, № CAS 927-74-2) в ТГФ (10 мл) добавляли PPh_3 (1,43 г,

5,47 ммоль). Затем к указанной выше смеси по каплям добавляли раствор DIAD (1,47 г, 7,29 ммоль, 1,42 мл, 2,0 *экв.)* в ТГФ (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,7 г, 59% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,92 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H).

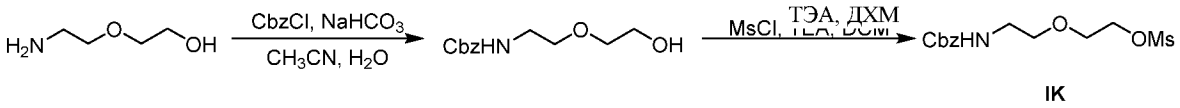
[002413] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[5-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиэтил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

[002414] К раствору 4-бут-3-инокси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (0,25 г, 766 мкмоль) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамата (420 мг, 1,53 ммоль, промежуточное соединение ID) в ТГФ (8 мл) добавляли хлоррутений(1+); 1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен; трифенилфосфан (30,5 мг, 38,3 мкмоль, № CAS 92361-49-4). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 15 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 68% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 601,2 $(M+H)^+$.

[002415] Стадия 3 - 4-[2-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002416] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[5-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиэтил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (330 мг, 522 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 501,1 $(M+H)^+$.

[002417] **2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этокси)этилметансульфонат (Промежуточное соединение IK)**



IK

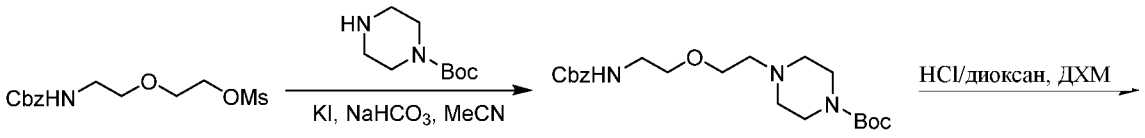
[002418] Стадия 1 - Бензил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамат

[002419] К раствору 2-(2-аминоэтокси)этанола (5,00 г, 47,5 ммоль, 4,76 мл, № CAS 929-06-6) и $NaHCO_3$ (11,9 г, 142 ммоль, 5,55 мл) в MeCN (50 мл) и H_2O (50 мл) по каплям добавляли CbzCl (9,74 г, 57,07 ммоль, 8,11 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали, фильтрат подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл), и органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 87,9% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,29 (m, 5H), 5,55 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 4H), 3,40 (q, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,84 (s, 1H).

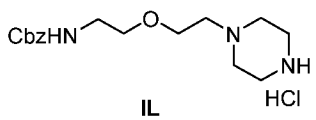
[002420] Стадия 2 - 2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этокси)этилметансульфонат (3) - Notebook Page: EW5765-602, EW5765-605

[002421] К раствору бензил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (1 г, 4,18 ммоль) и ТЭА (1,27 г, 12,5 ммоль, 1,75 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (574 мг, 5,02 ммоль, 388 мкл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили путем добавления H_2O (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 98% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 318,2 $(M+H)^+$.

[002422] **Бензил-N-[2-(2-пиперазин-1-илэтокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение IL)**



IK



IL

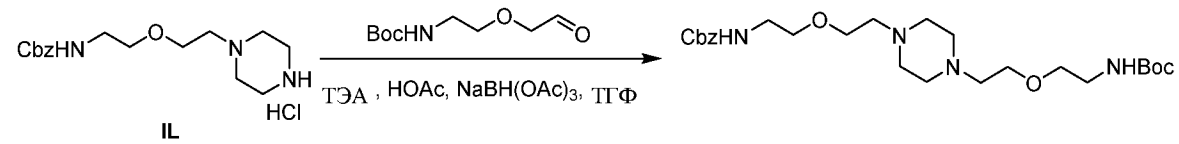
[002423] Стадия 1 - трет-бутил-4-(2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат

[002424] К раствору 2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этилметансульфоната (6,6 г, 20,8 ммоль) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат;гидрохлорида (4,49 г, 17,3 ммоль, HCl, № CAS 57260-71-6) в MeCN (100 мл) добавляли KI (287 мг, 1,73 ммоль) и $NaHCO_3$ (4,37 г, 51,9 ммоль, 2,02 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 71% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,28 (m, 5H), 5,58 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 6H), 2,55 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,42 (m, *J* = 4,8 Гц, 4H), 1,46 (s, 9H).

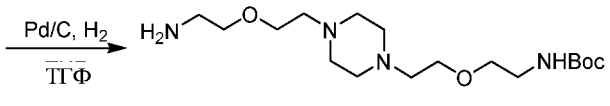
[002425] Стадия 2 - Бензил-N-[2-(2-пиперазин-1-илэтокси)этил]карбамат

[002426] К раствору трет-бутил-4-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этил]пиперазин-1-карбоксилата (5,00 г, 12,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,80 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 308,3 $(M+H)^+$.

[002427] **Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-(2-аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение IM)**



IL



IM

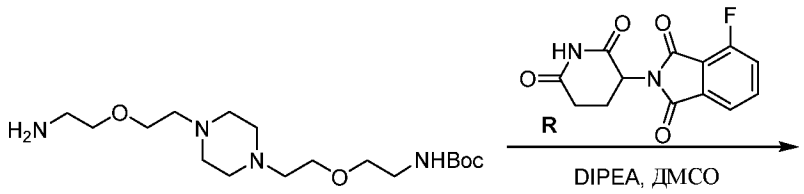
[002428] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат

[002429] К раствору бензил-N-[2-(2-пиперазин-1-илэтокси)этил]карбамата (2,00 г, 6,51 ммоль, промежуточное соединение IL) в ТГФ (50 мл) добавляли ТЭА (1,32 г, 13,0 ммоль, 1,81 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин, затем к смеси добавляли трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамат (1,85 г, 9,11 ммоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения FS), HOAc (1,17 г, 19,5 ммоль, 1,12 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (2,76 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 62% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 495,4 $(M+1)^+$.

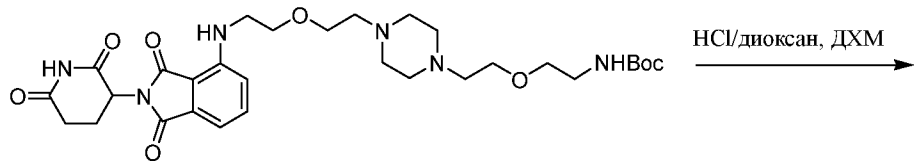
[002430] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-(2-аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат

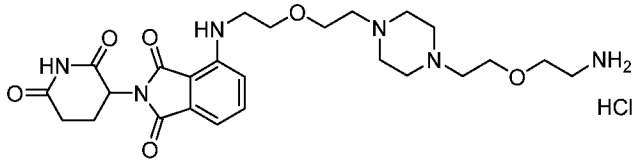
[002431] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (1,00 г, 2,02 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 202 мкмоль, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 24 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 82% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 361,3 $(M + H)^+$.

[002432] **4-[2-[2-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IN)**



IM





IN

[002433] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат

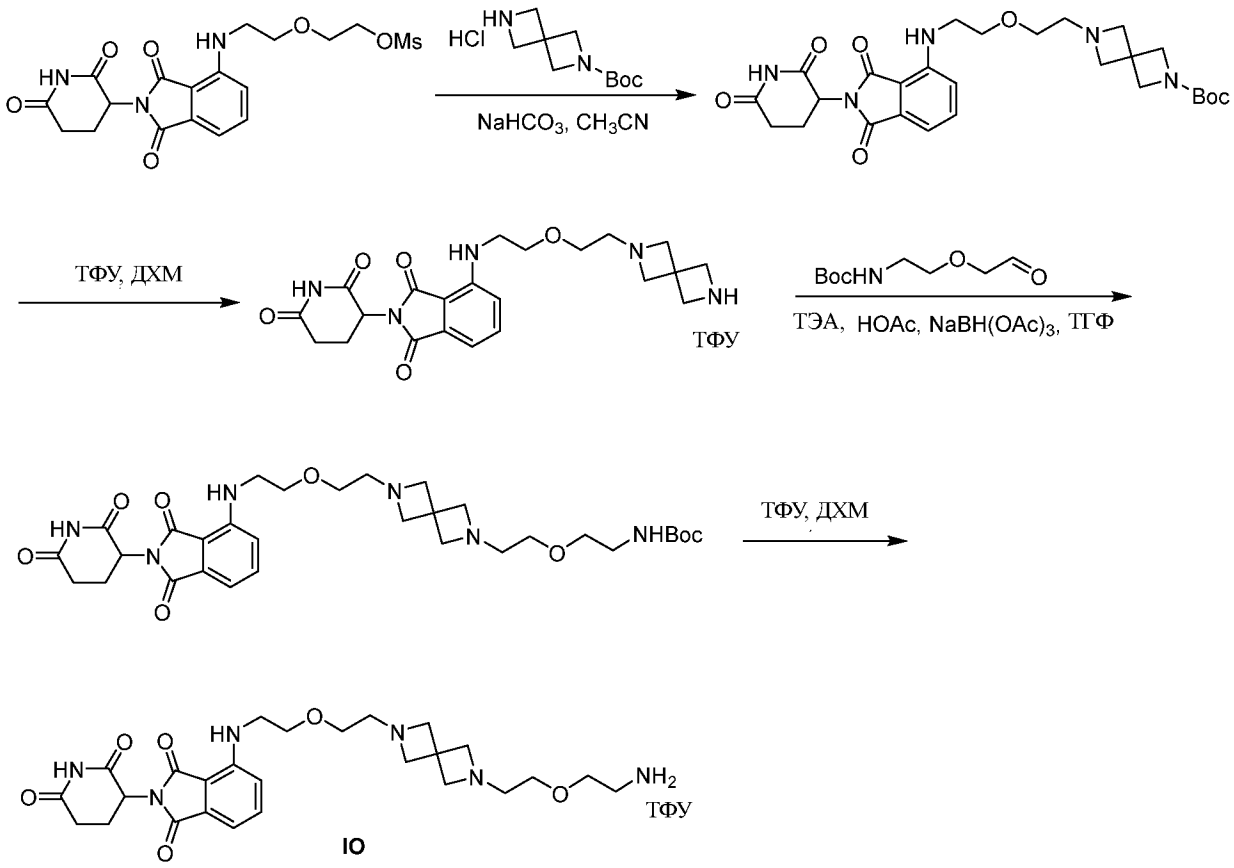
[002434] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-(2-аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (300 мг, 832 мкмоль, промежуточное соединение IM) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (229 мг, 832 мкмоль, промежуточное соединение R) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (537 мг, 4,16 ммоль, 724 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 60 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 39% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 617,4 $(M+H)^+$.

[002435] Стадия 2 - 4-[2-[2-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002436] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (200 мг, 324 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл), и реакционную

смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 83% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 517,3 $(M+H)^+$.

[002437] **4-[2-[2-[6-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IO)**



[002438] Стадия 1 - Трет-бутил-6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат

[002439] К раствору трет-бутил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (0,40 г, 1,70 ммоль, HCl, № CAS 1041026-70-3) и 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфоната (899 мг, 2,04 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 184) в CH_3CN (80 мл) добавляли $NaHCO_3$ (429 мг, 5,11 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ:

MeOH = 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,80 г, 69% выход, 80% чистота) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 542,4 $(M+H)^+$.

[002440] Стадия 2 - 4-[2-[2-(2,6-Диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002441] К раствору трет-бутил-6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (0,80 г, 1,48 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (6,16 г, 54,0 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 5 мин. После завершения смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,34 г, 47% выход, соль FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 442,3 $(M+H)^+$.

[002442] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этил]карбамат

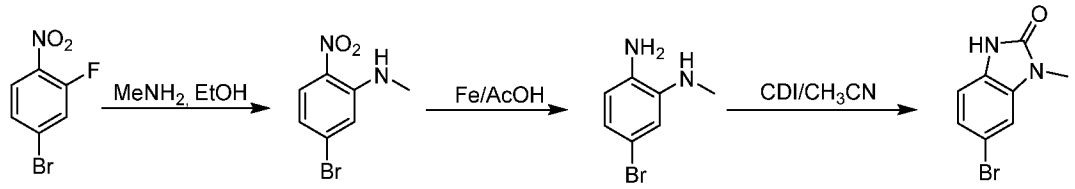
[002443] К раствору 4-[2-[2-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (0,29 г, 595 мкмоль, FA) и трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамата (363 мг, 1,78 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения FS) в ДХМ (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли Et_3N (181 мг, 1,78 ммоль) и AcOH (71,5 мг, 1,19 ммоль) и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (252 мг, 1,19 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,32 г, 68% выход, 80% чистота) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 629,4 $(M+H)^+$.

[002444] Стадия 4 - 4-[2-[2-[6-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002445] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этил]карбамата (0,22 г, 350 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (39,9 мг, 350 мкмоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь

концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,10 г, 31% выход, 70% чистота, ТФУ) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 529,4 $(M+H)^+$.

[002446] **5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (Промежуточное соединение IP)**



[002447] Стадия 1 - 5-Бром-N-метил-2-нитро-анилин

[002448] 4-бром-2-фтор-1-нитро-бензола (230 г, 1,05 моль, № CAS 321-23-3) добавляли к раствору метиламина в тетрагидрофуране (2 М, 1,51 л). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 10 минут. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (250 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 г, 83% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 2,95 (d, J = 4,8 Гц, 3H).

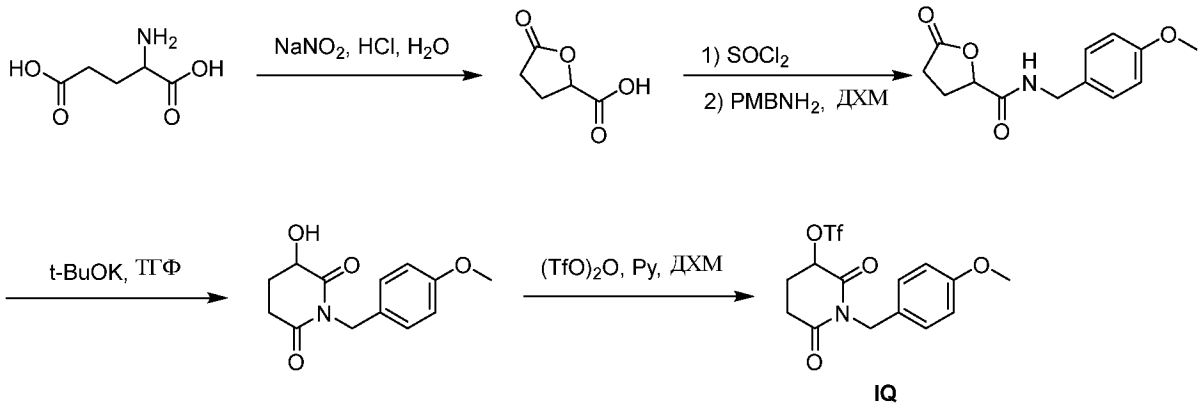
[002449] Стадия 2 - 4-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

[002450] К смеси 5-бром-N-метил-2-нитро-анилина (200 г, 865 ммоль) в EtOAc (1 л) и H_2O (500 мл) добавляли AcOH (1,00 L). Смесь нагревали до 50 °C, и затем к реакционной смеси добавляли Fe (174 г, 3,11 моль). После этого реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. После завершения смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом *и* остаток разбавляли с использованием H_2O (250 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 г, 75% выход) в виде масла черного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,55 - 6,52 (m, 1H), 6,48 - 6,45 (m, 1H), 6,43 - 6,42 (m, 1H), 4,89 - 4,88 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,70 (d, J = 4,0 Гц, 3H).

[002451] Стадия 3 - 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

[002452] К раствору 4-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (110 г, 547 ммоль) в CH_3CN (1,3 л) добавляли CDI (177 г, 1,09 моль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь разбавляли с использованием H_2O (1,0 л) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (3 X 200 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (106 г, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H).

[002453] **[1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (Промежуточное соединение IQ)**



IQ

[002454] Стадия 1 - 5-Оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота

[002455] К раствору 2-аминопентандиовой кислоты (210 г, 1,43 моль, № CAS 617-65-2) в H_2O (800 мл) и HCl (12 M, 210 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (147 г, 2,13 моль) в H_2O (400 мл) при - 5 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали и затем растворяли в ЭА (500 мл) и фильтровали и промывали с использованием ЭА (3 X 100 мл). Фильтрат и промывали раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 г, неочищенное вещество) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,43 (s, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 2,67 - 2,38 (m, 4H)

[002456] Стадия 2 - N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксо-тетрагидрофуран-2-карбоксамид

[002457] К 5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоте (120 г, 922 ммоль) медленно добавляли $SOCl_2$ (246 г, 2,07 моль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 85 °C в течение 3 часов, и затем смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 часов. Смесь концентрировали

под вакуумом. Остаток растворяли в сухом ДХМ (1 л) при 0 °С в атмосфере N_2. После этого добавляли раствор Et_3N (187 г, 1,84 моль) и 4-метоксибензиламина (101 г, 738 ммоль) в ДХМ (400 мл), затем смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 часов. После завершения добавляли воду (600 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 300 мл). Объединенную органическую фазу промывали 0,5 М HCl (500 мл), солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (138 г, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 - 7,20 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,89 - 6,87 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,4.36 (m, 2H) 3,81 (s, 3H), 2,67 - 2,64 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,38 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 272,0 $(M+Na)^+$.

[002458] Стадия 3 - 3-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

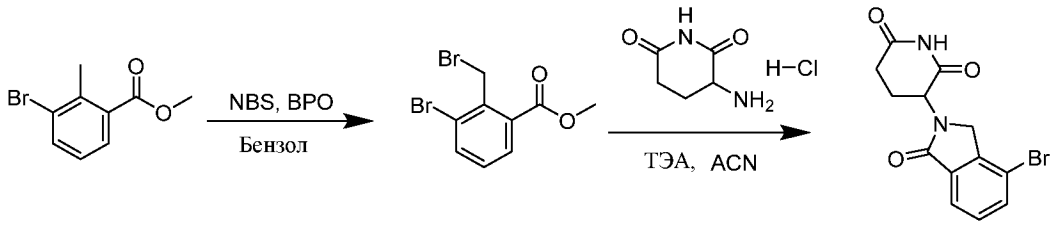
[002459] Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксо-тетрагидрофуран-2-карбоксамида (138 г, 553 ммоль) в безводном ТГФ (1500 мл) охлаждали до -78 °С. Затем медленно по каплям добавляли t-BuOK (62,7 г, 559 ммоль) в растворе безводного ТГФ (1000 мл) при -78 °С в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл). Смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 1500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (128 г, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,80 (dq, *J* = 4,8, 13,1 Гц, 1H).

[002460] Стадия 4 -[1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат

[002461] К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (43,0 г, 173 ммоль) и пиридина (27,3 г, 345 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (73,0 г, 258 ммоль) при 0 °С. Смесь

перемешивали при -10°C в течение 1,5 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 20:1/8:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (45,0 г, 68% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 2H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 2H).

[002462] **3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение IR)**



IR

[002463] Стадия 1: 3-бром-2-(бромметил)бензоат

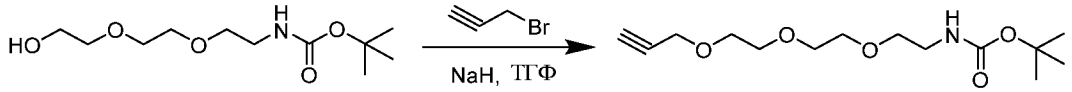
[002464] К раствору метил-3-бром-2-метилбензоата (10,0 г, 43,64 ммоль, CAS #: 99548-54-6) в бензоле (60 мл) добавляли N-бромсукцинимид (6,1 г, 52,37 ммоль) и бензоилпероксид (1,05 г, 4,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь вливали в EtOAc (260 мл) и органический слой промывали водой (200 мл), отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. Неочищенный очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование с использованием 0-2% этилацетата в гексане), в результате чего получали 3-бром-2-(бромметил)бензоат (12,0 г, 39,33 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

[002465] Стадия 2: 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

[002466] К раствору 3-бром-2-(бромметил)бензоата (12,0 г, 39,33 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (7,76 г, 47,20 ммоль, CAS #: 24666-56-6), ТЭА (11,95 г, 117,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали 80 °C в течение 12 ч затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (250 мл) и органический слой промывали водой (500 мл), отделяли, сушили над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование с использованием 4-6% метанола в ДХМ), в результате чего получали 3-(4-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5,60 г, 17,33 ммоль). ЖХМС m/z: (ЭР+) 323,0 $(M+1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,04 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,5, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,16 (dd, J = 13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,7, 5,4 Гц, 1H), 2,61 (dd, J = 17,5, 4,3 Гц, 1H), 2,02 (dtd, J = 12,8, 5,4, 2,3 Гц, 1H).

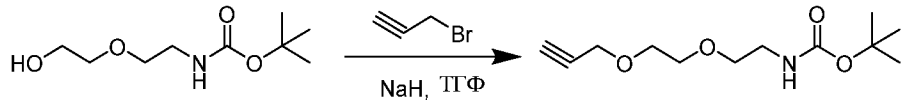
[002467] **Трет-бутил-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение IS)**



IS

[002468] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата (1,0 г, 4,01 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AC) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (0,2 г, 4,81 ммоль) при 0-5 °C. По каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (0,9 мл, 6,02 ммоль, CAS #: 106-96-7) при 0-5 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали трет-бутил-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)карбамат (1,1 г, 3,83 ммоль). ЖХМС m/z (ЭР+): 188,2 $(M-99)^+$.

[002469] **трет-бутил-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение IT)**

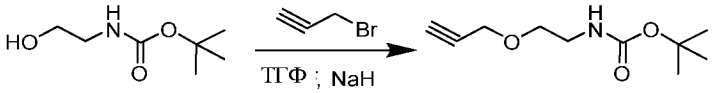


IT

[002470] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)карбамата (2,0 г, 9,74 ммоль, CAS #: 139115-91-6) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (0,47 г, 11,70 ммоль) при 0-5 °C. По каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (2,1 мл, 14,62 ммоль) при 0-5 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали трет-бутил-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамат (2,1 г, 8,97 ммоль). ЖХМС m/z: (ЭР+) 144,1 $(M-99)^+$.

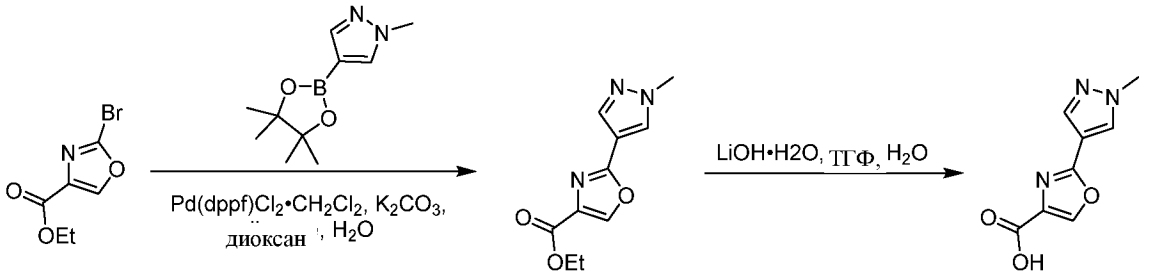
[002471] **трет-бутил-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение IU)**



IU

[002472] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-гидроксиэтил)карбамата (3,70 г, 22,96 ммоль, CAS #: 26690-80-) в ТГФ (150 мл) добавляли NaH (1,1 г, 27,55 ммоль) при 0-5°C. Затем по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (3,3 мл, 34,44 ммоль) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный материал. Выделенный неочищенный материал дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (элюирование с использованием 15% этилацетата в гексане), в результате чего получали трет-бутил-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)карбамат (4,12 г, 20,69 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,83 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,08 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H).

[002473] **2-(1-Метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение IV)**



IV

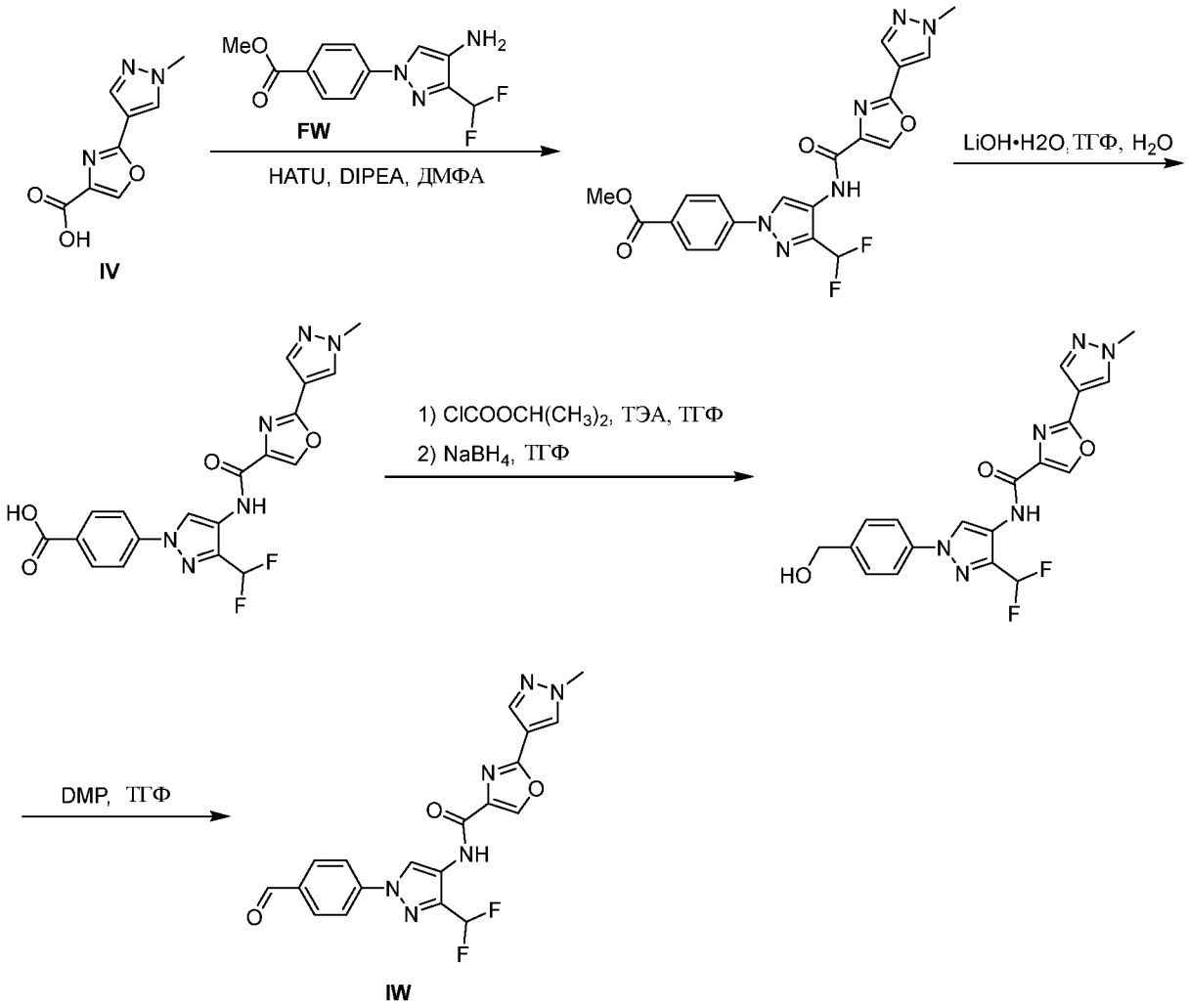
[002474] Стадия 1 - Этил-2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксилат

[002475] К раствору этил-2-хлороксазол-4-карбоксилата (1,87 г, 10,7 ммоль, № CAS 4600081-18-9) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (2,22 г, 10,7 ммоль, № CAS 761446-44-0) в смешанном растворителе H_2O (6 мл) и диоксана (30 мл) добавляли K_2CO_3 (2,94 г, 21,3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (870 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (100 мл) и фильтровали. Органические слои сушили с использованием безводного Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 64% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 222,1 $(M+H)^+$.

[002476] Стадия 2 - 2-(1-Метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоновая кислота

[002477] К раствору этил-2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксилата (1,20 г, 5,42 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли раствор $LiOH \cdot H_2O$ (683 мг, 16,3 ммоль) в H_2O (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли с помощью газообразного HCl (1 н., 10 мл), и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (2 X 10 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 80% чистота) в виде твердого вещества белого цвета.

[002478] **N-[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение IW)**



[002479] Стадия 1 - Метил-4-[3-(дифторметил)-4-[[2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

[002480] К раствору 2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты (860 мг, 4,45 ммоль, промежуточное соединение IV) и метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (833 мг, 3,12 ммоль, промежуточное соединение FW) в ДМФА (30 мл) добавляли DIPEA (2,30 г, 17,8 ммоль) и HATU (1,86 г, 4,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в воду (50 мл), и фильтровали, в результате чего получали остаток на фильтре. Указанный остаток промывали водой (2 X 20 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 68% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 443,2 $(M+H)^+$.

[002481] Стадия 2 - 4-[3-(Дифторметил)-4-[[2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойная кислота

[002482] К раствору метил-4-[3-(дифторметил)-4-[[2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (800 мг, 1,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор $LiOH•H_2O$ (228 мг, 5,43 ммоль) в H_2O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием HCl (1 н., 3 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 59% чистота) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 429,0 $(M+H)^+$.

[002483] Стадия 3 - N-[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

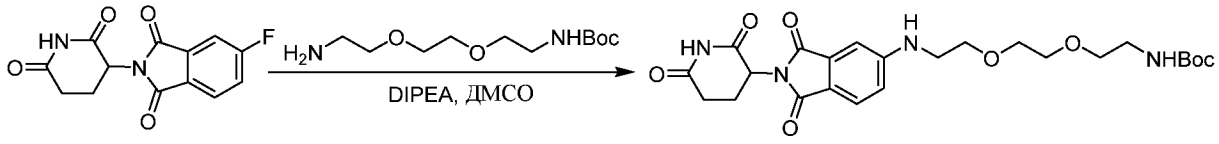
[002484] К раствору 4-[3-(дифторметил)-4-[[2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойной кислоты (775 мг, 1,81 ммоль) и ТЭА (732 мг, 7,24 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли изопропилхлорформиат (443 мг, 3,62 ммоль) при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 часов. После этого добавляли H_2O (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 0 °C. Затем медленно добавляли $LiBH_4$ (158 мг, 7,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли ТГФ (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 27% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 415,2 $(M+H)^+$.

[002485] Стадия 4 - N-[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

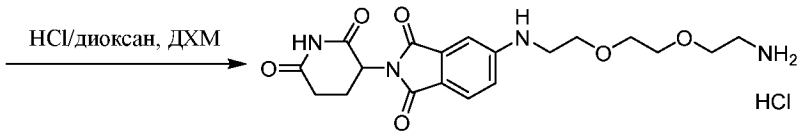
[002486] К раствору N-[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(1-метилпиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида (180 мг, 434 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DMP (184 мг, 434 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ЭА (200 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 71% выход)

в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 413,1 $(M+H)^+$.

[002487] **5-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IX)**



HX



IX

[002488] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этокси]этил]карбамат

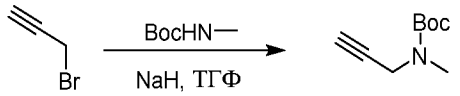
[002489] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 362 мкмоль, промежуточное соединение HX) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (107 мг, 434 мкмоль, № CAS 153086-78-3) в ДМСО (5 мл) добавляли DIPEA (233 мг, 1,81 ммоль, 315 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг, 49% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 505,1 $(M+H)^+$.

[002490] Стадия 2 - 5-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002491] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этокси]этил]карбамата (90,0 мг, 178 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (72,0 мг, 91% выход, HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 405,3 $(M+H)^+$.

[002492] **Трет-бутил-N-метил-N-проп-2-инилкарбамат (Промежуточное**

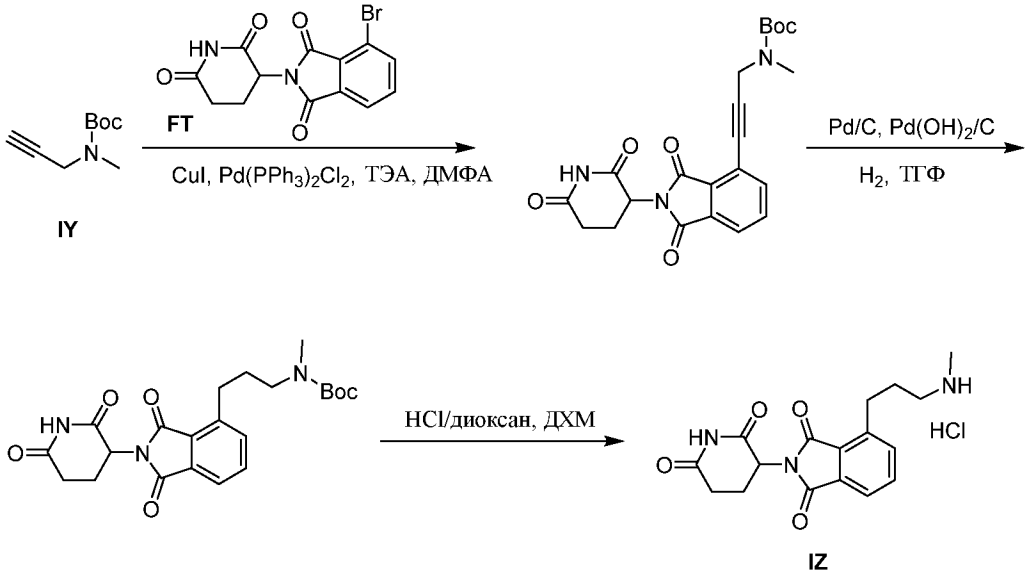
соединение IY)



IY

[002493] К раствору трет-бутил-N-метилкарбамата (10,4 г, 79,2 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли NaH (4,12 г, 103 ммоль, 60% чистота) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа, затем по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (13,2 г, 111 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 0°C, и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой (80 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (4 X 60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,50 г, 33% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,05 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,22 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H).

[002494] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-(метиламино)пропил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение IZ)**



IY

IZ

[002495] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамат

[002496] К раствору 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,87 г, 5,54 ммоль, промежуточное соединение FT) и трет-бутил-N-метил-N-проп-2-инилкарбамата (1,5 г, 8,86 ммоль, промежуточное соединение IY) в ДМФА (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (388 мг, 554 мкмоль), ТЭА (10,0 г, 99,7 ммоль) и CuI (105 мг, 554 мкмоль). Смесь нагревали при 80 °C в течение 30 минут при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,90 г, 71% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 5,15 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 9H) ; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 448,2 $(M+Na)^+$.

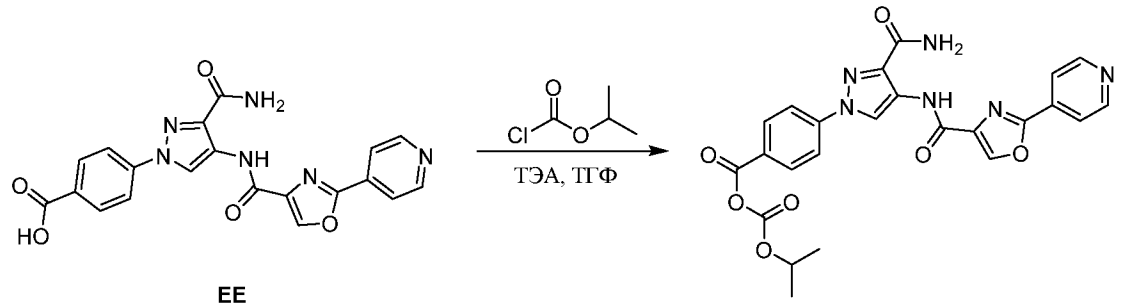
[002497] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропил]-N-метилкарбамат

[002498] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамата (0,50 г, 1,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, 1,05 ммоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (0,2 г, 1,05 ммоль, 10% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,4 г, 89% выход) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 452,3 $(M+Na)^+$.

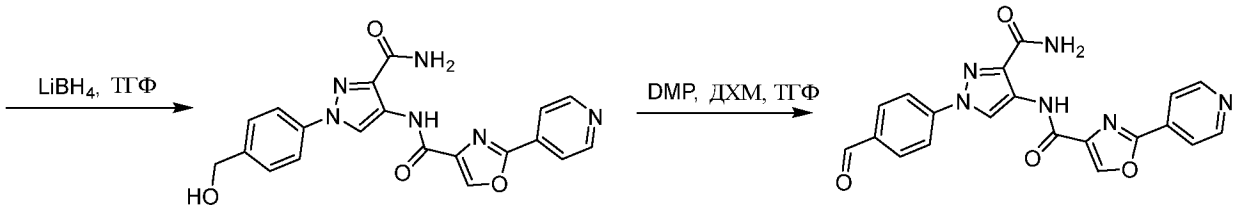
[002499] Стадия 3 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[3-(метиламино)пропил]изоиндолин-1,3-дион

[002500] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропил]-N-метилкарбамата (0,40 г, 828 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при 5 °C в течение 20 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,28 г, 92% выход) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 330,2 $(M+H)^+$.

[002501] **N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение JA)**



EE



JA

[002502] Стадия 1 - Изопропоксикарбонил-4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

[002503] К смеси 4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойной кислоты (500 мг, 1,20 ммоль, промежуточное соединение EE) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЭА (483 мг, 4,78 ммоль, 665 мкл) и изопропилхлорформиат (366 мг, 2,99 ммоль, 414 мкл). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 99% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 505,0 $(M+H)^+$.

[002504] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

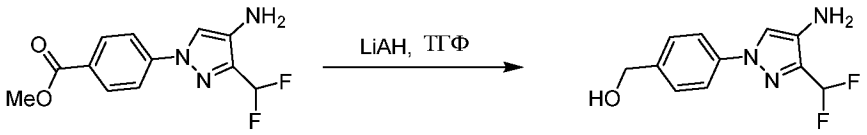
[002505] К смеси изопропоксикарбонил-4-[3-карбамоил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (600 мг, 1,19 ммоль) в H_2O (5 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли $LiBH_4$ (155 мг, 7,14 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (30 мл) при перемешивании. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл).

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с ДХМ/ПЭ (5 мл/30 мл) и фильтровали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 51% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 405,2 $(M+H)^+$.

[002506] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

[002507] К смеси N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамида (250 мг, 618 мкмоль)в ДХМ (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли DMP (524 мг, 1,24 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли $Na_2S_2O_3$ (10 мл), $NaHCO_3$ (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 10 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 92% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 403,2 $(M+H)^+$.

[002508] **[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанол (Промежуточное соединение JB)**

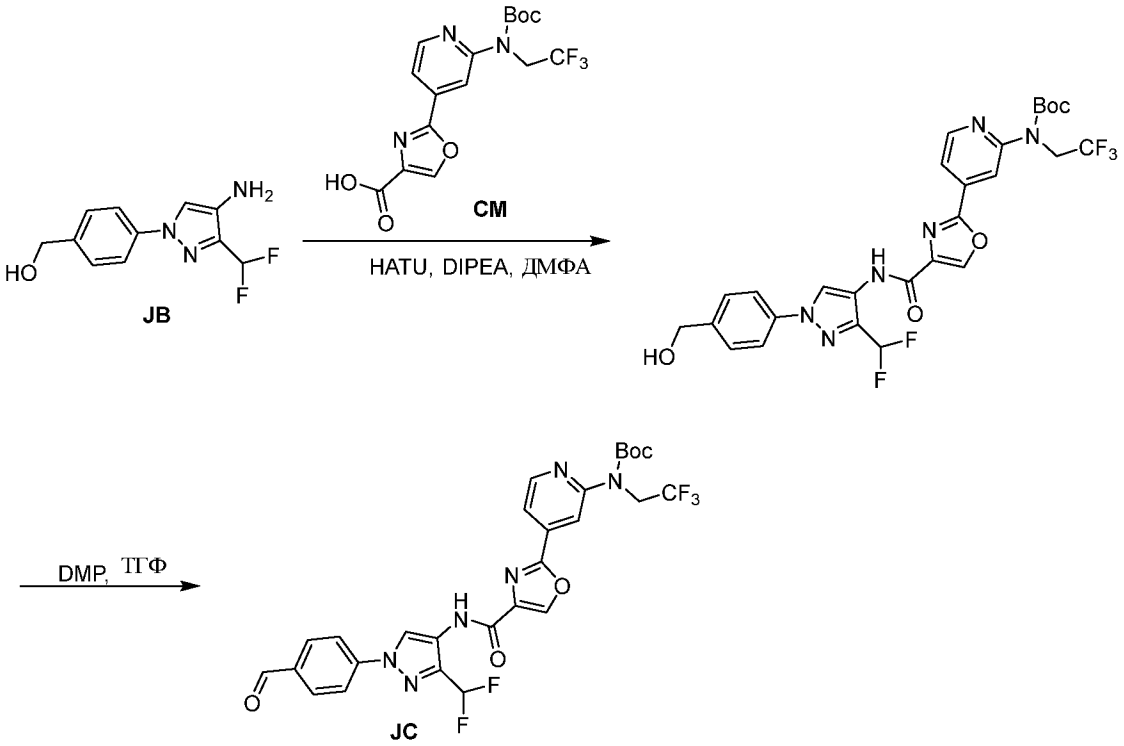


FW JB

[002509] К раствору метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (1,30 г, 4,86 ммоль, промежуточное соединение FW) в смешанном растворителе ТГФ (40 мл) добавляли $LiAlH_4$ (369 мг, 9,73 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (0,8 мл) и водным раствором NaOH (15 %, 0,8 мл) при 0 °C, затем фильтровали и сушили над Na_2SO_4, снова фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 94% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (t, J = 13,6 Гц, 1H), 5,25 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H).

[002510] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-**

ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение JC)



[002511] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

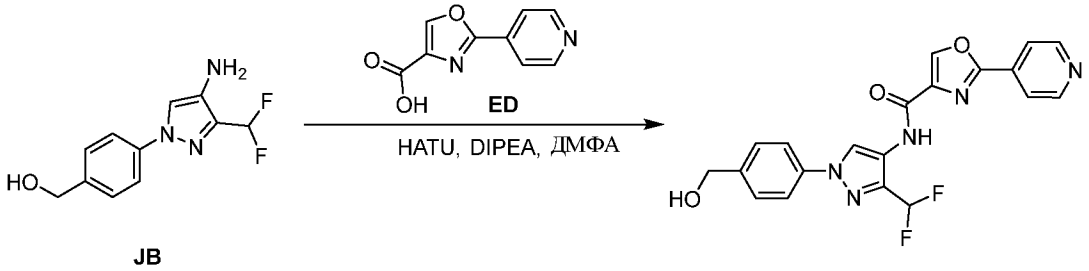
[002512] К раствору 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (1,42 г, 3,68 ммоль, промежуточное соединение CM) и HATU (1,92 г, 5,06 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (1,78 г, 13,7 ммоль) и [4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанол (1,1 г, 4,60 ммоль, промежуточное соединение JB). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли 80 мл воды, фильтровали, в результате чего получали остаток на фильтре и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанный продукт (1,90 г, 67% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 5,30 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,90 (q, J = 9,2 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

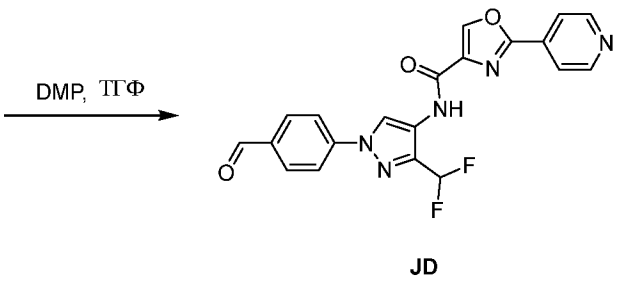
[002513] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-

формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[002514] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (1,90 г, 3,12 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли DMP (1,59 г, 3,75 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем подвергали экстракции с использованием CH_2Cl_2 (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 68% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (dd, J = 0,8, 5,2 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 14,0 Гц, 1H), 4,90 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 607,1 $(M+H)^+$.

[002515] **N-[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение JD)**





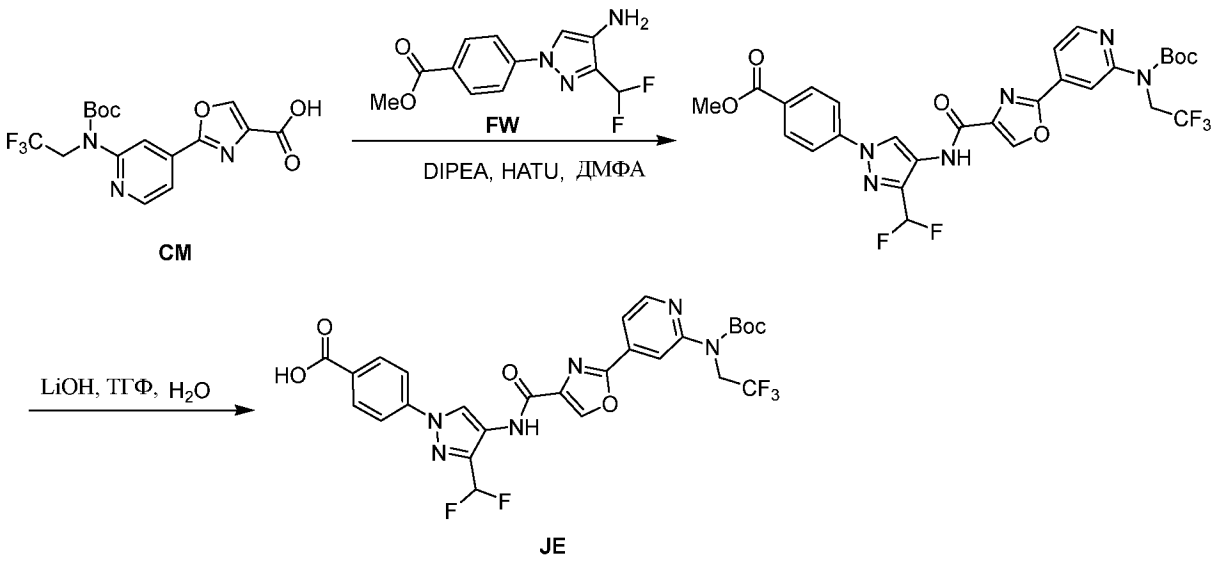
[002516] Стадия 1 - N-[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

[002517] К раствору 2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоновой кислоты (1,27 г, 6,69 ммоль, промежуточное соединение ED) и HATU (3,18 г, 8,36 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли DIPEA (3,24 г, 25,0 ммоль) и [4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метанол (2 г, 8,36 ммоль, промежуточное соединение JB). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (80 мл), фильтровали, в результате чего получали остаток на фильтре и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 87% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 54 Гц, 1H), 5,30 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 4,8 Гц, 2H).

[002518] Стадия 2 - N-[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

[002519] К раствору N-[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамида (2,50 г, 6,08 ммоль) в ТГФ (160 мл) добавляли DMP (3,09 г, 7,29 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при 25°C и затем перемешивали в течение 30 минут. Затем смесь подвергали экстракции с использованием CH_2Cl_2 (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 73% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 410,2 $(M+H)^+$.

[002520] **4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение JE)**



[002521] Стадия 1 - Метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоат

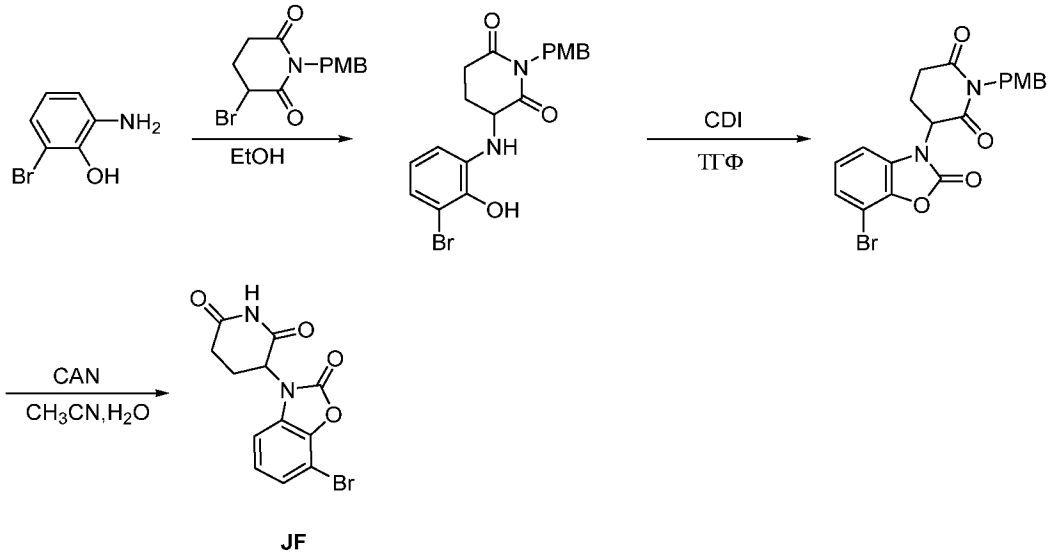
[002522] К раствору метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (340 мг, 1,27 ммоль, промежуточное соединение FW) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (493 мг, 1,27 ммоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (8 мл) добавляли DIPEA (658 мг, 5,09 ммоль) и HATU (581 мг, 1,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили водой (80 мл), перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,7 г, 86% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 637,3 $(M+H)^+$.

[002523] Стадия 2 - 4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойная кислота

[002524] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (0,70 г, 1,10 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (132 мг, 5,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 дней. После завершения смесь подкисляли с помощью 0,5 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 3-4, затем перемешивали и фильтровали. Остаток на

фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,68 г, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 623,2 $(M+H)^+$.

[002525] **3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JF**



JF

[002526] Стадия 1 - 3-(3-бром-2-гидроксифениламино)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

[002527] К раствору 3-бром-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (145 мг, 0,77 ммоль, промежуточное соединение LJ) в EtOH (10 мл) добавляли 2-амино-6-бромфенол (200 мг, 0,64 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при воздействии микроволновым излучением при 140 °C в течение 25 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/H_2O с 0,1% ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 30% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,75 (dd, *J* = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 6,67 – 6,59 (m, 2H), 5,48 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,76 (q, *J* = 14,3 Гц, 2H), 4,58 – 4,40 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,83 – 2,61 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 421,1 $(M+H)^+$.

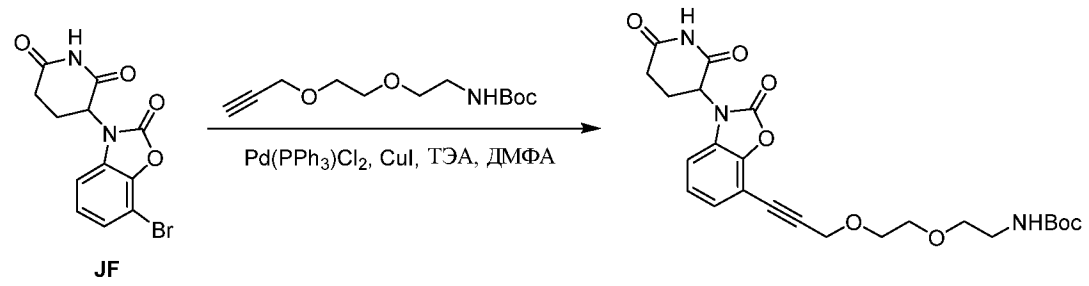
[002528] Стадия 2 - 3-(7-бром-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

[002529] К раствору 3-(3-бром-2-гидроксифениламино)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор CDI (46 мг, 0,284 ммоль) в ТГФ (5 мл) при к.т. в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 35 °C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc= 2 / 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,39 (dd, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 5,56 (dd, J = 13,3, 5,3 Гц, 1H), 4,89 – 4,70 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 445,1 $(M+H)^+$.

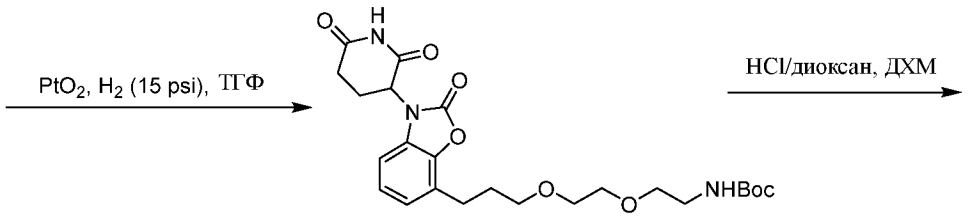
[002530] Стадия 3 - 3-(7-бром-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пиперидин-2,6-дион

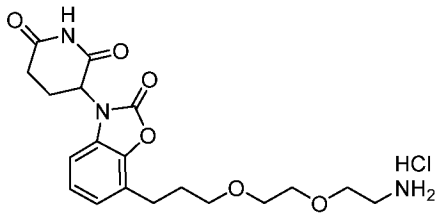
[002531] К раствору 3-(7-бром-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 0,180 ммоль) в CH_3CN (2 мл) по каплям добавляли раствор CAN (690 мг, 1,26 ммоль) в 0,5 мл воды при к.т.. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем реакционную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAc (15 мл x 2), органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc= 1 / 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,7 мг, 17% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,19 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 2,97 – 2,79 (m, 1H), 2,75 – 2,60 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 325,1 $(M+H)^+$.

[002532] **3-[7-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JG)**



JF





JG

[002533] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-иноксиэтокси]этил]карбамат

[002534] К раствору 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (220 мг, 676 мкмоль, промежуточное соединение JF) и трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (411 мг, 1,69 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (1,23 г, 12,1 ммоль, 1,70 мл), CuI (64,4 мг, 338 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (237 мг, 338 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1,5 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали; и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли тиомочевину (смолу) (300 мг). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 76% выход) в виде твердого

вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 510,2 $(M + Na)^+$.

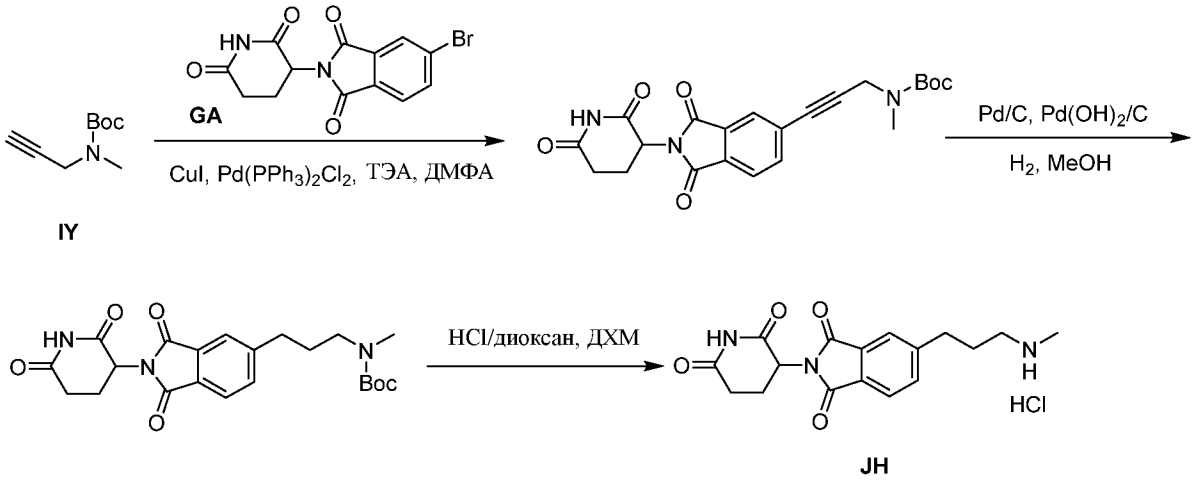
[002535] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[002536] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамата (250 мг, 512 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли PtO_2 (58,2 мг, 256 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 1 часа. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 99%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 514,2 $(M + Na)^+$.

[002537] Стадия 3 - 3-[7-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[002538] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (250 мг, 508 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 87% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 392,3$(M+H)^+$.

[002539] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-(метиламино)пропил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JH)**



[002540] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамат

[002541] К смеси трет-бутил-N-метил-N-проп-2-инилкарбамата (1,00 г, 5,93 ммоль, промежуточное соединение IY) и 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 2,97 ммоль, промежуточное соединение GA) в ДМФА (4 мл) добавляли CuI (56,4 мг, 296 мкмоль), ТЭА (5,40 г, 53,3 ммоль, 7,43 мл) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 0,5 часа при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 3H), 5,16 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

[002542] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропил]-N-метилкарбамат

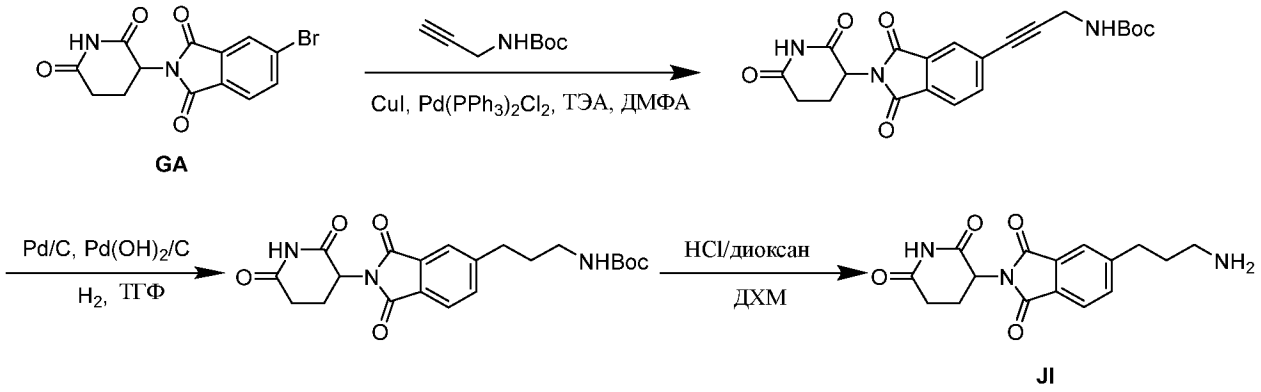
[002543] К смеси трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамата (2,40 г, 5,64 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (500 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,40 г, 99% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 452,3 $(M+Na)^+$.

[002544] Стадия 3 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-(метиламино)пропил]изоиндолин-1,3-дион

[002545] К смеси трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропил]-N-метилкарбамата (2,40 г, 5,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 19,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 97% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 330,2 $(M+H)^+$.

[002546] **5-(3-Аминопропил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион**

(Промежуточное соединение JI)



[002547] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инил]карбамат

[002548] К раствору 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1 г, 2,97 ммоль, Промежуточное соединение GA) и трет-бутил-N-проп-2-инилкарбамата (920 мг, 5,93 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмоль) ТЭА (5,40 г, 53 ммоль, 7,43 мл) и CuI (57 мг, 296 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 0,5 часа при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,3 г, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 3H), 5,17 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,73- 2,53 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 434,0 $(M+Na)^+$.

[002549] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропил]карбамат

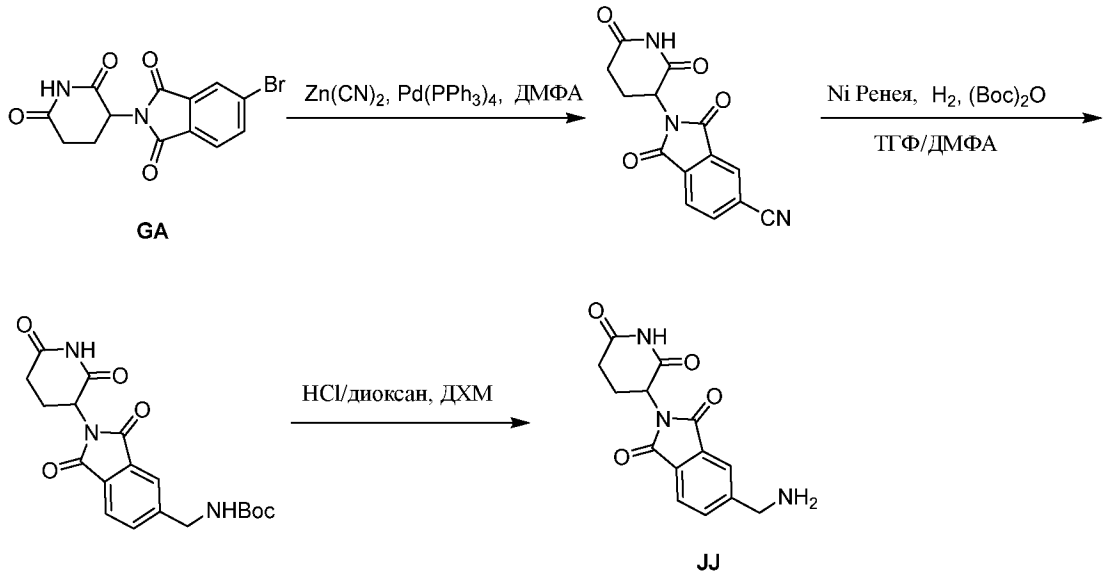
[002550] Смесь трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инил]карбамат (2,5 г, 6,08 ммоль), Pd/C (400 мг), $Pd(OH)_2$/C (400 мг) в ТГФ (40 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 при 15 psi (примерно 103 кПа). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,4 г, 95% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 5,2,

12,8 Гц, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 3H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,38 (s, 9H) ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 438,1 $(M+Na)^+$.

[002551] Стадия 3 - 5-(3-Аминопропил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002552] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропил]карбамата (2,4 г, 5,78 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 65% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,15 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,69 - 2,52 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,89(m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 316,2 $(M+H)^+$.

[002553] **5-(Аминометил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JJ)**



GA JJ

[002554] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-карбонитрил

[002555] К раствору 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (450 мг, 1,33 ммоль, промежуточное соединение GA), $Zn(CN)_2$ (94,0 мг, 800 мкмоль) в ДМФА (15,0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (154 мг, 133 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл), фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом. Твердое вещество растирали с

использованием ПЭ:ЭА=5:1 (30 мл), фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 52% выход) в виде твердого вещества пурпурного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H).

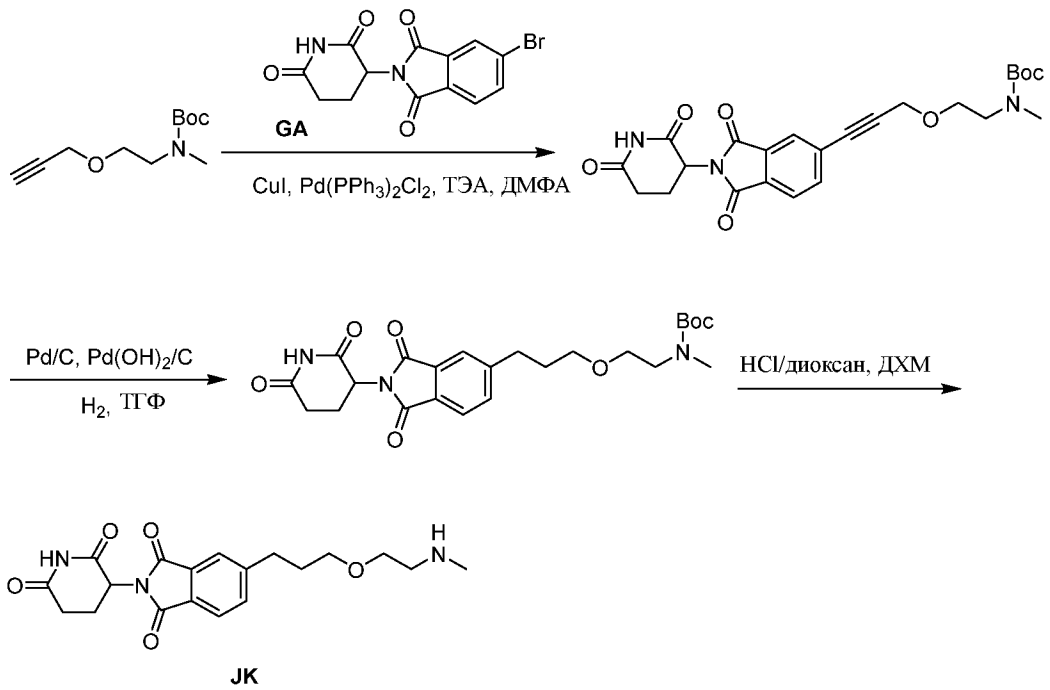
[002556] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат

[002557] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-карбонитрила (200 мг, 706 мкмоль) в ТГФ (10,0 мл) и ДМФА (10,0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (169 мг, 776 мкмоль) и никель Ренея (50,0 мг, 583 мкмоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 3 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 5,18 - 5,04 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,84 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

[002558] Стадия 3 - 5-(Аминометил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002559] К раствору трет-бутил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамата (250 мг, 645 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 4,00 мл) и смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 288,1 $(M+H)^+$.

[002560] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JK)**



[002561] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инокси]этил]-N-метилкарбамат

[002562] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (2,53 г, 11,8 ммоль, промежуточное соединение GK) и 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (2,00 г, 5,93 ммоль, промежуточное соединение GA) в ДМФА (4,00 мл) добавляли ТЭА (10,8 г, 106 ммоль), CuI (112 мг, 593 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (416 мг, 593 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 мин при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,7 г, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,96 - 2,91 (m, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

[002563] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамат

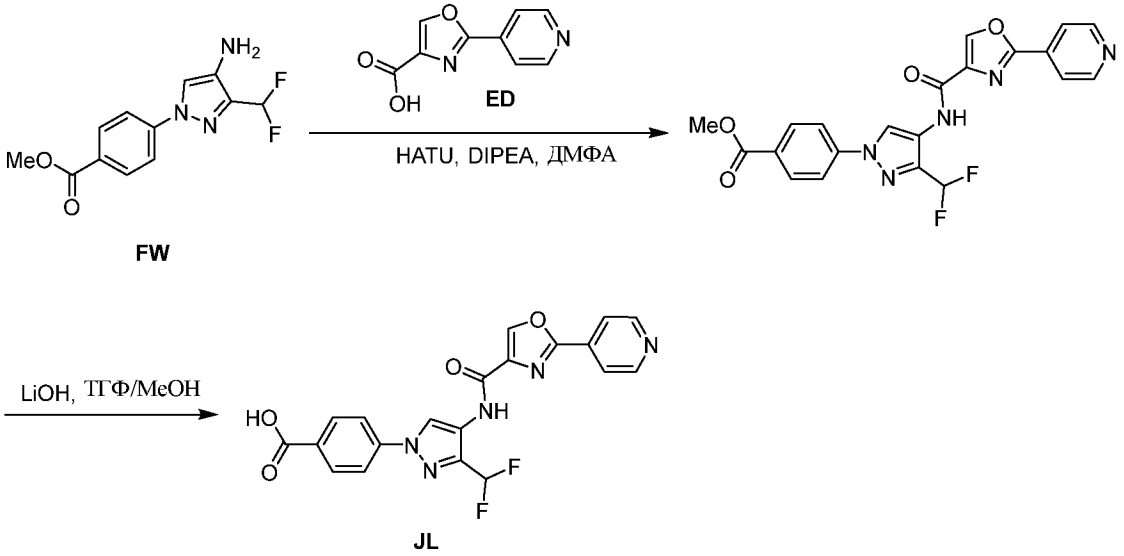
[002564] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инокси]этил]-N-метилкарбамата (2,70 г, 5,75 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли Pd/C (400 мг) и $Pd(OH)_2/C$ (400 мг) и полученную смесь перемешивали при

15 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 95% выход) в виде твердого вещества черного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 496,1 $(M+Na)^+$.

[002565] Стадия 3 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]изоиндолин-1,3-дион

[002566] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамата (2,70 г, 5,70 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 20,0 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,37 г, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета., ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 3H), 5,19 - 5,10 (m, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,46 - 3,42 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,54 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H).

[002567] **4-[3-(Дифторметил)-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение JL)**



[002568] Стадия 1 - Дифторметил)-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

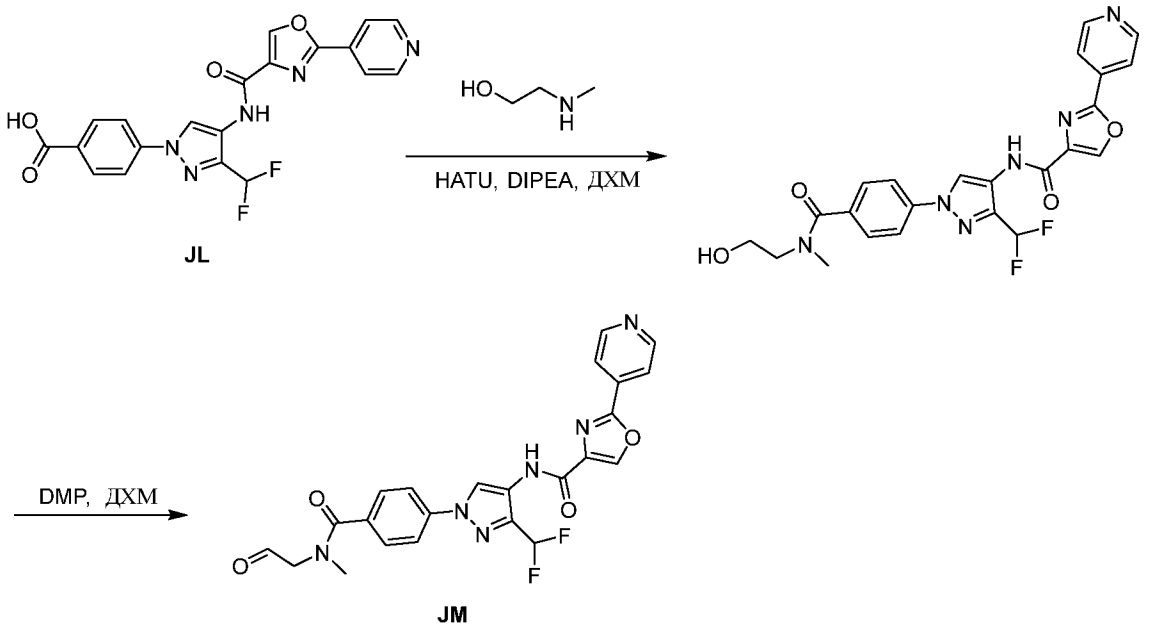
[002569] Смесь метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (900 мг, 3,37

ммоль, промежуточное соединение FW), 2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоновой кислоты (640 мг, 3,37 ммоль, промежуточное соединение ED), DIPEA (1,31 г, 10 ммоль, 1,76 мл), и HATU (1,54 г, 4,04 ммоль) в ДМФА (20 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,45 г, 67% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 440,2 $(M+1)^+$.

[002570] Стадия 2 - 4-[3-(Дифторметил)-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойную кислоту

[002571] К раствору метил-4-[3-(дифторметил)-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (1,60 г, 3,64 ммоль) в смешанном растворе ТГФ (160 мл), MeOH (20 мл) и H_2O (30 мл) добавляли LiOH (436 мг, 18,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения pH смеси доводили до значения, равного 6, с использованием 1 н. HCl, и затем фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,5 г, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 426,1 $(M+1)^+$.

[002572] **N-[3-(дифторметил)-1-[4-[метил(2-оксоэтил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение JM)**



JL

JM

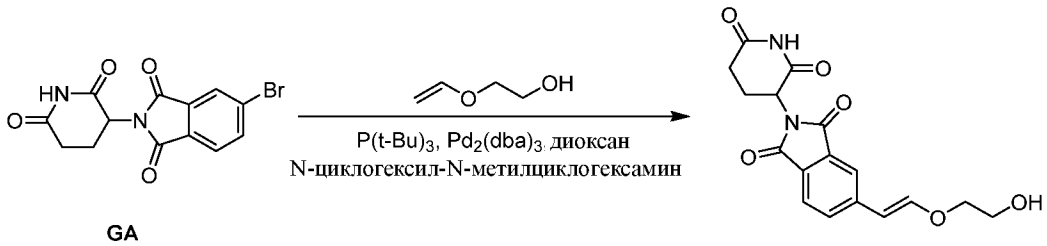
[002573] Стадия 1 - N-[3-(дифторметил)-1-[4-[2-гидроксиэтил(метил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

[002574] Смесь 4-[3-(дифторметил)-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойной кислоты (500 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение JL), 2-(метиламино)этанола (88,3 мг, 1,18 ммоль, № CAS 109-83-1), DIPEA (456 мг, 3,53 ммоль, 614 мкл), и HATU (537 мг, 1,41 ммоль) в ДМФА (20 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 85% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,91 - 8,74 (m, 3H), 8,03 - 7,84 (m, 4H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48 - 7,10 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,64 -3,38 (m, 4H), 3,00 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 483,2 (M+1)$^+$.

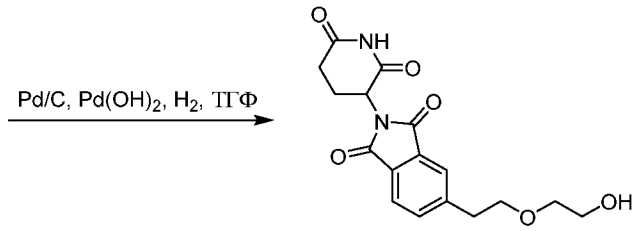
[002575] Стадия 2 - N-[3-(дифторметил)-1-[4-[метил(2-оксоэтил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид

[002576] К раствору N-[3-(дифторметил)-1-[4-[2-гидроксиэтил(метил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоксамида (500 мг, 1,04 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (528 мг, 1,24 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$(10 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2x150 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (490 мг, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 481,2 (M+1)$^+$.

[002577] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JN)**



GA



JN

[002578] Стадия 1 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[(E)-2-(2-гидроксиэтокси)винил]изоиндолин-1,3-дион

[002579] К раствору 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (2,00 г, 5,93 ммоль Промежуточное соединение GA), 2-винилоксиэтанола (1,05 г, 11,8 ммоль) в диоксане (15,0 мл) добавляли P(t-Bu)$_3$ (2,40 г, 1,19 ммоль, 10 масс. %), $Pd_2(dba)_3$ (543 мг, 593 мкмоль) и N-циклогексил-N-метил-циклогексанамин (1,51 г, 7,71 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 6,08 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 5,17 - 5,10 (m, 1H), 4,91 - 4,86 (m, 1H), 3,96 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H).

[002580] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион

[002581] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[(E)-2-(2-гидроксиэтокси)винил]изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 2,90 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в

заголовке соединение (1,00 г, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 347,2 (M+H)$^+$.

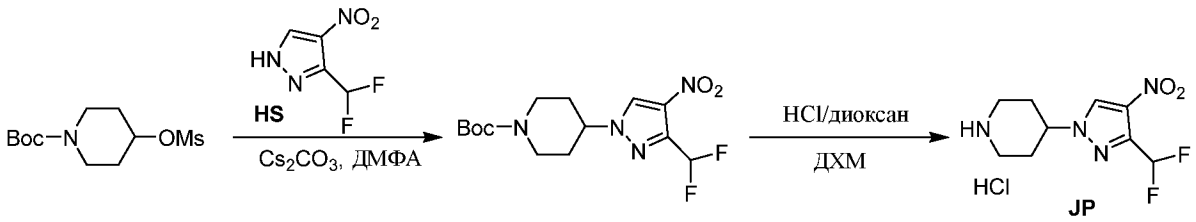
[002582] **2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение JO)**



JN JO

[002583] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 866 мкмоль, промежуточное соединение JN) в ДХМ (30,0 мл) добавляли MsCl (148 мг, 1,30 ммоль) и ТЭА (262 мг, 2,60 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь разбавляли ДХМ (20 мл), и подвергали экстракции H_2O (3 X 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 95% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 425,2 (M+H)$^+$.

[002584] **4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидин (Промежуточное соединение JP)**



JP

[002585] Стадия 1 -Трет-бутил-4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

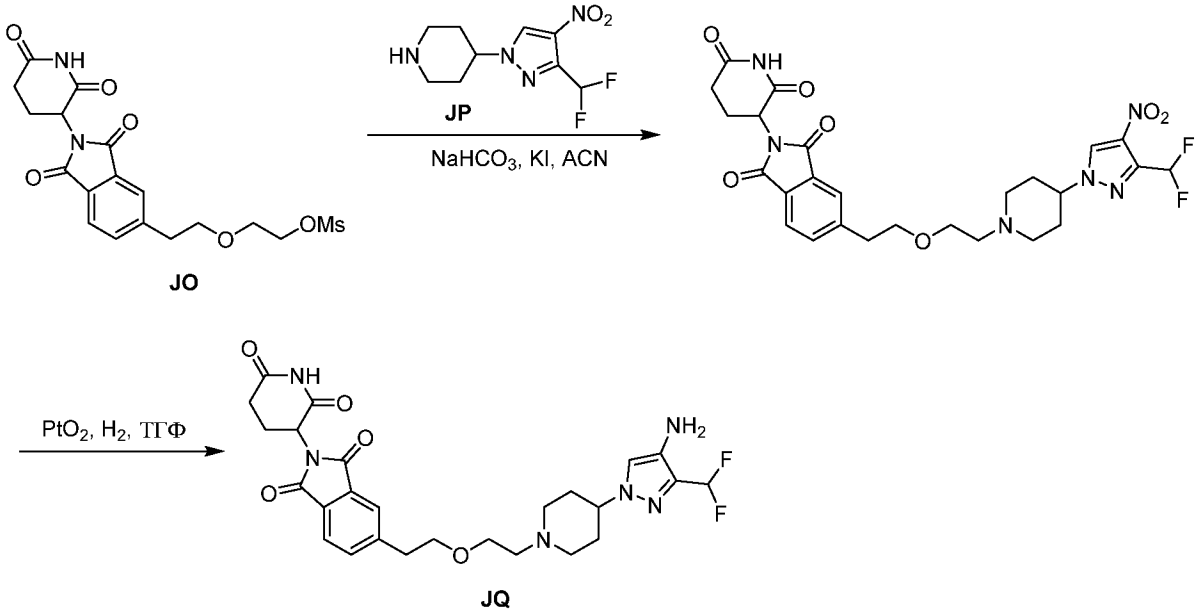
[002586] К раствору трет-бутил-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (3,43 г, 12,26 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CX) и 3-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразола (2 г, 12,26 ммоль, промежуточное соединение HS) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (7,99 г, 24,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали, и

фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 5/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 44,1% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 291,0 $(M+H-56)^+$.

[002587] Стадия 2 - 4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидин

[002588] К раствору трет-бутил-4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,89 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl (4 М, 20 мл). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (830 мг, HCl, 85% чистота) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 247,0$(M+H)^+$.

[002589] **5-[2-[2-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JQ)**



[002590] Стадия 1 - 5-[2-[2-[4-[3-(Дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

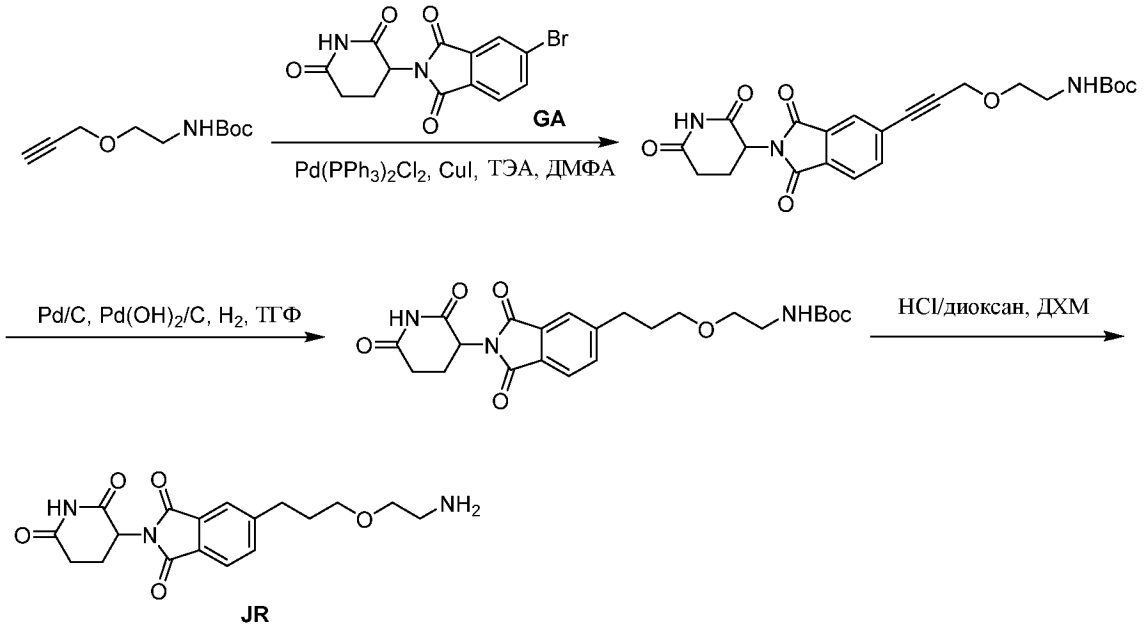
[002591] К раствору 2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]этокси]этилметансульфоната (225 мг, 530 мкмоль, промежуточное соединение JO), 4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидина (100 мг, 353 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JP) в ACN (2,00 мл) добавляли KI (5,87 мг, 35,3 мкмоль) и

$NaHCO_3$ (89,1 мг, 1,06 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH=50: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 49% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 575,1 $(M+H)^+$.

[002592] Стадия 2 - 5-[2-[2-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002593] К раствору 5-[2-[2-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (90,0 мг, 156 мкмоль) в ТГФ (5,00 мл) добавляли PtO_2 (3,56 мг, 15,6 мкмоль), смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (85,0 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 545,3 $(M+H)^+$.

[002594] **5-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JR)**



[002595] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-иноксиэтил]карбамат

[002596] К раствору трет-бутил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (2,36 г, 11,8 ммоль,

синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CP), 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (2,00 г, 5,93 ммоль, промежуточное соединение GA) в ДМФА (4,00 мл) добавляли CuI (112 мг, 593 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (416 мг, 593 мкмоль), и ТЭА (10,8 г, 106 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,60 г, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,2 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 2H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

[002597] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропокси]этил]карбамат

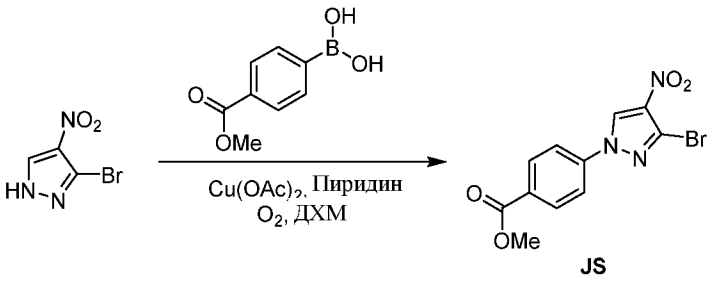
[002598] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]проп-2-инокси]этил]карбамата (2,60 г, 5,71 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10 масс. %), и $Pd(OH)_2$/C (500 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,40 г, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 482,3 $(M+Na)^+$.

[002599] Стадия 3 - 5-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002600] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропокси]этил]карбамата (2,40 г, 5,22 ммоль) в ДХМ (15,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 15,0 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 3,66 - 3,63 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 1H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 2H).

[002601] **Метил-4-(3-бром-4-нитро-пиразол-1-ил)бензоат (Промежуточное**

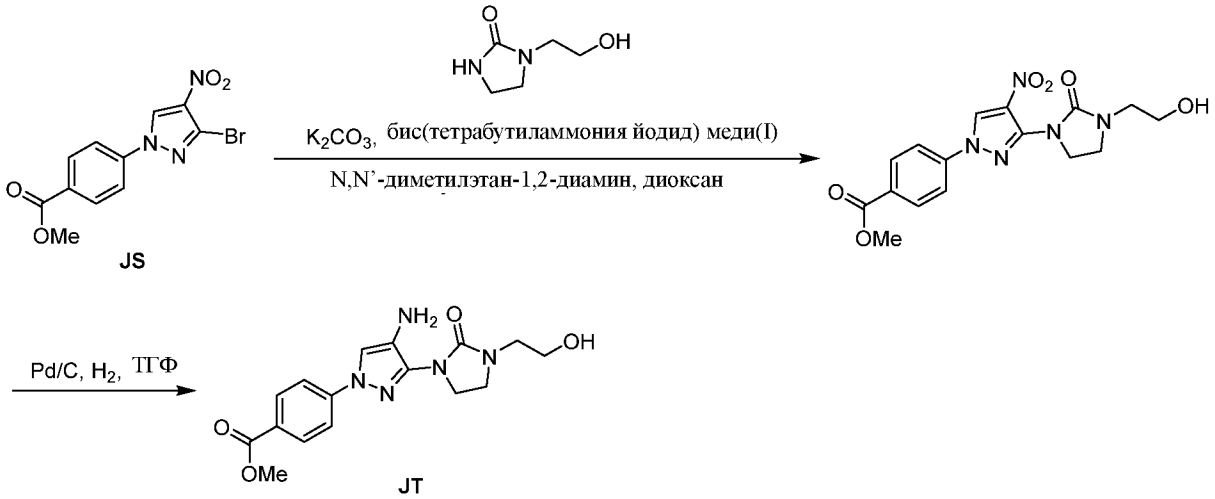
соединение JS



JS

[002602] К раствору 3-бром-4-нитро-1H-пиразола (4,8 г, 25,0 ммоль, № CAS 784193-37-9) и (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (6,75 г, 37,5 ммоль, № CAS 99768-12-4) в ДХМ (100 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (4,54 г, 25,0 ммоль) и пиридин (7,91 г, 100 ммоль) в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь промывали с использованием $NH_3 \cdot H_2O$ (50 мл), фильтровали и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали 2 н. водным раствором HCl (60 мл) и солевым раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с использованием ПЭ:ЭА= 10:1 (100 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 61% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 4H), 3,88 (s, 3H).

[002603] **Метил-4-[4-амино-3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]пиразол-1-ил]бензоат (Промежуточное соединение JT)**



[002604] Стадия 1 - Метил-4-[3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]-4-

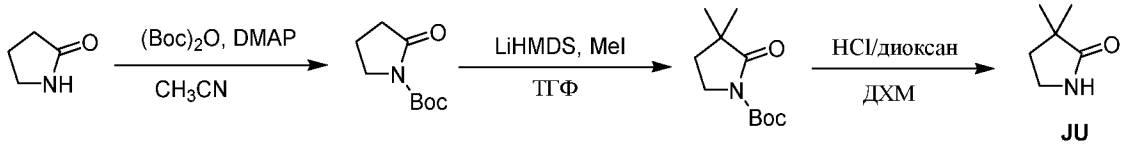
нитро-пиразол-1-ил]бензоат

[002605] Смесь метил-4-(3-бром-4-нитро-пиразол-1-ил)бензоата (500 мг, 1,53 ммоль, 1 экв., промежуточное соединение JS), 1-(2-гидроксиэтил)имидазолидин-2-она (239 мг, 1,84 ммоль, № CAS 3699-54-5), бис(тетрабутиламмонийиодида) меди[I] (132 мг, 306 мкмоль), K_2CO_3 (423 мг, 3,07 ммоль) и N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (27,0 мг, 306 мкмоль) в диоксане (25 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 17% выход) в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 376,0 $(M+H)^+$.

[002606] Стадия 2 - Метил-4-[4-амино-3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]пиразол-1-ил]бензоат

[002607] К раствору метил-4-[3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]-4-нитро-пиразол-1-ил]бензоата (110 мг, 293 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 346,2 $(M+H)^+$.

[002608] **3,3-Диметилпирролидин-2-он (Промежуточное соединение JU)**



[002609] Стадия 1 - Трет-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилат

[002610] К раствору пирролидин-2-она (20 г, 235 ммоль) в ACN (450 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (61,5 г, 282 ммоль) и DMAP (2,87 г, 23,50 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 10 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/ЭА=3/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (38 г, 87% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,74 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,50 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

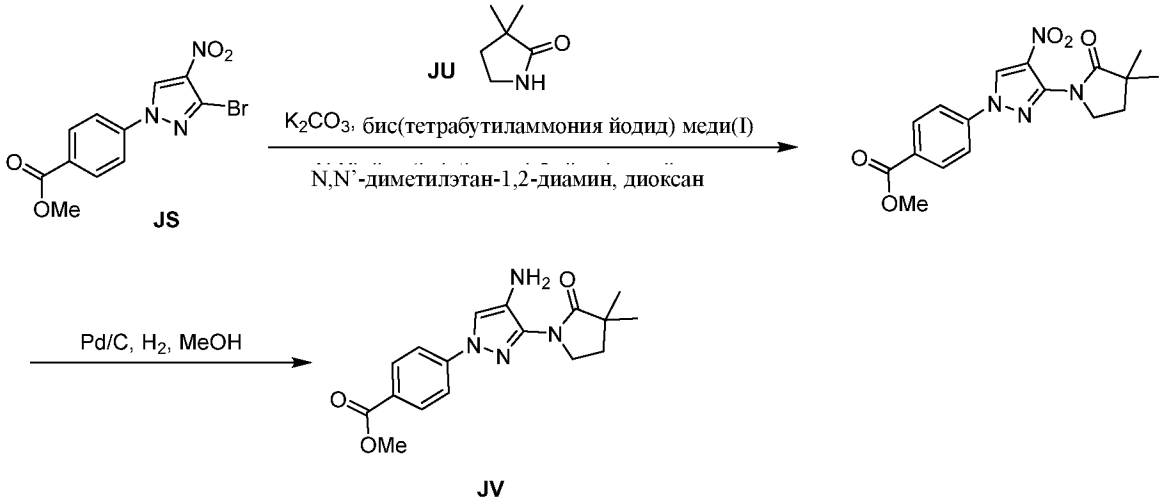
[002611] Стадия 2 - Трет-бутил-3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-карбоксилат

[002612] К смеси трет-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 24,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LiHMDS (1,0 М, 25,5 мл) при -70 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при -30°С в течение 0,5 часа. К смеси добавляли MeI (8,62 г, 60,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток гасили водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 30 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА = 5:1), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (2,80 г, 54% выход) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,67 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,85 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,20 (s, 6H).

[002613] Стадия 3 - 3,3-Диметилпирролидин-2-он

[002614] К смеси трет-бутил-3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,38 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,00 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 94% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,06 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,76 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 0,93 (s, 6H).

[002615] **Метил-4-[4-амино-3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)пиразол-1-ил]бензоат (Промежуточное соединение JV)**



[002616] Стадия 1 - Метил-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)-4-нитро-

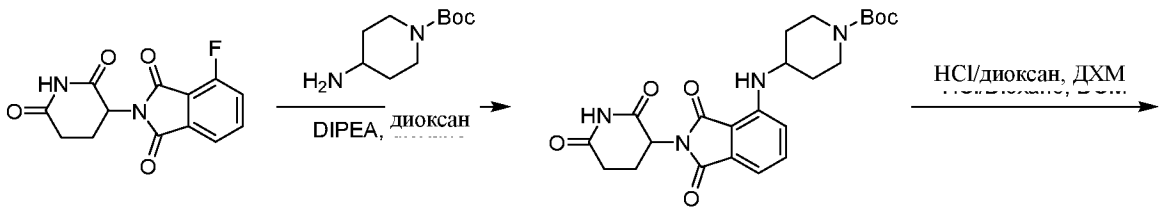
пиразол-1-ил]бензоат

[002617] Смесь метил-4-(3-бром-4-нитро-пиразол-1-ил)бензоата (500 мг, 1,53 ммоль, промежуточное соединение JS), 3,3-диметилпирролидин-2-она (208 мг, 1,84 ммоль, промежуточное соединение JU), бис(тетрабутиламмонийиодида) меди[I] (132 мг, 306 мкмоль), K_2CO_3 (423 мг, 3,07 ммоль) и N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (27,0 мг, 306 мкмоль) в диоксане (20 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 18% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 359,2 $(M+H)^+$.

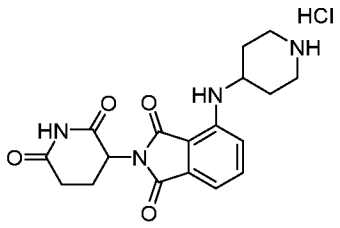
[002618] Стадия 2 - Метил-4-[4-амино-3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)пиразол-1-ил]бензоат

[002619] К раствору метил-4-[3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)-4-нитро-пиразол-1-ил]бензоата (50 мг, 139 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (45 мг, 97% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 329,2 $(M+H)^+$.

[002620] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JW)**



R



JW

[002621] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

[002622] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (2,5 г, 9,05 ммоль, промежуточное соединение R) и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,81 г, 9,05 ммоль, № CAS 502482-34-0) в диоксане (25 мл) добавляли DIPEA (4,68 г, 36,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 15 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,16 г, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 479,1 $(M+Na)^+$.

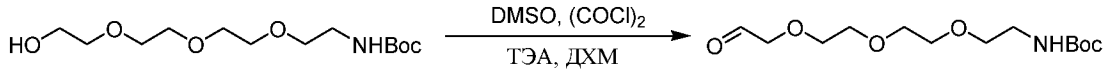
[002623] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-дион

[002624] К раствору трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (2,16 г, 4,73 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с ДХМ (50 мл), перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 65% выход, HCl) в виде твердого вещества желто-зеленого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 357,1 $(M+H)^+$.

[002625] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат**

ДМСО

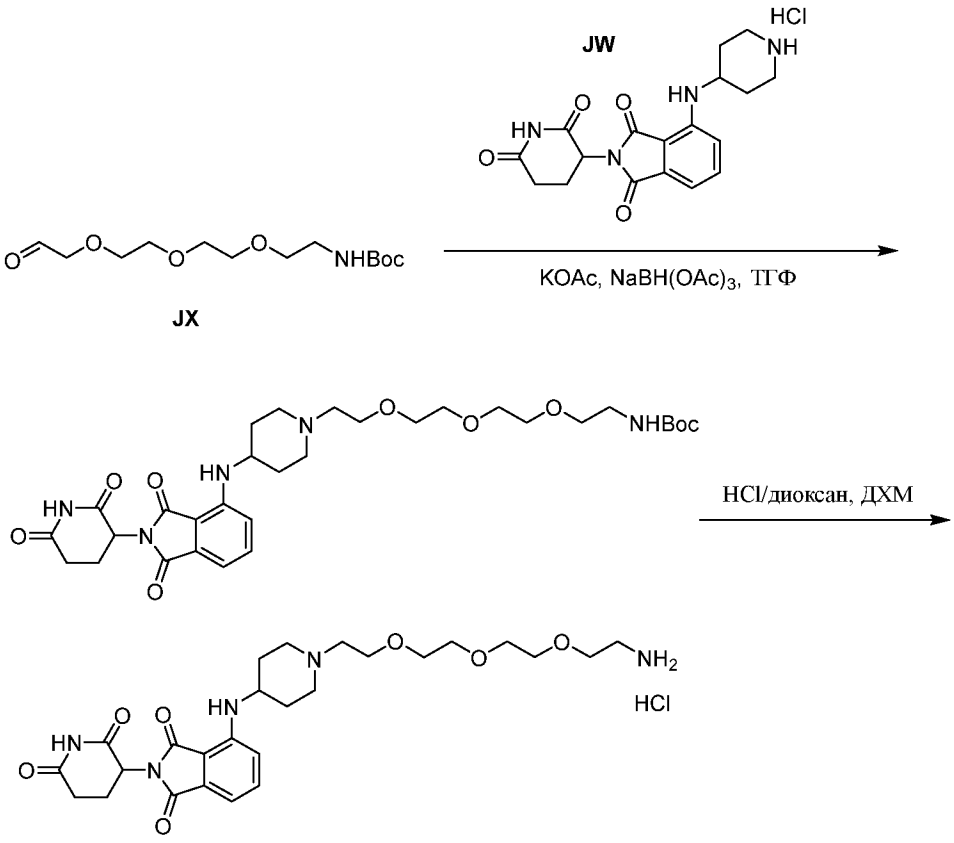
(Промежуточное соединение JX)



JX

[002626] К раствору ДМСО (1,33 г, 17,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли раствор $(COCl)_2$ (1,73 г, 13,6 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -70 °C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут. Затем к указанной выше смеси медленно добавляли раствор трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (2,00 г, 6,82 ммоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения AO) в ДХМ (15 мл). После перемешивания при -70 °C в течение 50 минут добавляли ТЭА (5,52 г, 54,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -70 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (30 мл) и затем разделяли. Водную фазу подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Затем органическую фазу объединяли и промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 76% выход) в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[002627] **4-[[1-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JY)**



[002628] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

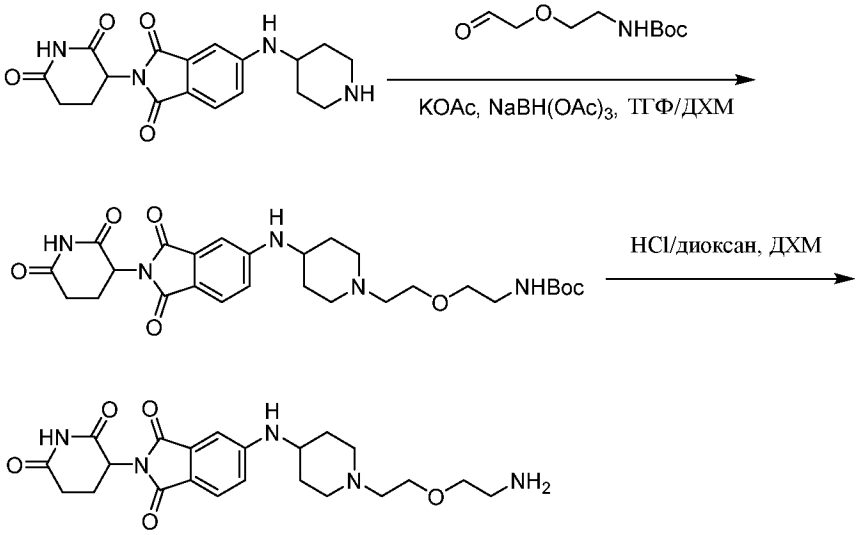
[002629] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (386 мг, 1,32 ммоль, промежуточное соединение JX) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 1,02 ммоль, HCl, промежуточное соединение JW) в ТГФ (20 мл) добавляли KOAc (200 мг, 2,04 ммоль). Спустя час добавляли $NaBH(OAc)_3$ (432 мг, 2,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 86% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 632,4 $(M+H)^+$

[002630] Стадия 2 - 4-[[1-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002631] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-

диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (550 мг, 871 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 93% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 532,2 $(M+H)^+$.

[002632] **5-[[1-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение JZ)**



JZ

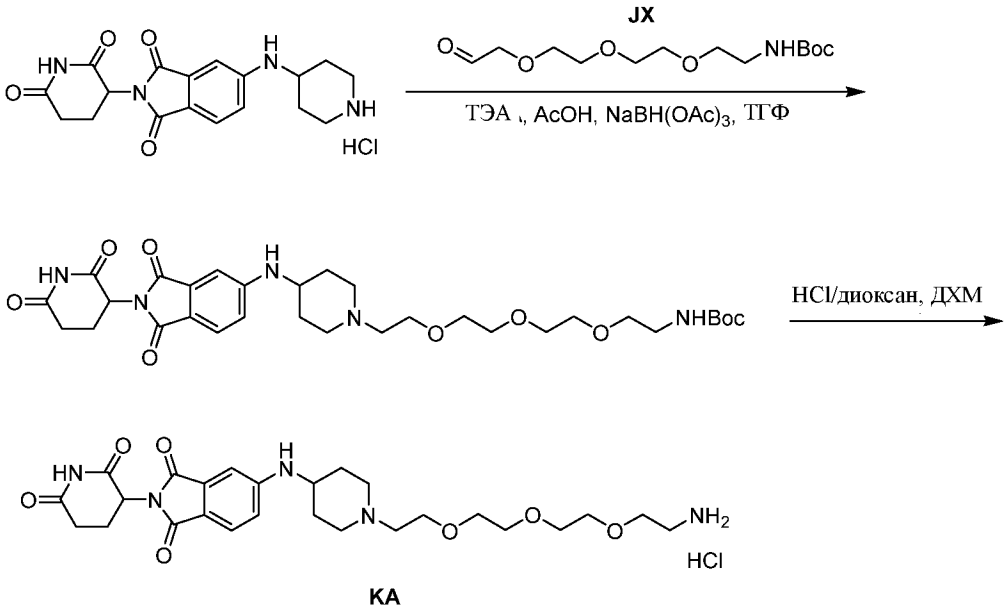
[002633] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этил]карбамат

[002634] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 1,02 ммоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения ГЦ), трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамата (310 мг, 1,53 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения FS) в смешанном растворителе ТГФ (10,0 мл) и ДХМ (10,0 мл) добавляли KOAc (199 мг, 2,04 ммоль), смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (431 мг, 2,04 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 часов. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (2,00 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 68% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 544,4 $(M+H)^+$.

[002635] Стадия 2 - 5-[[1-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002636] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этил]карбамата (380 мг, 699 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,00 мл), смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 444,1 $(M+H)^+$.

[002637] **5-[[1-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение KA)**



KA

[002638] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

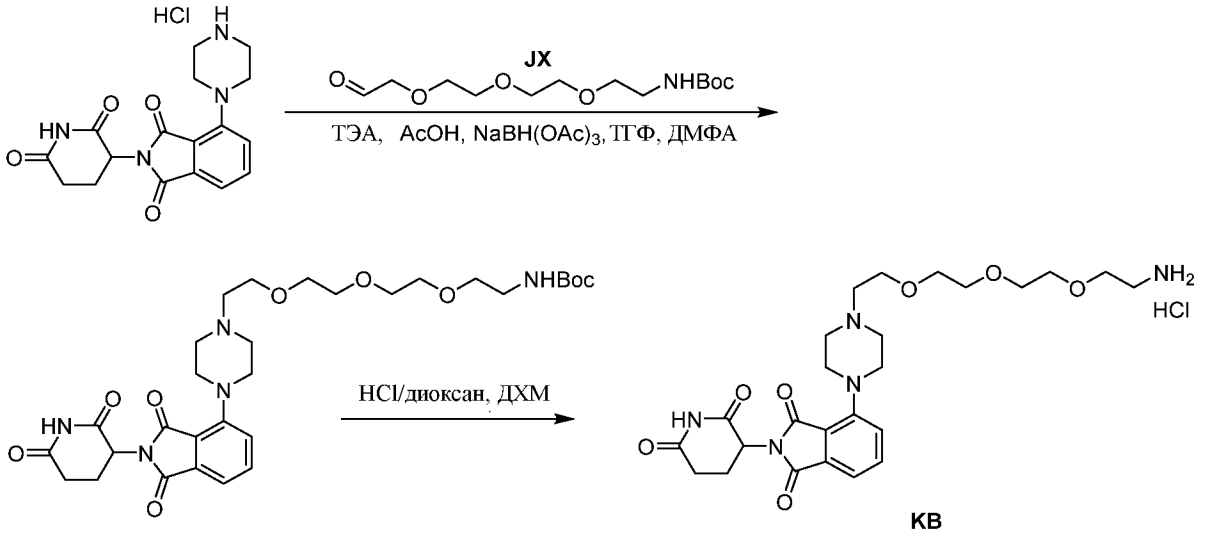
[002639] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 1,02 ммоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения ГЦ) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЭА (206 мг, 2,04 ммоль, 283 мкл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 30 минут, затем к смеси добавляли трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (385 мг, 1,32 ммоль, промежуточное соединение JX), HOAc (183 мг, 3,05 ммоль, 174 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (431 мг, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После

завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 62% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 632,4 $(M+H)^+$.

[002640] Стадия 2 - 5-[[1-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002641] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (400 мг, 633 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 6,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 532,4 $(M+H)^+$.

[002642] **4-[4-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение KB)**



[002643] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1 -ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

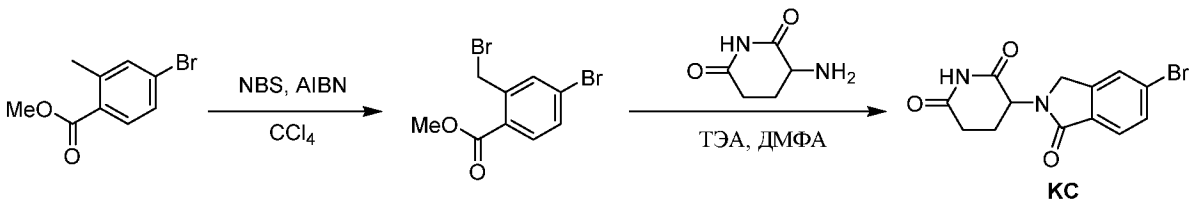
[002644] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (250 мг, 659 мкмоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения IA) и ТЭА (66,7 мг, 659 мкмоль, 91,8 мкл) в ТГФ (10 мл) и ДМФА (5 мл) добавляли трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (249 мг, 857

мкмоль, промежуточное соединение JX), HOAc (39,6 мг, 659 мкмоль, 37,7 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (279 мг, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 49% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 618,4 $(M+H)^+$.

[002645] Стадия 2 - 4-[4-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002646] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 323 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (179 мг, 99% выход, HCl) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 518,3 $(M+H)^+$.

[002647] **3-(5-Бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение KC)**



KC

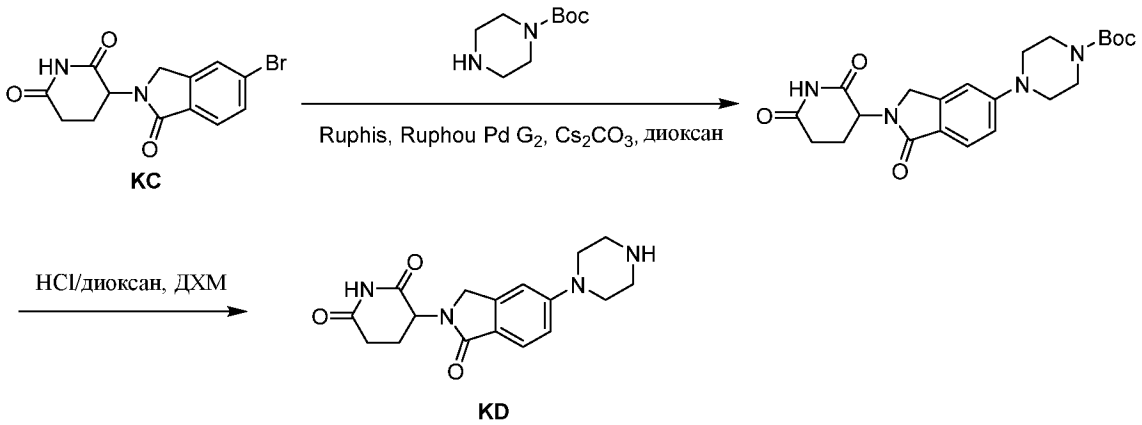
[002648] Стадия 1 - Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат

[002649] К раствору метил-4-бром-2-метилбензоата (5,00 г, 21,8 ммоль, № CAS 99548-55-7) в CCl_4 (50,0 мл) добавляли NBS (4,66 г, 26,1 ммоль) и AIBN (358 мг, 2,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 20: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,1 г, 76% выход) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

[002650] Стадия 2 - 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

[002651] К раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,00 г, 12,1 ммоль, HCl) и метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (5,10 г, 16,5 ммоль) в ДМФА (50,0 мл) добавляли ТЭА (4,92 г, 48,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и фильтровали. Собирали остаток на фильтре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с ЭА:H_2O=1:1 (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,70 г, 39% выход) в виде твердого вещества синего цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 5,14 - 5,09 (m, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 2,04 - 2,01 (m, 1H).

[002652] **<u>3-(1-Оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение KD)</u>**



[002653] <u>Стадия 1 - Трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат</u>

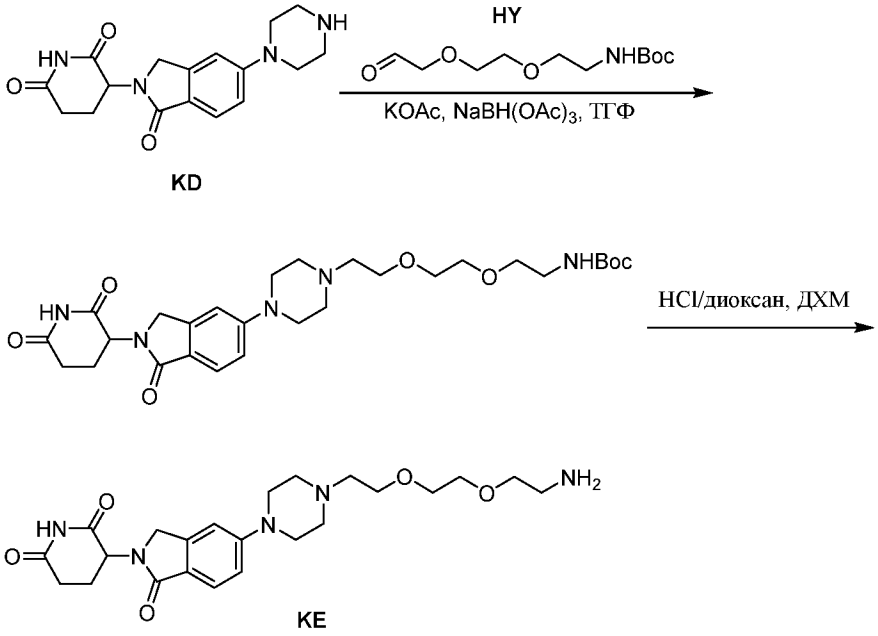
[002654] К раствору 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,55 ммоль, промежуточное соединение KC), и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (413 мг, 1,86 ммоль, HCl) в диоксане (40,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,01 г, 3,09 ммоль), RuPhos (144 мг, 309 мкмоль), [2-(2-аминофенил)фенил]-хлор-палладий;дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан (240 мг, 309 мкмоль) и 4А молекулярные сита (30,0 мг) и полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 95% выход) в виде масла желтого цвета, ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 429,3

$(M+H)^+$.

[002655] Стадия 2 - 3-(1-Оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

[002656] К раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 373 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 4,00 мл), смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 329,2 $(M+H)^+$.

[002657] **3-[5-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение KE)**



[002658] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

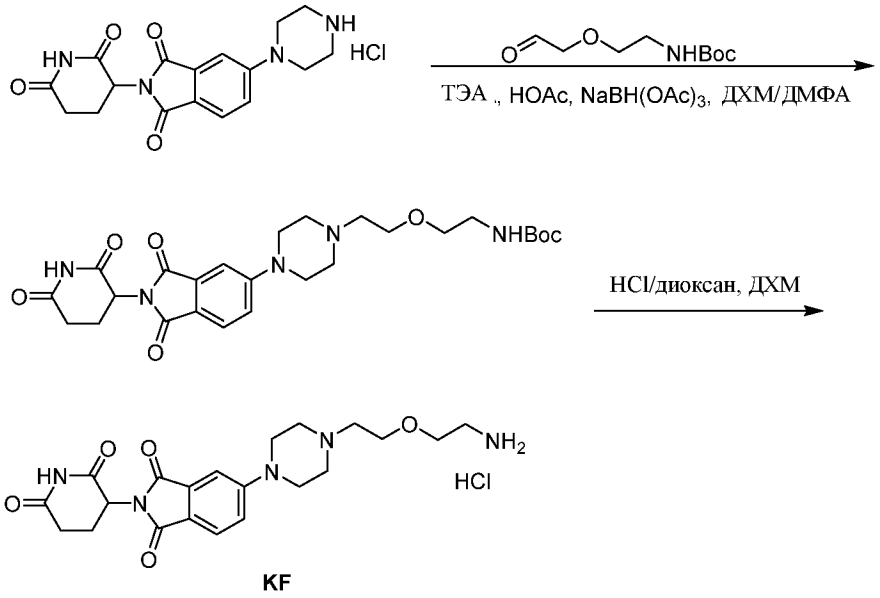
[002659] К раствору 3-(1-оксо-5-пиперазин-1-илизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (130 мг, 356 мкмоль, HCl, промежуточное соединение KE), трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамата (105 мг, 427 мкмоль, промежуточное соединение HY) в ТГФ (10,0 мл) добавляли KOAc (69,9 мг, 712 мкмоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (151 мг, 712 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с

использованием H_2O (1,00 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 65% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 560,4 $(M+H)^+$

[002660] Стадия 2 - 3-[5-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

[002661] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (130 мг, 232 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 4,00 мл) и полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 460,4 $(M+H)^+$.

[002662] **5-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение KF)**



KF

[002663] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат

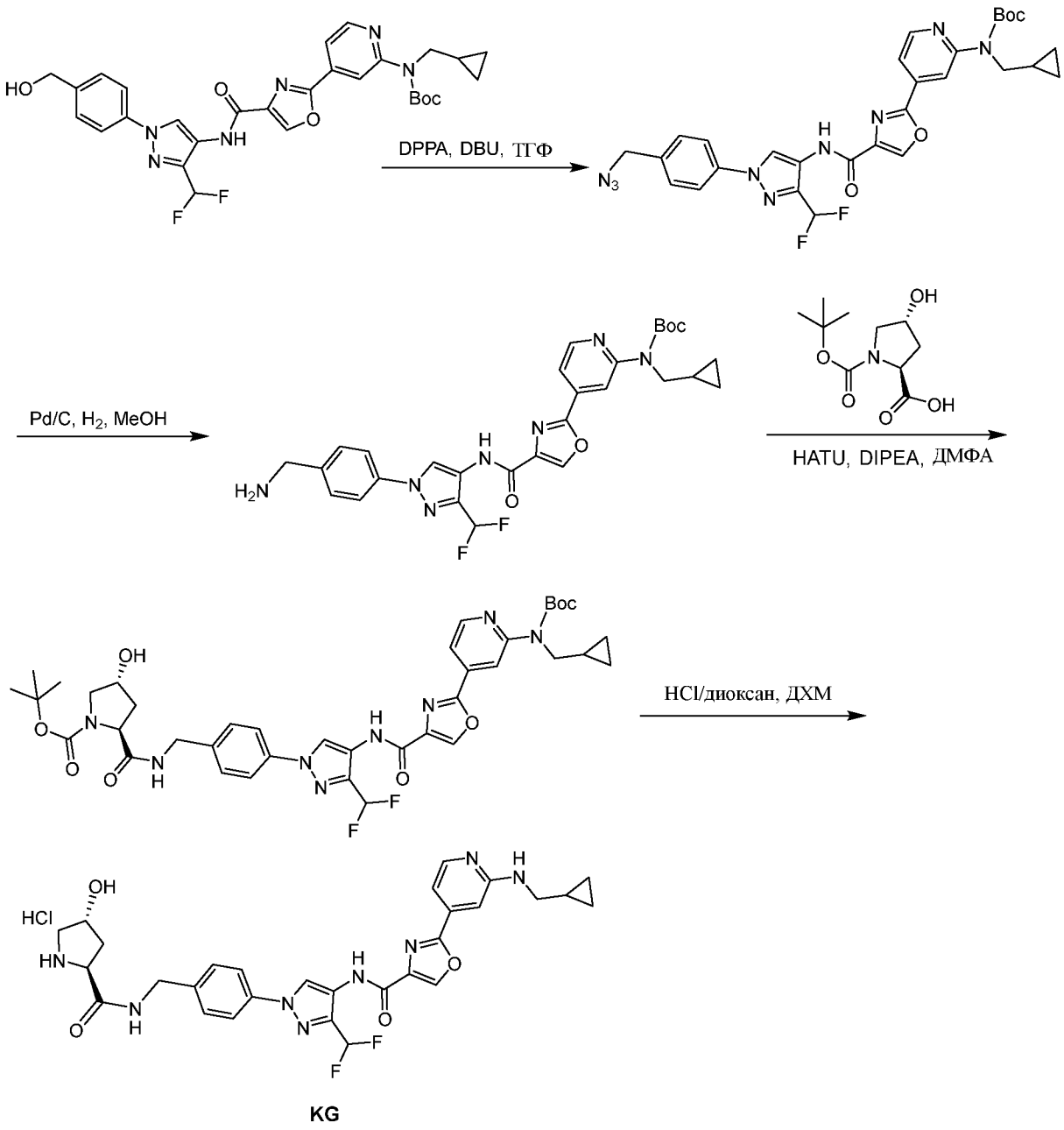
[002664] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,32 ммоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения IB) в смешанном растворителе ДХМ (20 мл) и ДМФА (6 мл)

добавляли ТЭА (200 мг, 1,98 ммоль), HOAc (158 мг, 2,64 ммоль) и трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамат (804 мг, 3,96 ммоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения FS) при 5 °C. Смесь перемешивали при 5 °C в течение 30 минут, и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (559 мг, 2,64 ммоль) при 0 °C, смесь перемешивали при 10 °C в течение 72 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (0,1 мл), и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,40 г, 53% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 530,2$(M+H)^+$.

[002665] Стадия 2 - 5-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002666] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (0,37 г, 649 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,28 г, 91% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 430,1 $(M+H)^+$.

[002667] **2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[[(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбонил]амино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение KG)**



KG

[002668] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(азидометил)фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002669] К смеси трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (1 г, 1,72 ммоль, синтезированного на стадии 1-2 получения промежуточного соединения GF) в

ТГФ (20 мл) добавляли DPPA (2,37 г, 8,61 ммоль) при 0 °C, затем добавляли DBU (1,31 г, 8,61 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь гасили водой (10 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 67% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 606,3 $(M+1)^+$.

[002670] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(аминометил)фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002671] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(азидометил)фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (700 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 масс. %). Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 580,3 $(M+1)^+$.

[002672] Стадия 3 - Трет-бутил-(2S,4R)-2-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат

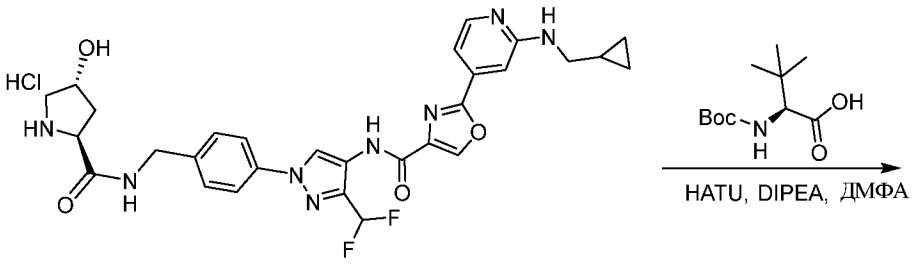
[002673] Смесь (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (199 мг, 862 мкмоль, № CAS 13726-69-7), трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(аминометил)фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (500 мг, 862 мкмоль), HATU (393 мг, 1,04 ммоль), и DIPEA (334 мг, 2,59 ммоль) в ДМФА (3 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили 20 мл воды, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 67% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 793,2 $(M+1)^+$.

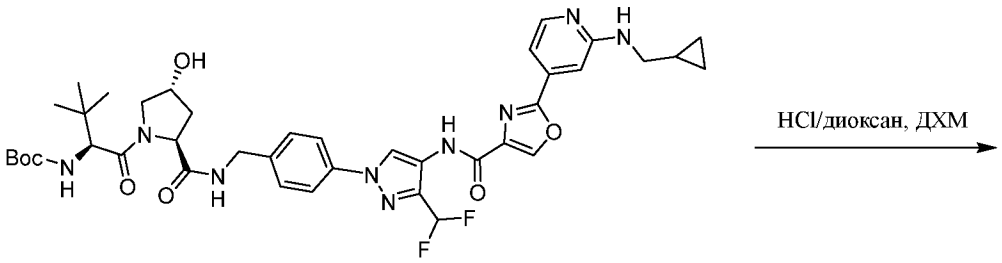
[002674] Стадия 4 -2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[[(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбонил]амино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

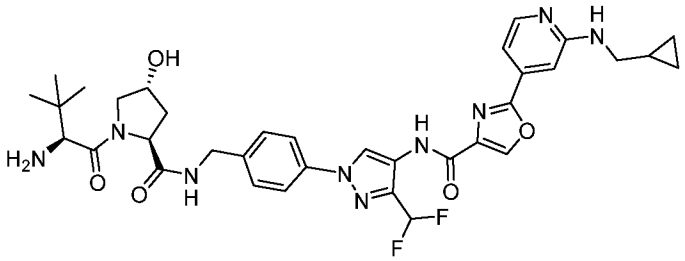
[002675] К раствору трет-бутил-(2S,4R)-2-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 252 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 94% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 593,4 $(M+1)^+$.

[002676] **N-[1-[4-[[[(2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбонил]амино]метил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение KH)**



KG





KH

[002677] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[(1S)-1-[(2S,4R)-2-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]

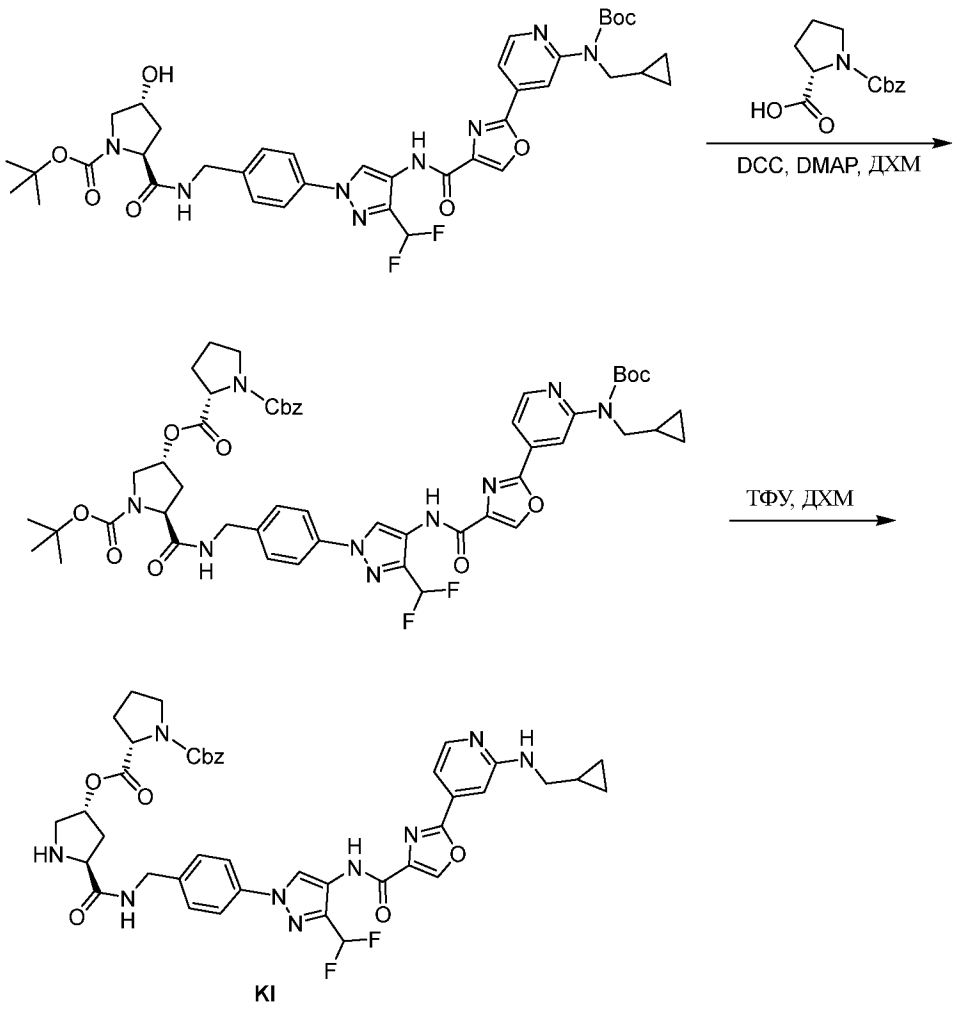
[002678] Смесь 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[[(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбонил]амино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида (70 мг, 111 мкмоль, HCl, промежуточное соединение KG), (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-диметил-бутановой кислоты (26 мг, 111 мкмоль, № CAS 62965-35-9), HATU (51 мг, 133 мкмоль) и DIPEA (43. мг, 334 мкмоль) в ДМФА (5 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (65 мг, 65% выход) в виде

твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 806,5 $(M+1)^+$.

[002679] Стадия 2 - N-[1-[4-[[[(2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбонил]амино]метил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[002680] К раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-[(2S,4R)-2-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]карбамата (100 мг, 124 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (95 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 706,2 $(M+1)^+$

[002681] **O1-Бензил-O2-[(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил](2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Промежуточное соединение KI)**



[002682] Стадия 1 - O1-бензил-O2-[(3R,5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил] (2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат

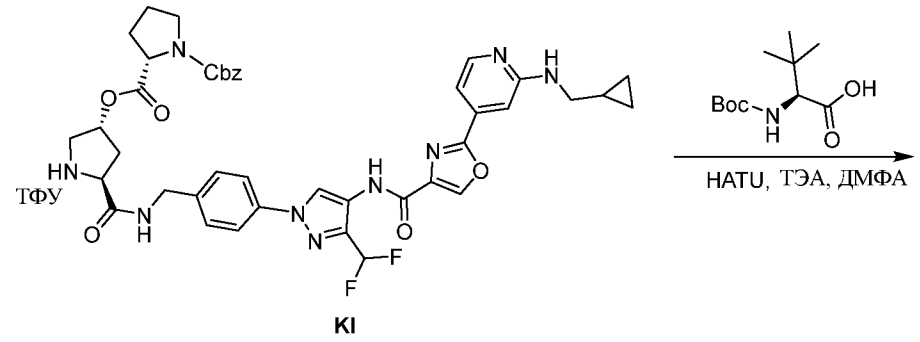
[002683] К раствору (2S)-1-бензилоксикарбонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (72,3 мг, 290 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (83,4 мг, 435 мкмоль) и DMAP (3,54 мг, 29,0 мкмоль) при 0 °C, затем к смеси добавляли трет-бутил(2S,4R)-2-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (230 мг, 290 мкмоль, синтезированный на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения KG), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O

(5 мл), затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 94% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1024,6 (M +H)$^+$.

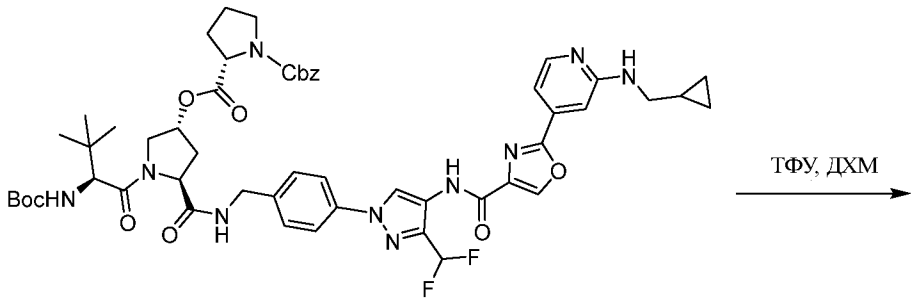
[002684] Стадия 2- O1-бензил-O2-[(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил](2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат

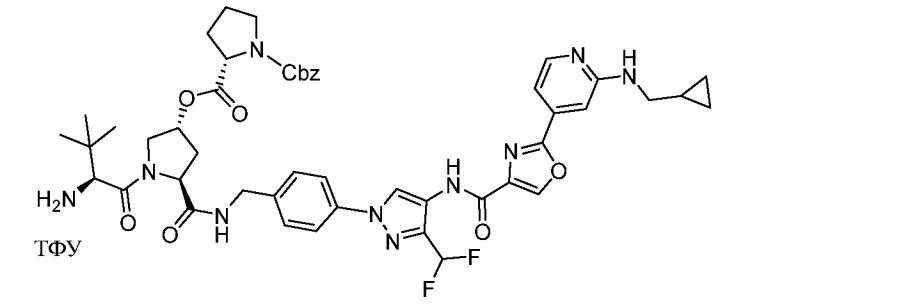
[002685] К раствору O1-бензил-O2-[(3R, 5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил] (2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (260 мг, 253 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 824,4(M+H)$^+$.

[002686] **O2-[(3R,5S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]O1-бензил-(2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Промежуточное соединение KJ)**



KI





KJ

[002687] Стадия 1 - (S)-1-Бензил-2-((3R,5S)-1-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-5-((4-(4-(2-(2-((циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-3-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат

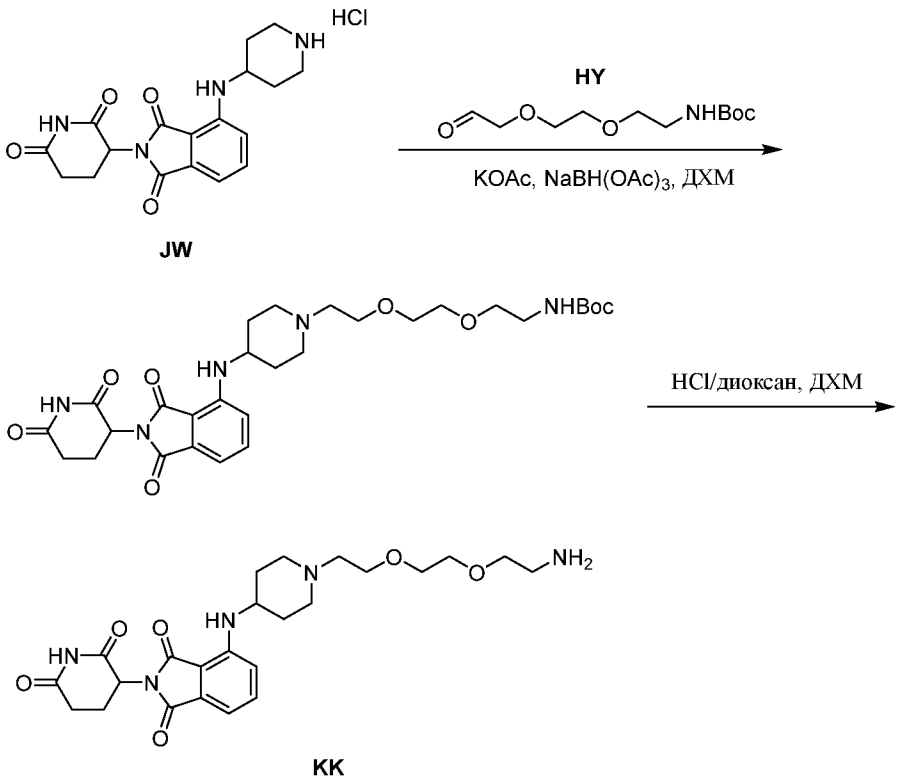
[002688] К раствору O1-бензил-O2-[(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил](2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (140 мг, 169 мкмоль, промежуточное соединение KI) и (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-диметил-бутановой кислоты (39,3 мг, 169 мкмоль, № CAS 62965-35-9) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (21,9 мг, 169 мкмоль, 29,6 мкл) и HATU (77,5 мг, 203 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После

завершения смесь гасили путем добавления H_2O (5 мл), и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1037,3 $(M+H)^+$.

[002689] Стадия 2 - O2-[(3R,5S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]O1-бензил-(2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат

[002690] К раствору O1-бензил-O2-[(3R,5S)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-диметилбутаноил]-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил](2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (150 мг, 144 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 937,5 $(M+H)^+$.

[002691] **4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение KK)**



[002692] Стадия 1 - Трет-бутилN-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этил]карбамат

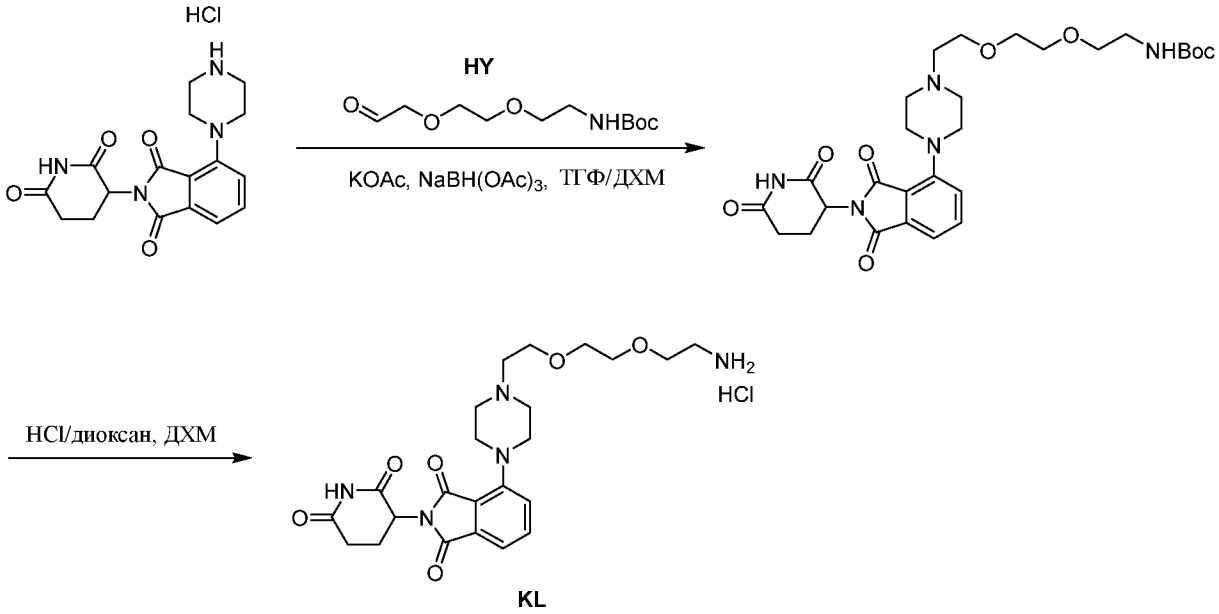
[002693] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 509 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JW) в ДХМ (10 мл) добавляли KOAc (99,9 мг, 1,02 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. К смеси добавляли трет-бутил-N-[2-[2-(3-оксопропокси)этокси]этил]карбамат (133 мг, 509 мкмоль, промежуточное соединение HY) и $NaBH(OAc)_3$ (216 мг, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 11 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (165 мг, 55% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 588,2 $(M+H)^+$.

[002694] Стадия 2 - 4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002695] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этил]карбамата (165 мг, 281 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (136 мг, 92% выход, HCl) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 488,2 (M+H)$^+$.

[002696] **4-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение KL)**



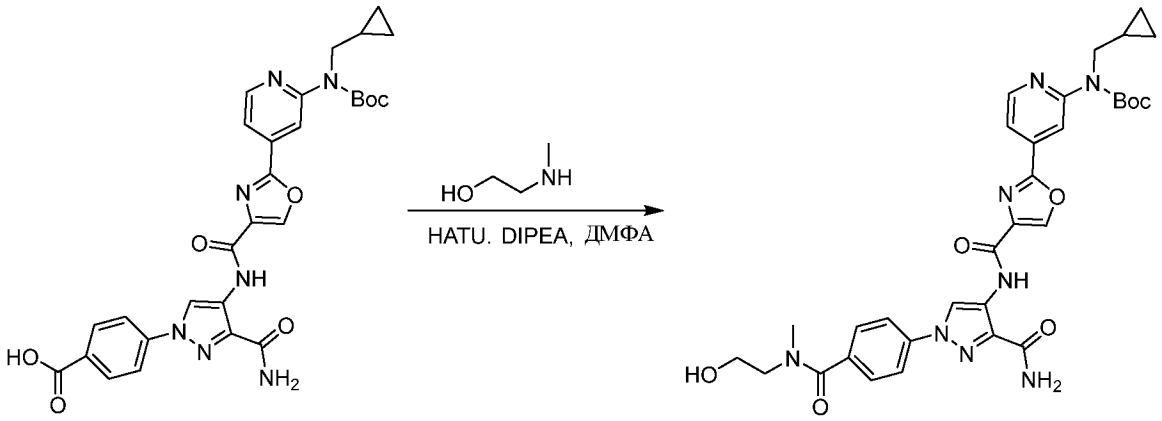
[002697] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

[002698] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (250 мг, 660 мкмоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения Промежуточного соединения IA) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамата (212 мг, 858 мкмоль, промежуточное соединение HY) в смешанном растворителе ТГФ (15 мл) и ДХМ (5 мл) добавляли KOAc (130 мг, 1,32 ммоль). Затем, час спустя, добавляли $NaBH(OAc)_3$ (280 мг, 1,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 29% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 574,2 (M+H)$^+$.

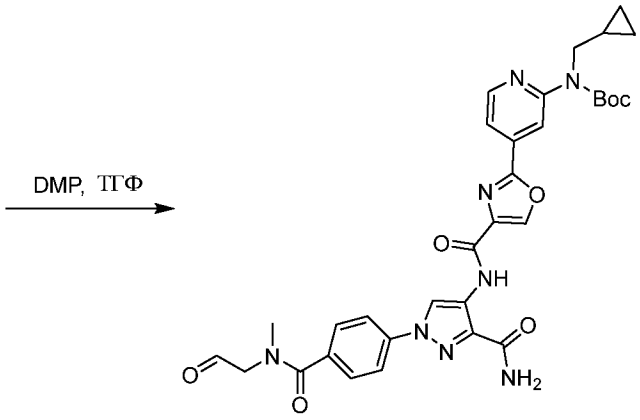
[002699] Стадия 2 - 4-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002700] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (110 мг, 192 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90 мг, 92% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 474,2 $(M+H)^+$.

[002701] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[метил(2-оксоэтил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (Промежуточное соединение KM)**



DF



KM

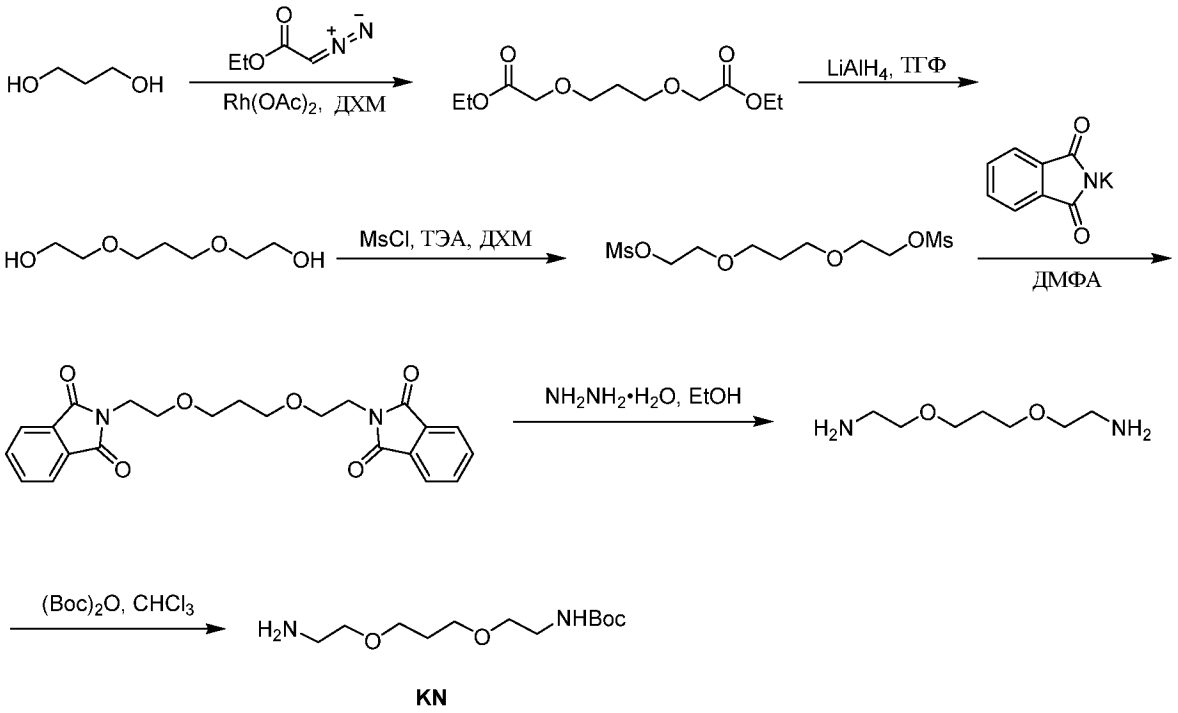
[002702] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-гидроксиэтил(метил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002703] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойной кислоты (300 мг, 510 мкмоль, промежуточное соединение DF) и 2-(метиламино)этанола (38,3 мг, 510 мкмоль, 41,0 Ul, № CAS 109-83-1) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (232 мг, 612 мкмоль) и DIPEA (329 мг, 2,55 ммоль, 444 мкл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали, и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг, 64% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 645,4 $(M+H)^+$.

[002704] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[метил(2-оксоэтил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002705] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-гидроксиэтил(метил)карбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (160 мг, 248 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли DMP (126 мг, 297 мкмоль, 92,2 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Объединенный органический слой затем промывали $Na_2S_2O_3$ (30 мл), $NaHCO_3$ (30 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 94% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 643,4 $(M+H)^+$.

[002706] **Трет-бутил-N-[2-[3-(2-аминоэтокси)пропокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение KN)**



KN

[002707] Стадия 1 - Этил-2-[3-(2-этокси-2-оксо-этокси)пропокси]ацетат

[002708] К раствору пропан-1,3-диола (15,0 г, 197 ммоль, № CAS 126-30-7) и $Rh(OAc)_2$ (435 мг, 1,97 ммоль) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (67,4 г, 591 ммоль) в ДХМ (100 мл). Смесь перемешивали при 10 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (150 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30,0 г, 61% выход) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,21 (q, J = 7,2 Гц, 4H), 4,07 (s, 4H), 3,65 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Гц, 6H).

[002709] Стадия 2 - 2-[3-(2-Гидроксиэтокси)пропокси]этанол

[002710] К раствору этил-2-[3-(2-этокси-2-оксо-этокси)пропокси]ацетата (20,0 г, 80,5 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли $LiAlH_4$ (6,24 г, 161 ммоль, 98% чистота) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 10 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили водой (10 мл) и водным раствором NaOH (15 %, 10 мл) при 0 °C, и реакционную смесь фильтровали. Фильтрат сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате

чего получали указанное в заголовке соединение (12 г, 90% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,53 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 4H), 3,43 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 3,37 (t, J = 5,2 Гц 4H), 1,75 - 1,68 (m, 2H)

[002711] Стадия 3 - 2-[3-(2-Метилсульфонилоксиэтокси)пропокси]этилметансульфонат

[002712] К раствору 2-[3-(2-гидроксиэтокси)пропокси]этанола (12,0 г, 73,0 ммоль) и ТЭА (44,3 г, 438 ммоль) в ДХМ (160 мл) по каплям добавляли MsCl (25,1 г, 219 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 10 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (50 мл) при 0 °C и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (2 X 30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (23 г, 98% выход) в виде масла светло-желтого цвета.^{1}H ЯМР (400 МГц,$CDCl_3$) δ 3,67 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 3,71 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 3,58 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 3,06 (s, 6H), 1,93 - 1,79 (m, 2H).

[002713] Стадия 4 -2-[2-[3-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]пропокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[002714] К раствору 2-[3-(2-метилсульфонилоксиэтокси)пропокси]этилметансульфоната (16,0 г, 49,9 ммоль) в ДМФА (280 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (27,7 г, 149 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с ЭА (30 мл) и фильтровали, в результате чего получали осадок на фильтре. Остаток на фильтре растирали с использованием воды (150 мл) и снова фильтровали, в результате чего получали остаток на фильтре в форме указанного в заголовке соединения (19 г, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,87 - 7,78 (m, 8H), 3,67 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 3,47 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 3,32 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 1,59 - 1,52 (m, 2H).

[002715] Стадия 5 -2-[3-(2-Аминоэтокси)пропокси]этанамин

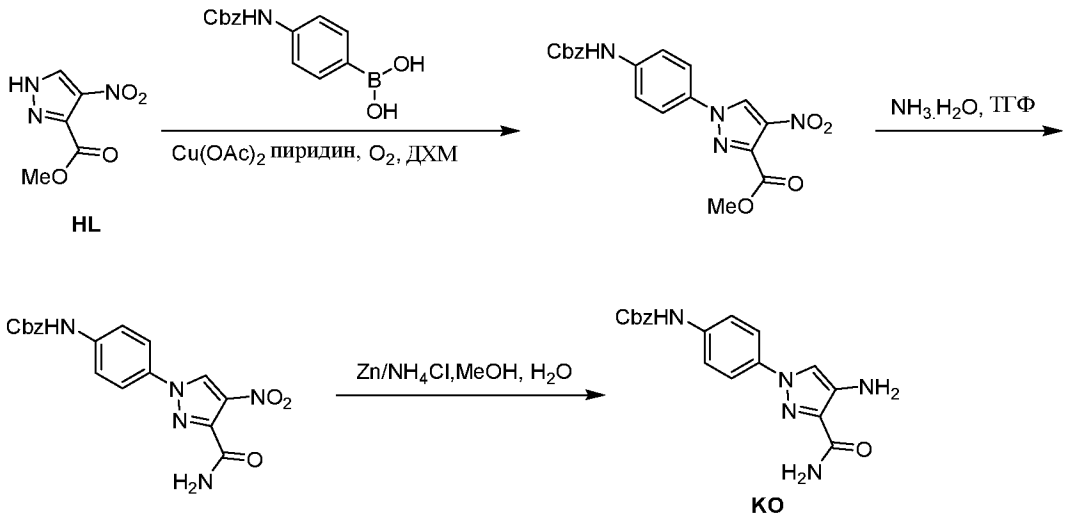
[002716] К раствору 2-[2-[3-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]пропокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (18,0 г, 42,6 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли NH_2NH_2•H_2O (21,7 г, 426 ммоль, 98% чистота). Смесь перемешивали при 80 °C в

течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали, в результате чего получали фильтрат, который концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,2 г, 100% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,42 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 3,31 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 2,63 (t, J=5,6 Гц, 4H), 2,46 - 2,09 (m, 4H), 1,75 - 1,68 (m, 2H).

[002717] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[2-[3-(2-аминоэтокси)пропокси]этил]карбамат

[002718] К раствору 2-[3-(2-аминоэтокси)пропокси]этанамина (7,20 г, 44,3 ммоль) в $CHCl_3$ (250 мл) по каплям добавляли раствор $(Boc)_2O$ (3,23 г, 14,7 ммоль) в $CHCl_3$ (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,50 г, 64% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,98 (s, 1H), 3,54 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 3,51 - 3,42 (m, 4H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,86 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[002719] **Бензил-N-[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]карбамат (Промежуточное соединение KO)**



[002720] Стадия 1 - Метил-1-[4-(бензилоксикарбониламино)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксилат

[002721] К раствору метил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (841 мг, 4,92 ммоль, № CAS 1345513-95-2, промежуточное соединение HL), [4-(бензилоксикарбониламино)фенил]бороновой кислоты (2,00 г, 7,38 ммоль, № CAS 192804-

36-7) в ДХМ (70,0 мл) добавляли пиридин (1,56 г, 19,6 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (1,34 г, 7,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 20% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

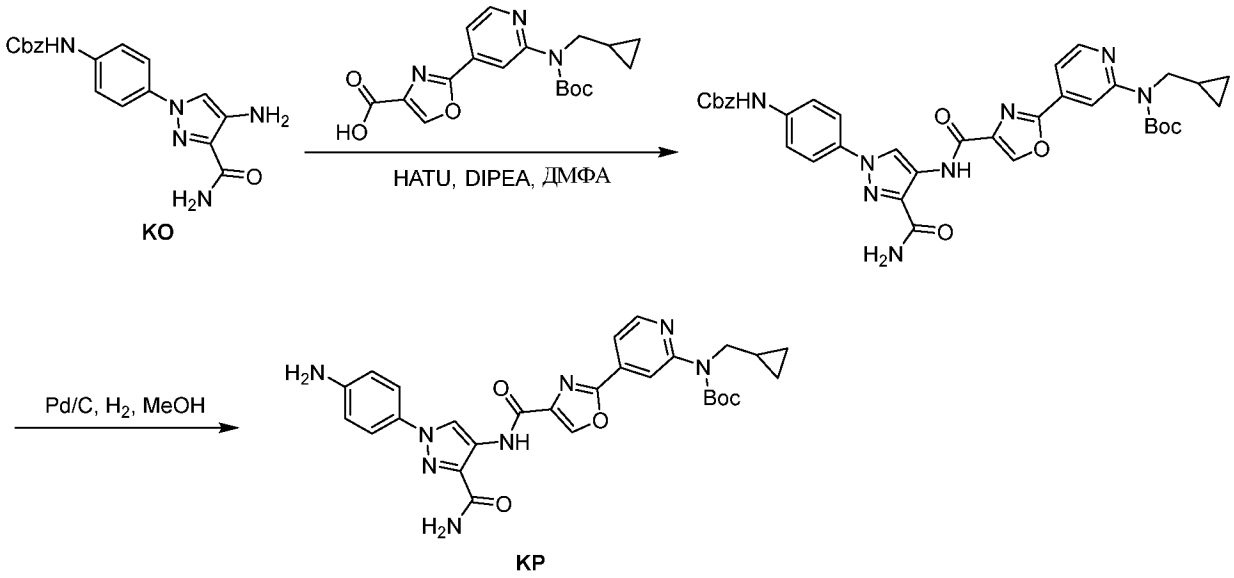
[002722] Стадия 2 -Бензил-N-[4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]карбамат

[002723] К раствору метил-1-[4-(бензилоксикарбониламино)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 504 мкмоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (4,55 г, 38,9 ммоль, 30 масс. %) и полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 36% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 5H), 5,19 (s, 2H).

[002724] Стадия 3 - Бензил-N-[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]карбамат

[002725] К раствору бензил-N-[4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]карбамата (70,0 мг, 183 мкмоль) в MeOH (10,0 мл) и H_2O (5,00 мл) добавляли NH_4Cl (98,1 мг, 1,84 ммоль) и Zn (60,0 мг, 917 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь разбавляли с использованием H_2O (10,0 мл) затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 10 мл). Органические слои сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 93% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 352,1 $(M+H)^+$

[002726] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-(4-аминофенил)-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (Промежуточное соединение KP)**



[002727] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(бензилоксикарбониламино)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

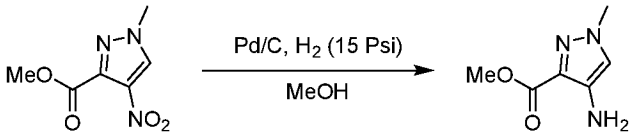
[002728] К раствору бензил-N-[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]карбамата (60,0 мг, 170 мкмоль, промежуточное соединение KO) и 2-[2-[третбутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (92,0 мг, 256 мкмоль, синтезированной на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения DF) в ДМФА (3,00 мл) добавляли DIPEA (66,2 мг, 512 мкмоль) и HATU (97,4 мг, 256 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (15 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 15 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 59% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 693,2 $(M+H)^+$.

[002729] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-(4-аминофенил)-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002730] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(бензилоксикарбониламино)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (70,0 мг, 101 мкмоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли Pd/C (30,0 мг), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15

psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (55,0 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 559,4 $(M+H)^+$.

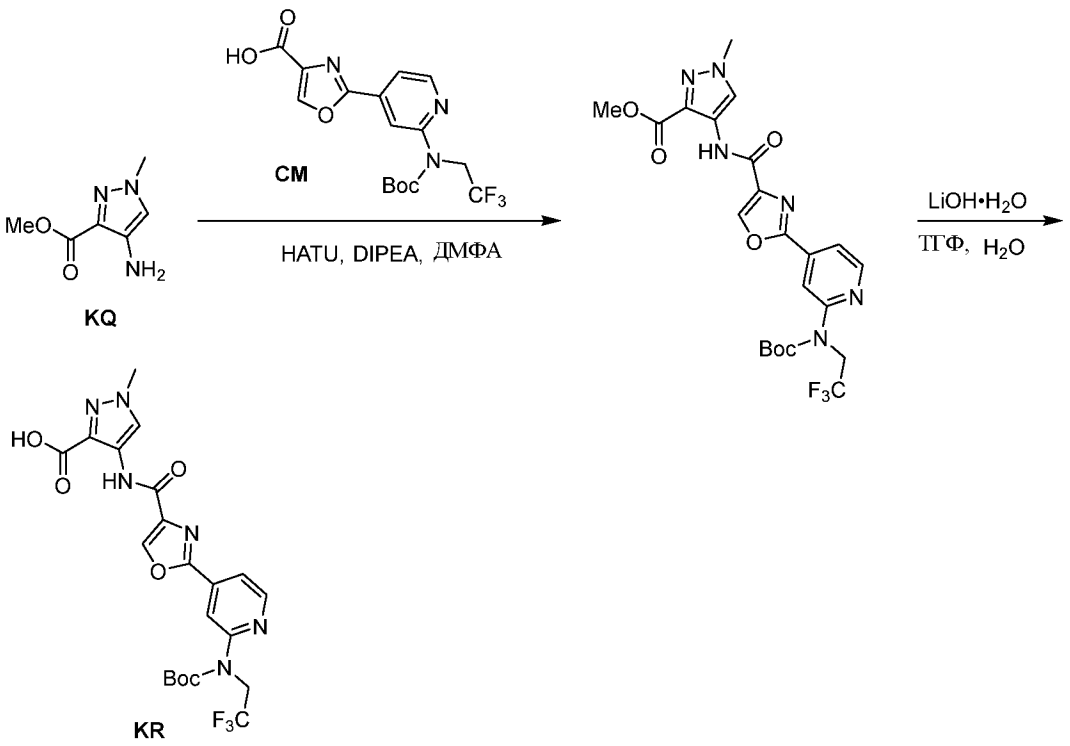
[002731] **Метил-4-амино-1-метилпиразол-3-карбоксилат (Промежуточное соединение KQ)**



KQ

[002732] К раствору метил-1-метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (2 г, 10,8 ммоль, № CAS 400877-57-8) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,68 г, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,95 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

[002733] **4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение KR)**



[002734] Стадия 1 - Метил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоксилат

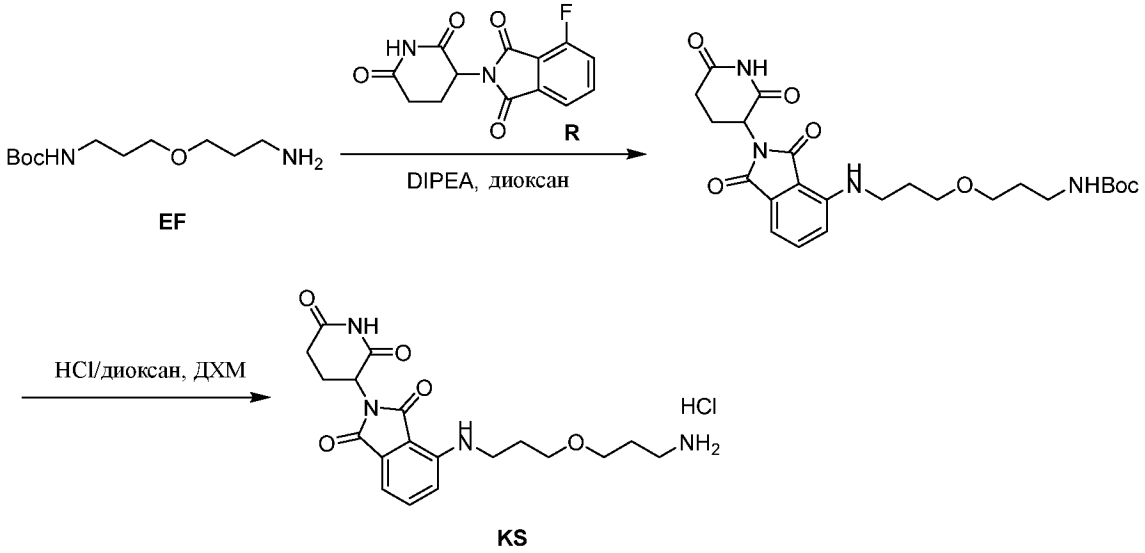
[002735] К раствору метил-4-амино-1-метилпиразол-3-карбоксилата (1,68 г, 10,8 ммоль, промежуточное соединение KQ) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (4,19 г, 10,8 ммоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (2,80 г, 21,7 ммоль), Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После этого добавляли HATU (4,94 г, 13,0 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (200 мл). Образовавшийся после реакции осадок белого цвета добавляли в воду, фильтровали и осадок на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,1 г, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,93 - 4,86 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 547,1 $(M+Na)^+$.

[002736] Стадия 2 - 4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-

пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоновая кислота

[002737] К раствору метил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоксилата (500 мг, 953 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (120 мг, 2,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подкисляли с помощью газообразного HCl (2 N) до значения pH, равного 5, затем фильтровали. Остаток на фильтре собирали, измельчали, и сушили в течение 2 часов при 105-110 °C в сушильной печи. Затем его снова измельчали в мелкодисперсный порошок, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (480 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 4,89 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

[002738] **4-[3-(3-Аминопропокси)пропиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение KS)**



[002739] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропокси]пропил]карбамат

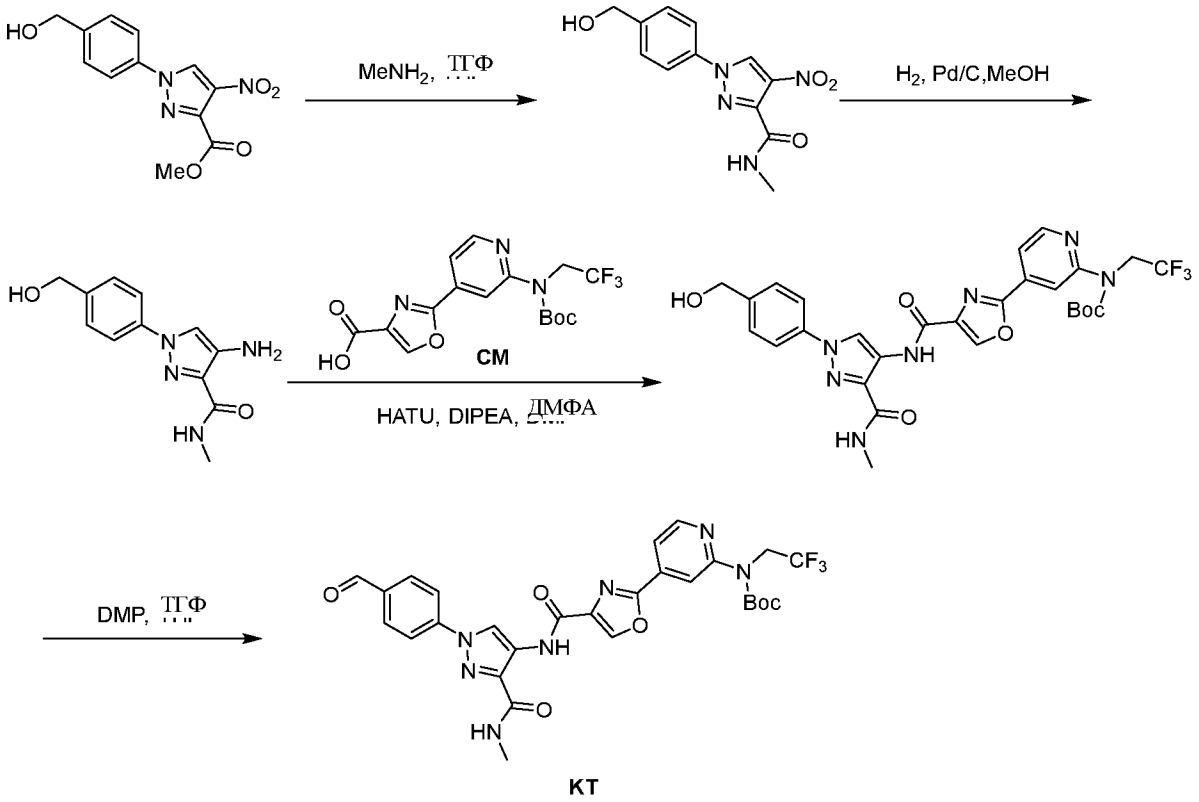
[002740] К смеси трет-бутил-N-[3-(3-аминопропокси)пропил]карбамата (1,20 г, 5,17 ммоль, промежуточное соединение EF) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (1,43 г, 5,17 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (50 мл) добавляли

DIPEA (6,68 г, 51,6 ммоль, 9,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, ПЭ:ЭА=1:1 ПЭ:ЭА=1:1, P1: Rf=0,08), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 39% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 511,3 $(M+Na)^+$.

[002741] Стадия 2 - 4-[3-(3-Аминопропокси)пропиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002742] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропокси]пропил]карбамата (1,20 г, 2,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 95% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 389,1 $(M+H)^+$.

[002743] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-(4-формилфенил)-3-(метилкарбамоил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение KT)**



КТ

[002744] Стадия 1 - 1-[4-(Гидроксиметил)фенил]-N-метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[002745] К раствору метил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 721 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения GB) в ТГФ (5,00 мл) добавляли $MeNH_2$ (2,00 М, 5,00 мл) и смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов в плотно закрытой пробирке. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (195 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,81 - 8,68 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,39 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,87 (d, J = 4,8 Гц, 3H)

[002746] Стадия 2 - 4-Амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-N-метилпиразол-3-карбоксамид

[002747] К раствору 1-[4-(гидроксиметил)фенил]-N-метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (195 мг, 705 мкмоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (10 масс. %, 100 мг) и полученную смесь продували с помощью газообразного H_2 несколько раз и перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 247,1 $(M+H)^+$.

[002748] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-(метилкарбамоил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

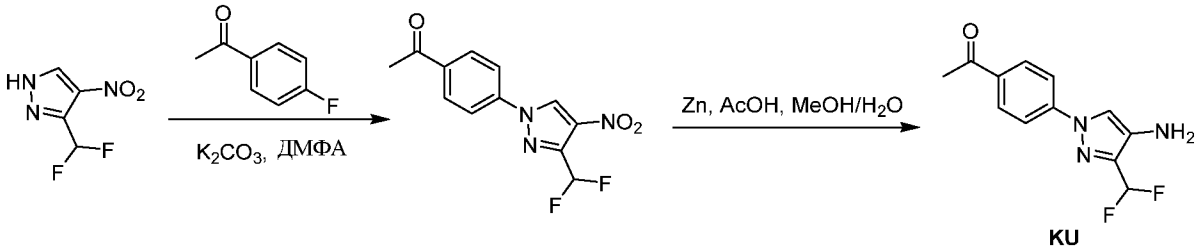
[002749] К раствору 4-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-N-метилпиразол-3-карбоксамида (160 мг, 649 мкмоль), 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (251 мг, 649 мкмоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (3,00 мл) добавляли DIPEA (251 мг, 1,95 ммоль) и HATU (296 мг, 779 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (1,00 мл) и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 50% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,30 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,96 - 4,86 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,56 (s, 9H).

[002750] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-(4-формилфенил)-3-(метилкарбамоил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[002751] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-(метилкарбамоил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (110 мг, 178 мкмоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли DMP (90,9 мг, 214 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (105 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 614,3 $(M+H)^+$.

[002752] **1-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этенone (Промежуточное соединение KU)**



KU

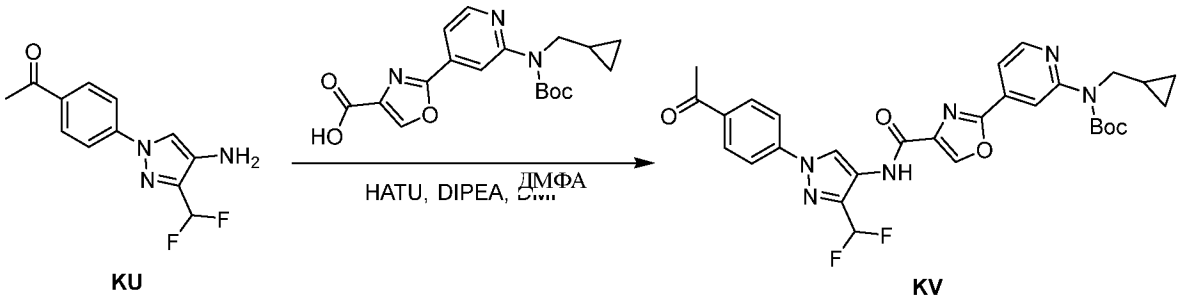
[002753] Стадия 1-1-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]фенил]этанон

[002754] К смеси 3-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразола (1,42 г, 8,69 ммоль, промежуточное соединение HS), 1-(4-фторфенил)этанона (1,0 г, 7,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,50 г, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (435 мг, 21% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 4H), 7,59 - 7,32 (m, 1H), 2,64 (s, 3H).

[002755] Стадия 2-1-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этанон

[002756] К смеси 1-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]фенил]этанона (360 мг, 1,28 ммоль) в MeOH (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли Zn (837 мг, 12,8 ммоль) и AcOH (769 мг, 12,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (186 мг, 58% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 252,2 $(M+H)^+$.

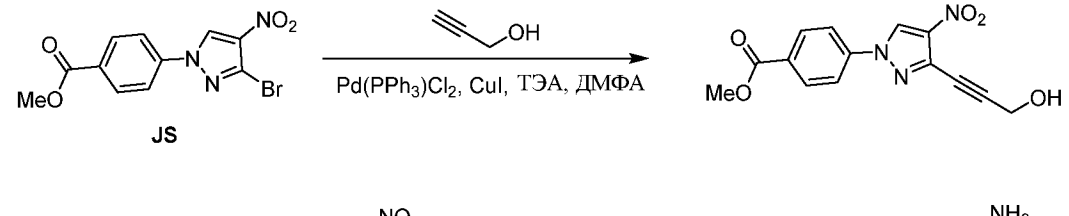
[002757] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-(4-ацетилфенил)-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (Промежуточное соединение KV)**



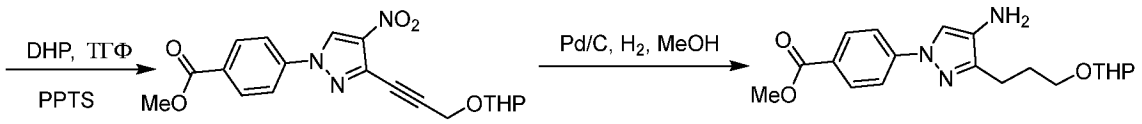
KU KV

[002758] К смеси 1-[4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]этанона (90 мг, 358 мкмоль, промежуточное соединение KU), 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (154 мг, 429 мкмоль, синтезированной на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения DF) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (139 мг, 1,07 ммоль) и HATU (163 мг, 430 мкмоль). Смесь и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (165 мг, 75% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 593,2 $(M+H)^+$.

[002759] **Метил-4-(4-амино-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат (Промежуточное соединение KW)**



JS



KW

[002760] Стадия 1 - Метил-4-(3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[002761] Метил-4-(3-бром-4-нитро-пиразол-1-ил)бензоат (1 г, 3,07 ммоль, промежуточное соединение JS), проп-2-ин-1-ол (500 мг, 8,92 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (215 мг, 307 мкмоль), ТЭА (3,10 г, 30,7 ммоль) и CuI (58,4 мг, 307 мкмоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в ДМФА (10 мл)в атмосфере N_2. Реакционную

смесь дегазировали с использованием N_2 и затем плотно закрытую пробирку нагревали до 80 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (920 мг, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ9,87 (s, 1H), 8,18 (s, 4H), 5,62 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 5,49 - 5,43 (m, 1H), 4,47 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H).

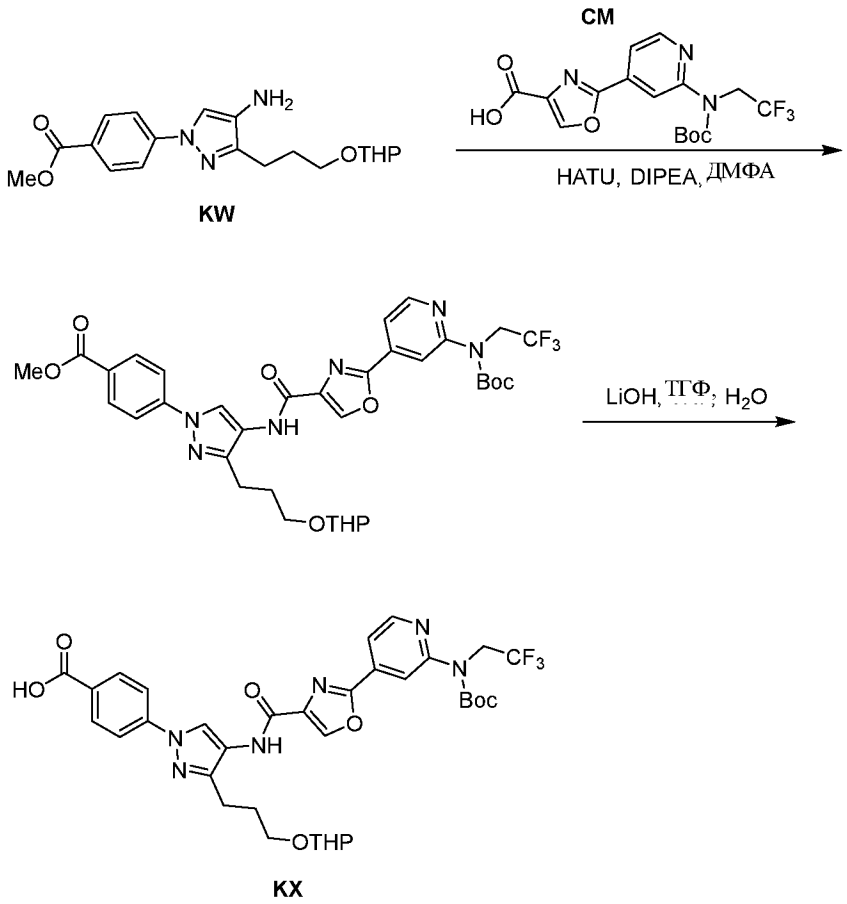
[002762] Стадия 2 - Метил-4-(4-нитро-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)проп-1-ин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[002763] К раствору метил-4-[3-(3-гидроксипроп-1-инил)-4-нитро-пиразол-1-ил]бензоата (600 мг, 1,99 ммоль) и DHP (251 мг, 2,99 ммоль) в смешанном растворителе ДХМ (100 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли PPTS (50,1 мг, 199 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,13 (s, 4H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,66 - 4,50 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (ddd, J = 3,2, 8,4, 11,2 Гц, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 408,1 $(M+Na)^+$.

[002764] Стадия 3 - Метил-4-(4-амино-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

[002765] К раствору метил-4-[4-нитро-3-(3-тетрагидропиран-2-илоксипроп-1-инил)пиразол-1-ил]бензоата (930 мг, 2,41 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (50 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 газообразного 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (760 мг, 88% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 360,2 $(M+H)^+$.

[002766] **4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение KX)**



[002767] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

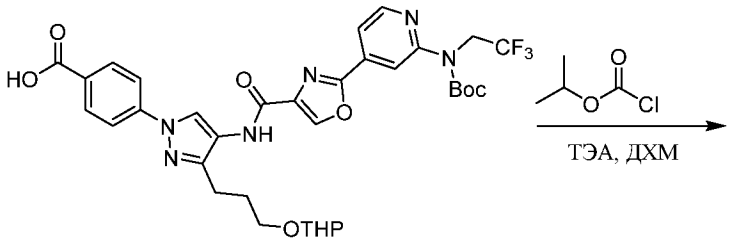
[002768] К раствору 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-карбоновой кислоты (711 мг, 1,84 ммоль, промежуточное соединение CM) и метил-4-[4-амино-3-(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)пиразол-1-ил]бензоата (660 мг, 1,84 ммоль, промежуточное соединение KW) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (475 мг, 3,67 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли HATU (838 мг, 2,20 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (50 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили над высоким вакуумом, в результате чего получали (800 мг, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 729,1 $(M+H)^+$.

[002769] Стадия 2 - 4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-

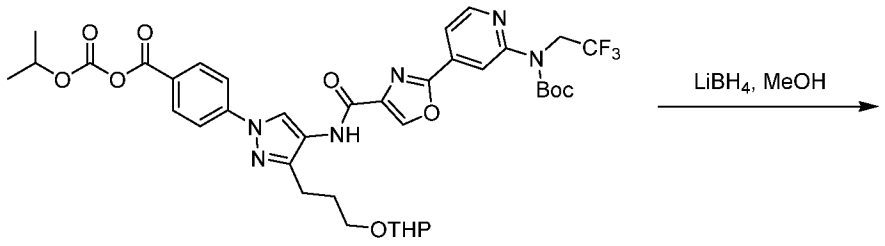
трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)бензойная кислота

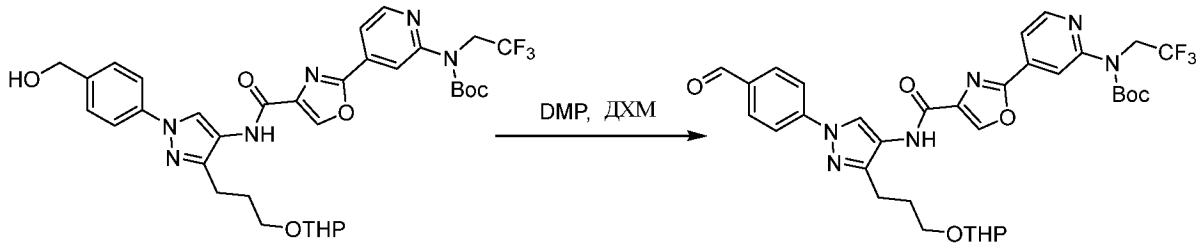
[002770] К раствору метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)пиразол-1-ил]бензоата (800 мг, 1,10 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (9 мл) и H_2O (3 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (138 мг, 3,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ, затем разбавляли водой (10 мл) и подкисляли с помощью 2 н. водного раствора HCl до значения pH, равного 5, затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (740 мг, 94% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 715,1 $(M+H)^+$.

[002771] **Трет-бутил-(4-(4-((1-(4-формилфенил)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение KY)**



KX





KY

[002772] Стадия 1 - 4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиразол-1-ил)бензойный(изопропилкарбоновый)ангидрид

[002773] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (740 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение KX) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЭА (419 мг, 4,14 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до -10 °C и добавляли изопропилхлорформиат (254 мг, 2,07 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 801,1 $(M+H)^+$.

[002774] Стадия 2 - Трет-бутил-(4-(4-((1-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-(3-((тетрагидро-

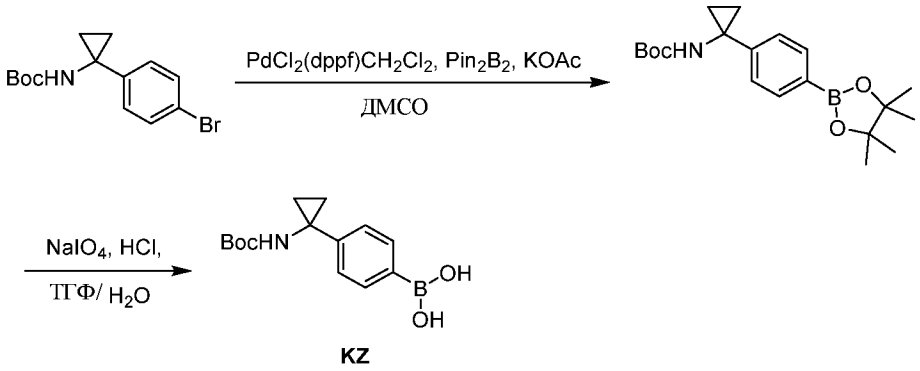
2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[002775] К раствору изопропоксикарбонил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)пиразол-1-ил]бензоата (800 мг, 999 мкмоль) в ТГФ (50 мл) добавляли H_2O (180 мг, 9,99 ммоль) и $LiBH_4$ (109 мг, 5,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 минут. После завершения смесь гасили водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 701,1 $(M+H)^+$.

[002776] Стадия 3 - Трет-бутил-(4-(4-((1-(4-формилфенил)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[002777] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (700 мг, 999 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (847 мг, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 30% выход) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 699,1 $(M+H)^+$.

[002778] **[4-[1-(Трет-бутоксикарбониламино)циклопропил]фенил]бороновая кислота (Промежуточное соединение KZ)**



KZ

[002779] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропил]карбамат

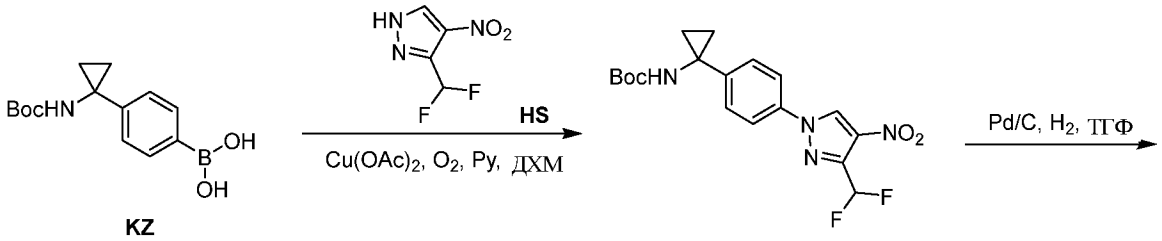
[002780] Смесь трет-бутил-N-[1-(4-бромфенил)циклопропил]карбамата (3 г, 9,61 ммоль, № CAS 360773-84-8), Pin_2B_2 (4,88 г, 19,2 ммоль), KOAc (2,83 г, 28,8 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфан;дихлорметан;дихлорпалладий;железа (392 мг, 480 мкмоль) в ДМСО (30 мл) дегазировали и затем нагревали до 70 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили водой (200 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,0 г, 87% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 398,2 $(M+K)^+$.

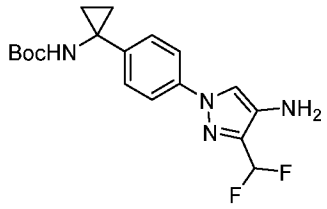
[002781] Стадия 2 -[4-[1-(Трет-бутоксикарбониламино)циклопропил]фенил]бороновая кислота

[002782] К раствору трет-бутил-N-[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропил]карбамата (1,2 г, 3,34 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (30 мл) и H_2O (6 мл) добавляли $NaIO_4$ (2,14 г, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли HCl (3 М, 2,23 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения смесь разбавляли водой, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (30 мл x 2). Органический слой промывали водой и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,76 г, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС $(ИЭР^+)$ m/z 278,1 $(M+H)^+$.

[002783] **Трет-бутил-N-[1-[4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-**

ил]фенил]циклопропил]карбамат (Промежуточное соединение LA)





LA

[002784] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[1-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]фенил]циклопропил]карбамат

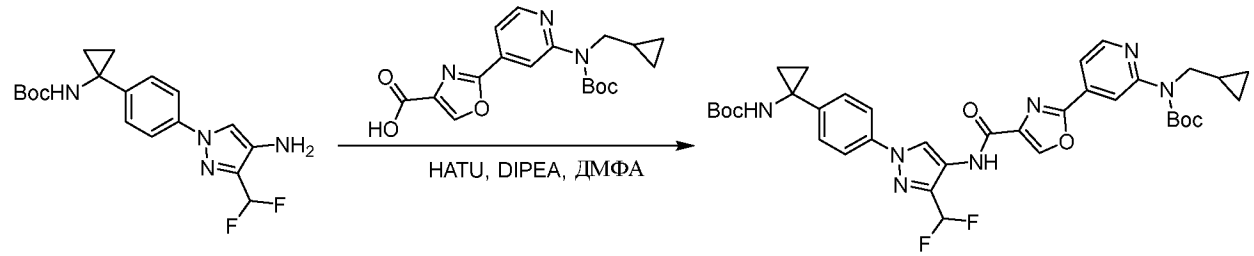
[002785] К раствору [4-[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропил]фенил]бороновой кислоты (0,76 г, 2,74 ммоль, промежуточное соединение KZ) и 3-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразола (447 мг, 2,74 ммоль, промежуточное соединение HS) в ДХМ (10 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (747 мг, 4,11 ммоль) и пиридин (4,34 г, 54,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов в атмосфере кислорода (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), затем остаток повторно очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 51% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,56 - 7,27 (m, 3H), 1,43 - 1,25 (m, 9H), 1,22 - 1,17 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 339,0 $(M-56+H)^+$.

[002786] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[1-[4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]циклопропил]карбамат

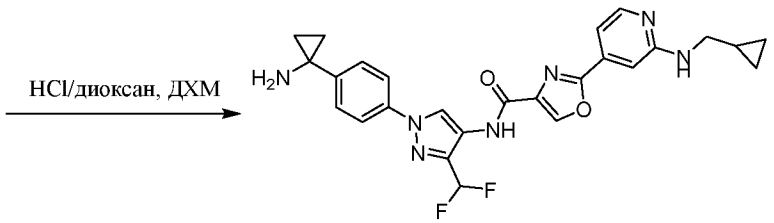
[002787] К раствору трет-бутил-N-[1-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]фенил]циклопропил]карбамата (0,55 г, 1,39 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4

часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,42 г, 83% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 365,1 $(M+H)^+$.

[002788] **N-[1-[4-(1-аминоциклопропил)фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение LB)**



LA



LB

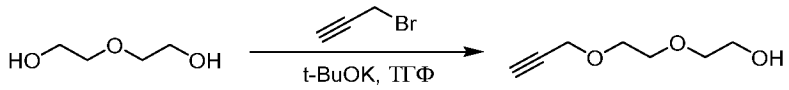
[002789] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[002790] К раствору трет-бутил-N-[1-[4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]циклопропил]карбамата (220 мг, 604 мкмоль, промежуточное соединение LA) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (217 мг, 604 мкмоль, синтезированной на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения DF) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (234 мг, 1,81 ммоль) и HATU (276 мг, 725 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (50 мл), фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,27 г, 63% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 706,4 $(M+H)^+$.

[002791] Стадия 2 - N-[1-[4-(1-аминоциклопропил)фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[002792] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (250 мг, 354 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4,0 М смесь HCl/диоксан (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,19 г, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 506,2 $(M+H)^+$.

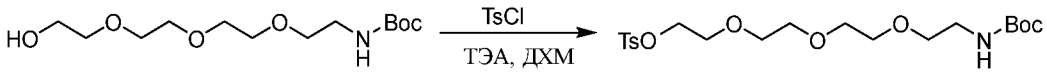
[002793] **2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этанол (Промежуточное соединение LC)**



LC

[002794] К смеси t-BuOK (4,76 г, 42,5 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли 2-(2-гидроксиэтокси)этанол (8,92 г, 84,0 ммоль, № CAS 111-46-4) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (5 г, 42,0 ммоль) в ТГФ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3 г, 50% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,20 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 6H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 2,44 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,41 (s, 1H).

[002795] **2,2-Диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение LD)**

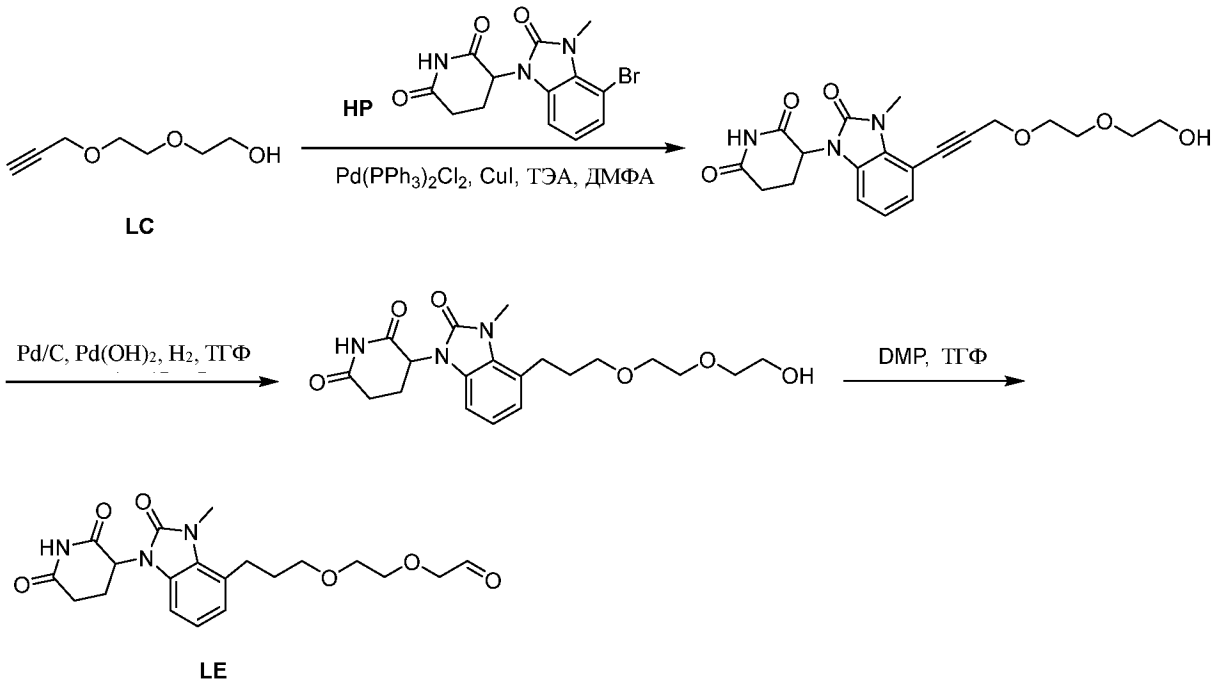


LD

[002796] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)карбамата (8 г, 27,30 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения EN) в ДХМ (100 мл) добавляли ТЭА (5,52 г, 54,60 ммоль) при комнатной температуре. К указанной выше реакционной смеси по

каплям добавляли TsCl (10,41 г, 54,60 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 5%-80%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,9 г, 73 %) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 448,3 $(M+H)^+$.

[002797] **2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]ацетальдегид (Промежуточное соединение LE)**



[002798] Стадия 1 - 3-[4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[002799] 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанол (384 мг, 2,66 ммоль, промежуточное соединение LC), CuI (84,5 мг, 444 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (311 мг, 444 мкмоль) помещали в пробирку. Затем в указанную выше пробирку добавляли 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (300 мг, 887 мкмоль, промежуточное соединение HP), ТЭА (1,62 г, 16 ммоль) и ДМФА (5 мл). Смесь дегазировали с использованием N_2 и плотно закрытую пробирку нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,12 г, 34% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС

(ИЭР$^+$) *m/z* 402,1 $(M+H)^+$.

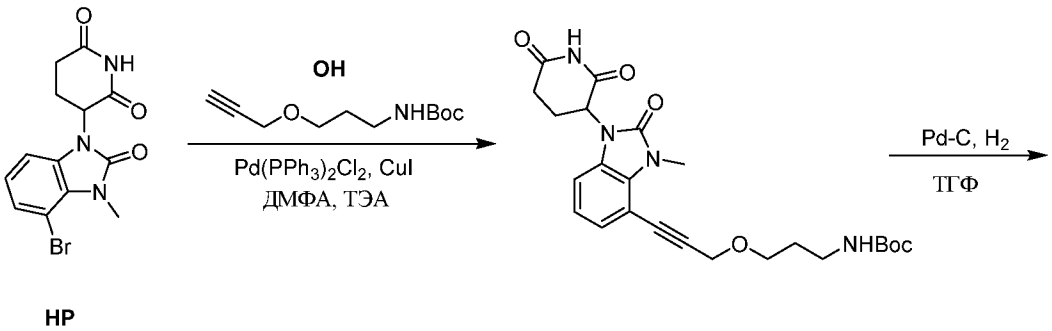
[002800] Стадия 2 - 3-[4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион

[002801] К раствору 3-[4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1 -ил]пиперидин-2,6-диона (50 мг, 125 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (0,1 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 406,1 $(M+H)^+$.

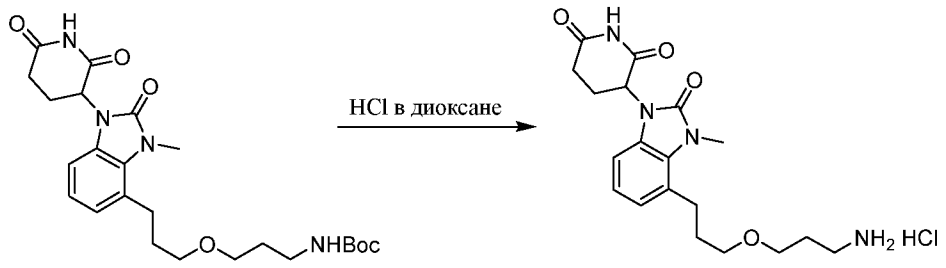
[002802] Стадия 3 - 2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]ацетальдегид

[002803] К раствору 3-[4-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (50 мг, 123 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли DMP (78,5 мг, 185 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30 мг, 60% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 404,2 $(M+H)^+$.

[002804] **3-[4-[3-(3-аминопропокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение LF)**



HP



LF

[002805] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропил]карбамат

[002806] К перемешиваемому раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (221 мг, 0,65 ммоль), *трет*-бутил-N-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил]карбамата (209 мг, 0,98 ммоль, промежуточное соединение OH) и ТЭА (1 мл) в DMA (3 мл) добавляли CuI (12,4 мг, 0,07 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (45,9 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением ТЭА. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 80 г; Элюент A: вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент B: ACN; градиент: 35% - 55% B в течение 15 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 50% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропил]карбамат (90 мг, 29%) в виде твердого вещества светло-розового цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,01 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 12,5, 5,3 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H),

4,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,85 (q, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 469,5.

[002807] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропил)карбамат

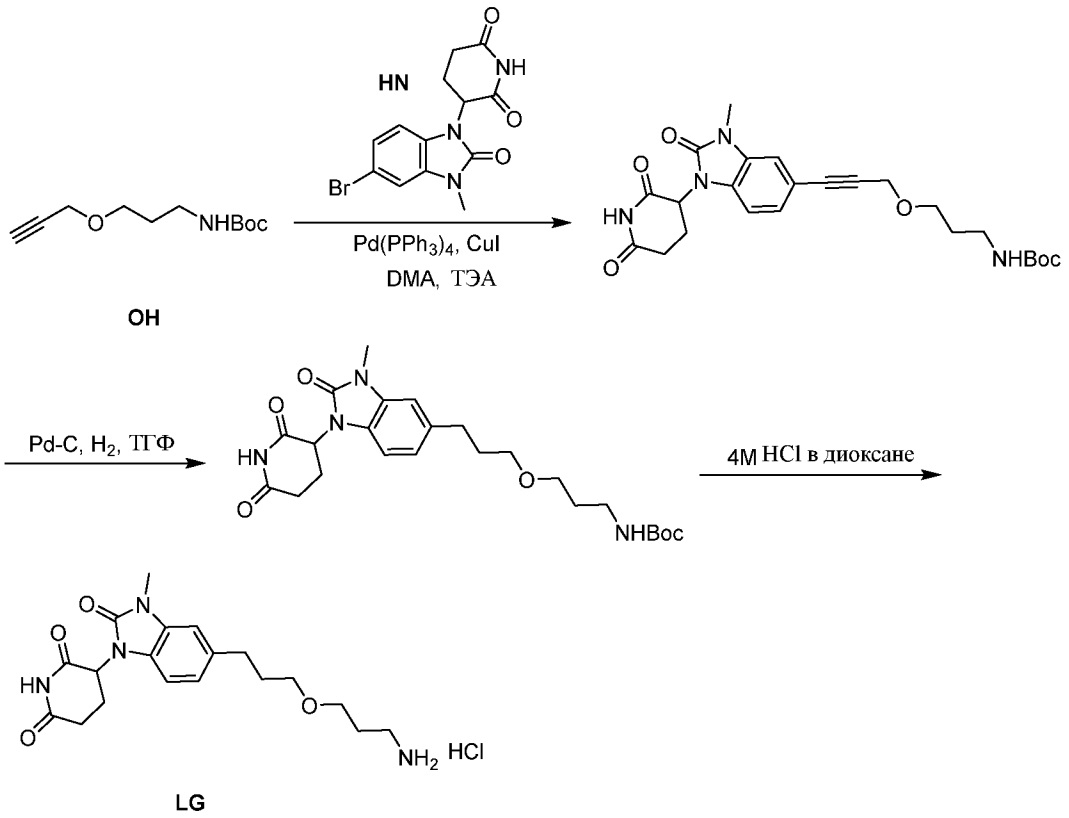
[002808] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропил]карбамата (0,5 г, 1,06 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли палладий на древесном угле (100 мг, 10% масса/масса) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь продували с помощью газообразного H_2 3 раза и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропил)карбамат (430 мг, 85%) в виде масла светло-зеленого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,69 (d, I = 7,7 Гц, 1H), 5,22 (dd, *J* = 12,3, 5,5 Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (m, 3H), 3,26 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,91-2,71 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,00-1,74 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 473,3.

[002809] Стадия 3 - 3-[4-[3-(3-Аминопропокси)пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[002810] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропил)карбамата (430 мг, 0,91 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 5 мл) по каплям при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) и повторно концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-[4-[3-(3-аминопропокси)пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (310 мг, 91%) в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,94 (s, 3H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 6,4, 2,5 Гц, 1H), 5,39 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Гц,

1H), 3,60-3,54 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 4H), 3,02-2,82 (m, 5H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 375,3$.

[002811] **3-[5-[3-(3-аминопропокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение LG)**



[002812] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропил]карбамат

[002813] К перемешиваемой смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2 г, 6 ммоль, промежуточное соединение HN), $Pd(PPh_3)_4$ (683,4 мг, 0,59 ммоль) и CuI (225,3 мг, 1,18 ммоль) в ДМСО (10 мл) и ТЭА (5 мл) добавляли *трет*-бутил-N-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил]карбамат (3,8 г, 18 ммоль, промежуточное соединение OH) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь продували с помощью азота три раза и перемешивали в течение 16 ч при 90 °C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ТЭА. Полученную смесь разбавляли раствором AcOH (3 мл) в ледяной воде (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 330 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент B: ACN; градиент: 50% - 60% B в течение 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 57% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропил]карбамат (1,5 г, 54%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,00 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,03 (dd, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 1,66 (p, J = 6,6 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 469,20.

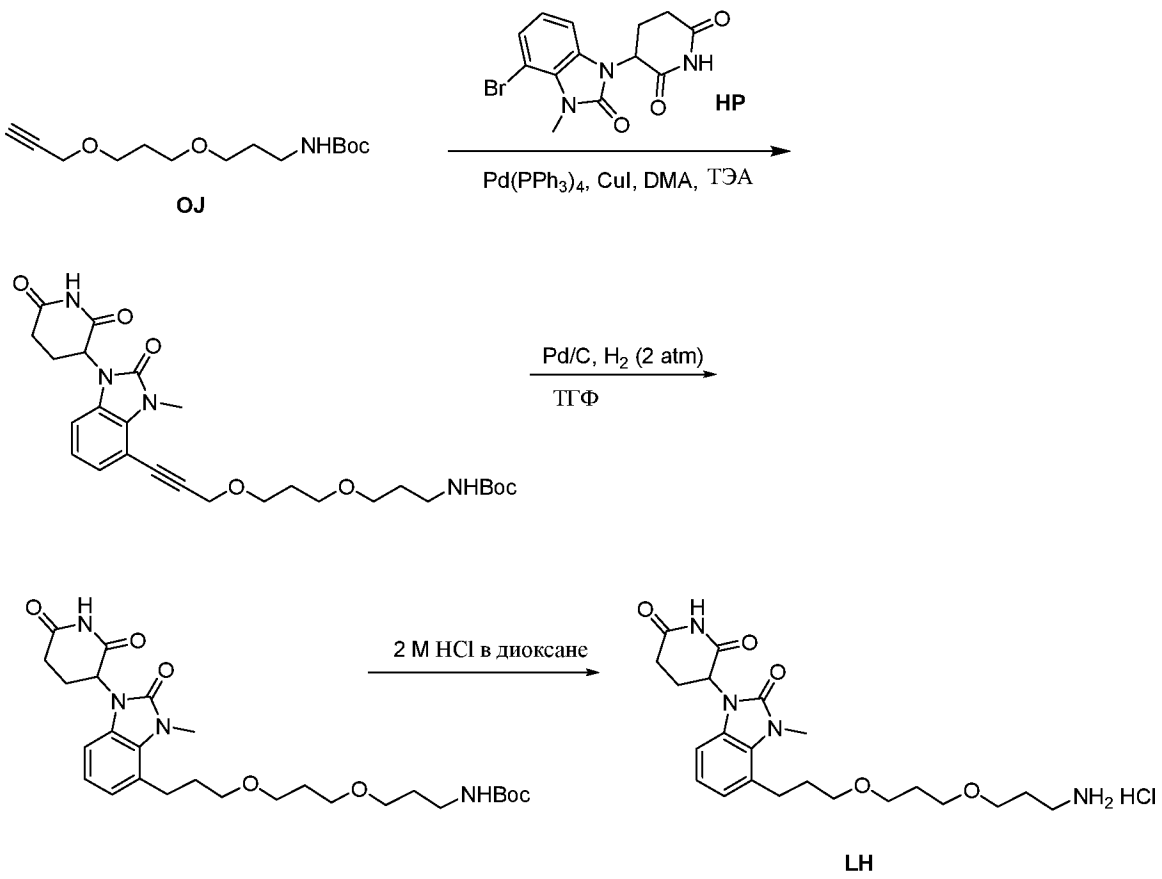
[002814] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]пропил)карбамат

[002815] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропил]карбамата (800 мг, 1,70 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли палладий на древесном угле (200 мг, 10% масса/масса) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь продували с помощью газообразного H_2 3 раза и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]пропил)карбамат (730 мг, 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,40-3,31 (m, 6H), 2,99 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,90 (t, J = 15,0 Гц, 1H), 2,73-2,58 (m, 4H), 2,01 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 473,3.

[002816] Стадия 3 - 3-[5-[3-(3-Аминопропокси)пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[002817] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]пропил)карбамата (730 мг, 1,54 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 10 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и повторно концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-[5-[3-(3-аминопропокси)пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (600 мг, 99%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,74 (ушир. s, 3H), 7,11-6,95 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,39 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,94-2,80 (m, 3H), 2,77-2,56 (m, 4H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 375,10.

[002818] **3-(4-(3-(3-(3-Аминопропокси)пропокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение LH)**



[002819] Стадия 1 - *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамат

[002820] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2 г, 5,91 ммоль, промежуточное соединение HP) в DMA (30 мл) добавляли *трет*-бутил-N-[3-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат (3 г, 11,06 ммоль, промежуточное соединение OJ), ТЭА (15 мл), CuI (113 мг, 0,59 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,68 г, 0,59 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 90 °C в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 330 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л HCOOH); Элюент B: ACN; градиент: 35% - 60% B в течение 15 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 55% B и концентрировали при пониженном

давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамат (1,4 г, 45%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (ушир. s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,08-6,95 (m, 1H), 6,75 (ушир. s, 1H), 5,41 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,63-3,55 (m, 4H), 3,42 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,35 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,78 (p, J = 6,4 Гц, 2H), 1,59 (p, J = 6,6 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 529,35.

[002821] Стадия 2 - *трет*-бутил-N-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамат

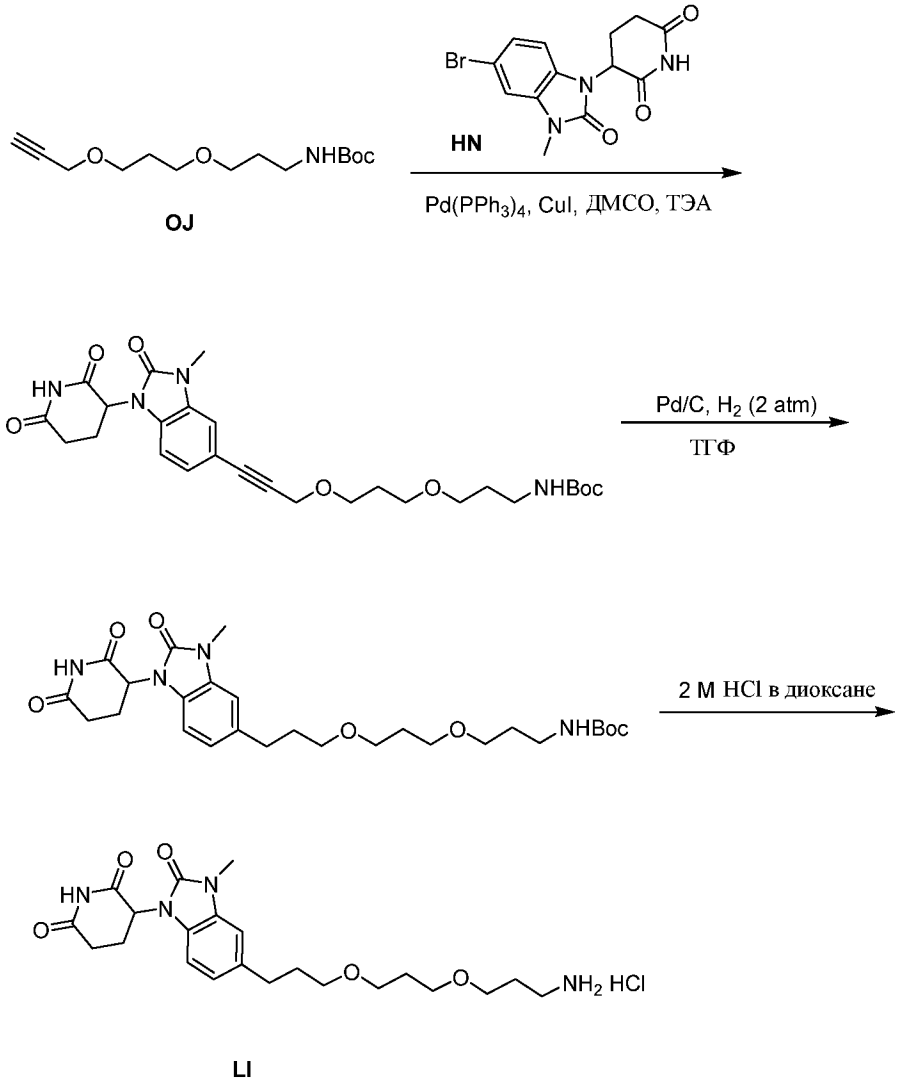
[002822] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамата (900 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли палладий на древесном угле (300 мг, 10% масса/масса) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь продували с помощью водорода 3 раза и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамат (800 мг, 88%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (ушир. s, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,76 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52-3,33 (m, 6H), 3,01-2,83 (m, 5H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,00 (ddd, J = 11,1, 5,9, 3,6 Гц, 1H), 1,89-1,68 (m, 6H), 1,60 (p, J = 6,6 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 533,40.

[002823] Стадия 3 - 3-(4-[3-[3-(3-Аминопропокси)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[002824] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамата (800 мг, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям добавляли раствор гидрохлорида в диоксане (4 М, 10 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь

концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-(4-[3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (640 мг, 91%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (ушир. s, 1Н), 7,83 (ушир. s, 3Н), 7,05-6,93 (m, 2Н), 6,88 (td, J = 6,8, 5,9, 3,1 Гц, 1Н), 5,38 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1Н), 3,57 (s, 3Н), 3,45-3,31 (m, 8Н), 3,04-2,77 (m, 5Н), 2,77-2,57 (m, 2Н), 1,99 (dd, J = 9,8, 4,9 Гц, 1Н), 1,90-1,70 (m, 6Н); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 433,30.

[002825] **3-(5-[3-[3-(3-Аминопропокси)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение LI)**



[002826] Стадия 1 - *трет*-Бутил *N*-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-

оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамат

[002827] К перемешиваемому раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,0 г, 5,91 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМСО (20 мл) добавляли *трет*-бутил-N-[3-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат (5,8 г, 21,4 ммоль, промежуточное соединение OJ), ТЭА (10 мл), CuI (0,2 г, 1 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,7 г, 0,59 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90 °C. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли 1% водным раствором AcOH (100 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 330 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л AcOH); Элюент B: ACN; градиент: 45% - 55% B в течение 10 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 51% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамат (1,5 г, 48%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (ушир. s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 4,89 (ушир. s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,69 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,51 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,23 (q, J = 6,1 Гц, 2H), 3,03-2,64 (m, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,92 (p, J = 6,3 Гц, 2H), 1,76 (p, J = 6,3 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 529,25.

[002828] Стадия 2 - *трет*-Бутил *N*-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамат

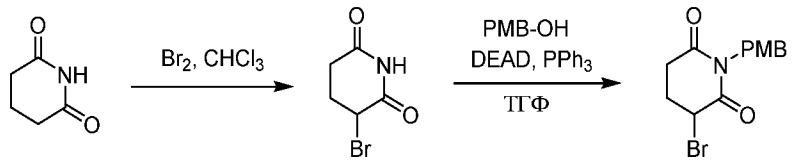
[002829] К раствору *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамата (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли палладий на древесном угле (402 мг, 10% масса/масса) в атмосфере азота. Смесь продували

водородом три раза и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамат (150 мг, 74%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (ушир. s, 1H), 7,93 (ушир. s, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (dt, J = 12,6, 6,0 Гц, 1H), 3,57 (s, 5H), 3,47-3,34 (m, 8H), 3,04-2,84 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 533,25.

[002830] Стадия 3- 3-(5-[3-[3-(3-Аминопропокси)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[002831] К раствору *трет*-бутил-N-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамата (300 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-(5-[3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (200 мг, 76%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (ушир. s, 1H), 7,93 (ушир. s, 3H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 12,7, 5,5 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,48-3,34 (m, 8H), 3,02-2,54 (m, 7H), 2,00 (dd, J = 11,4, 6,2 Гц, 1H), 1,87-1,68 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 433,15.

[002832] **3-Бром-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение LJ)**



LJ

[002833] Стадия 1 - 3-бромпиперидин-2,6-дион

[002834] К перемешиваемому раствору пиперидин-2,6-диона (30 г, 0,266 моль) в $CHCl_3$

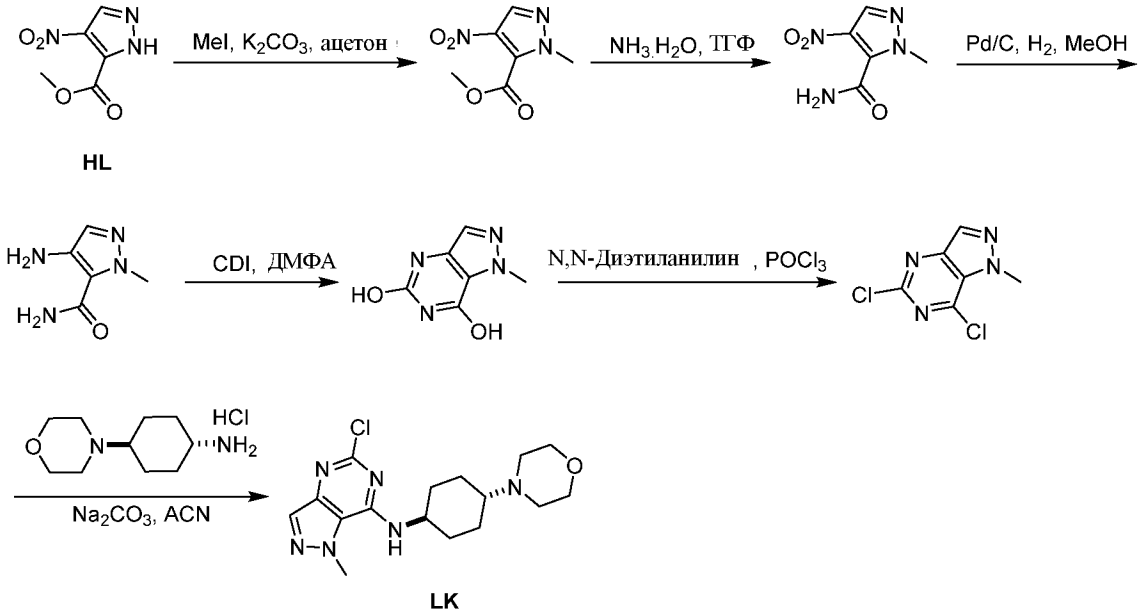
(60 мл) добавляли Br_2 (13,5 мл, 0,265 моль) в плотно закрытой стеклянной пробирке, затем реакционную смесь нагревали до 113 °C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и переносили в колбу с круглым дном и концентрировали. К остатку добавляли 100 мл ледяной воды, и раствор подщелачивали до значения pH, равного ~ 8 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (100 мл x 5). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который растворяли в растворе ДХМ: EtOAc = 1:1 (~90 мл), затем нагревали до 80 °C. После твердое вещество полностью растворяли, нагревание останавливали и раствор охлаждали до к.т. в течение ночи. Раствор фильтровали, твердое вещество собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали желаемое соединение (15,7 г) в виде твердого вещества белого цвета. Фильтрат также концентрировали с высушиванием, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование с использованием ДХМ : петролейный эфир : EtOAc = 5:5:1 до ДХМ : петролейный эфир : EtOAc = 5:5:2, в результате чего получали желаемую вторую партию чистого продукта (12 г) в виде твердого вещества белого цвета (всего выход: 54,5 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 5,00 – 4,78 (m, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 10,0, 5,1 Гц, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H).

[002835] Стадия 2 - 3-бром-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

[002836] К раствору 3-бромпиперидин-2,6-диона (30 г, 156,3 ммоль), (4-метоксифенил)метанола (23,3 г, 168 ммоль) и PPh_3 (40,5 г, 154,5 ммоль) в сухом ТГФ (450 мл) по каплям добавляли DEAD (26,9 г, 154,5 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение еще 1,5 часа при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь гасили с использованием H_2O (300 мл) при 0 °C, и подвергали экстракции с использованием ЭА (400 млх3). Органический слой концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование с использованием ПЭ:ЭА = 5:1 до ПЭ:ЭА = 4:1, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием ДХМ, в результате чего получали 3-бром-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (26,8 г, 55 % выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32-7,29 (d, *J* = 8,8

Гц, 2H), 6,83-6,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,96-4,83 (dd, *J* = 13,6 Гц, *J* = 38 Гц, 2H), 4,72-4,70 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H).

[002837] **5-Хлор-1-метил-N-(4-морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (Промежуточное соединение LK)**



[002838] Стадия 1 - Метил-2-метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксилат

[002839] К смеси метил-4-нитро-1H-пиразол-5-карбоксилата (30,0 г, 175 ммоль, промежуточное соединение HL) и K_2CO_3 (48,4 г, 350 ммоль) в ацетоне (600 мл) добавляли MeI (49,7 г, 350 ммоль, 21,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 30% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,01 (s, 3H).

[002840] Стадия 2 - 2-Метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[002841] К смеси метил-2-метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (10,0 г, 54,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NH_3•H_2O (27,3 г, 740 ммоль, 30 мл, 95%). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,80 г, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

[002842] Стадия 3 - 4-Амино-2-метилпиразол-3-карбоксамид

[002843] К смеси 2-метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (8,80 г, 51,7 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (6,00 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,10 г, 97% выход) в виде твердого вещества красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

[002844] Стадия 4 -1-Метилпиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-диол

[002845] К смеси 4-амино-2-метилпиразол-3-карбоксамида (11,3 г, 80,6 ммоль) в ДМФА (120 мл) добавляли CDI (26,1 г, 161 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и фильтровали, в результате чего получали твердое вещество. Твердое вещество промывали водой (1 л), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,0 г, 97% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

[002846] Стадия 5 - 5,7-Дихлор-1-метилпиразоло[4,3-d]пиримидин

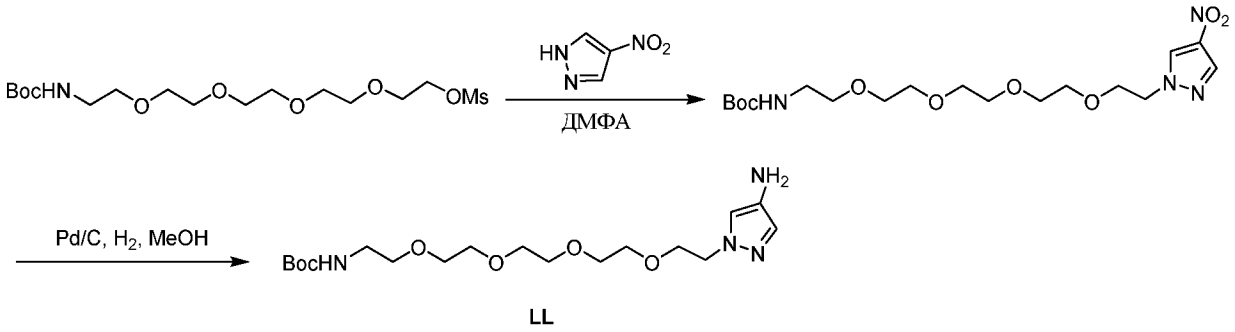
[002847] К смеси 1-метилпиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-диола (5,00 г, 30,1 ммоль) в $POCl_3$ (50,0 г, 326 ммоль, 30,3 мл) добавляли N,N-диэтиланилин (4,46 г, 29,8 ммоль, 4,78 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,70 г, 60% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 4,33 (s, 3H).

[002848] Стадия 6 - 5-Хлор-1-метил-N-(4-морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин

[002849] К раствору 5,7-дихлор-1-метилпиразоло[4,3-d]пиримидина (1,00 г, 4,93 ммоль) и 4-морфолиноциклогексанамин (1,27 г, 4,93 ммоль, 2HCl, № CAS 558442-97-0) в ACN (30 мл) добавляли Na_2CO_3 (2,09 г, 19,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли ДХМ (30 мл), и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом.

Неочищенный продукт растирали со смесью ACN/ДХМ/ПЭ = 1:0,2:10 (30 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 75% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 5,18 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 3,86 (s, 4H), 2,74 (s, 4H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 2,13 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 2H), 1,47 - 1,32 (m, 2H).

[002850] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(4-аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (Промежуточное соединение LL)**



LL

[002851] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

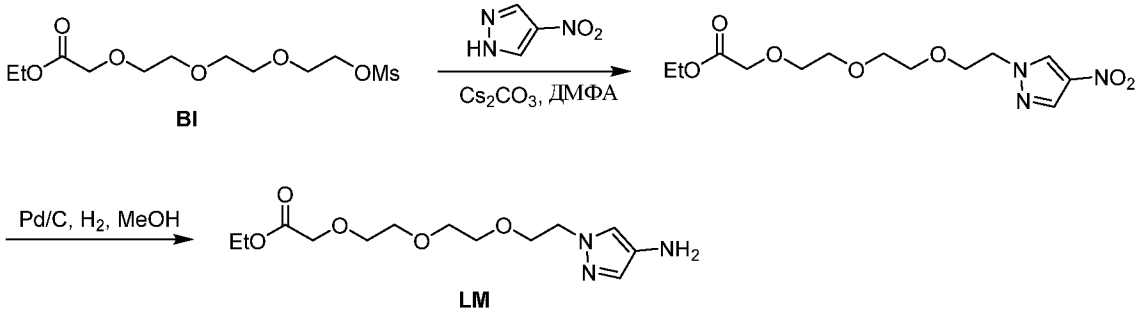
[002852] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]-этокси]этилметансульфоната (1,76 г, 4,24 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения HH) и 4-нитро-1H-пиразола (0,40 г, 3,54 ммоль, № CAS 2075-46-9) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,31 г, 7,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 3 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 78% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 455,2 $(M+Na)^+$.

[002853] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(4-аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]-этокси]этокси]этил]карбамат

[002854] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]-этокси]этокси]этил]карбамата (1,20 г, 2,77 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (800 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12

часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 89% выход) в виде масла красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,16 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,17 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,78 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 14H), 3,30 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

[002855] **1-[2-[2-[2-(4-Аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]пентан-2-он (Промежуточное соединение LM)**



[002856] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]ацетат

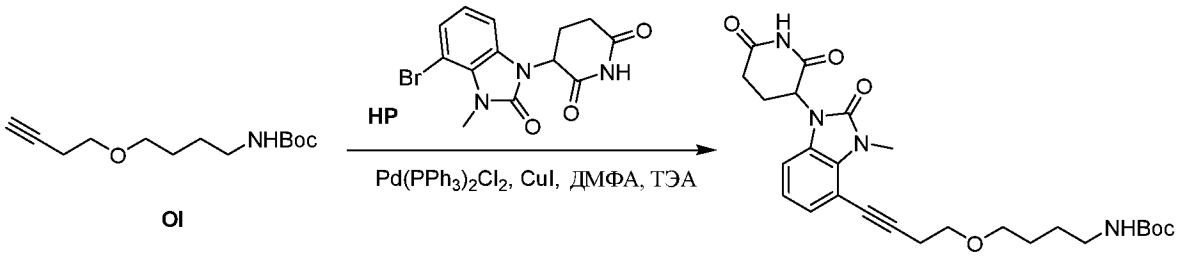
[002857] К смеси этил-2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (0,5 г, 1,59 ммоль, промежуточное соединение BI) и 4-нитро-1H-пиразола (270 мг, 2,38 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,04 г, 3,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,5 г, 1,43 ммоль, 90% выход, 95% чистота) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,35 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 4,19 - 4,04 (m, 4H), 3,82 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,62 - 3,46 (m, 8H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 332,2 $(M+H)^+$.

[002858] Стадия 2 - 1-[2-[2-[2-(4-Аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]пентан-2-он

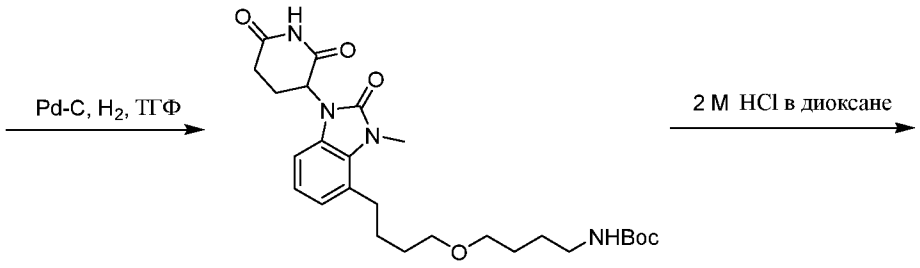
[002859] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]ацетата (0,5 г, 1,51 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd/C (0,05 г, 50 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью

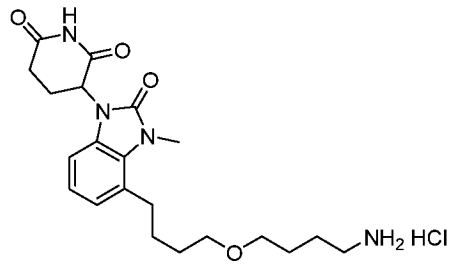
газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в H2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,34 г, 75% выход) в виде масла черно-красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,14 - 7,01 (m, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 4H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 3,72 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 2H), 3,49 (s, 4H), 1,25 - 1,17 (m, 3H).

[002860] **3-[4-[4-(4-аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение LN)**



OI





LN

[002861] Стадия 1 - *Трет*-бутил-N-[4-([4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил]окси)бутил]карбамат

[002862] К перемешиваемой смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,5 г, 4,4 ммоль, промежуточное соединение HP), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (311,3 мг, 0,44 ммоль) и CuI (84,5 мг, 0,44 ммоль) в DMA (22 мл) и ТЭА (7 мл)

добавляли *трет*-бутил-N-[4-(бут-3-ин-1-илокси)бутил]карбамат (5,4 г, 22,2 ммоль, промежуточное соединение OI) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь продували с помощью азота три раза и перемешивали в течение 16 ч при 85 °C в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с удалением ТЭА. Полученную смесь разбавляли раствором AcOH (3 мл) в ледяной воде (50 мл). Полученную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 120 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент B: ACN; градиент: 50% - 60% B в течение 20 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 57% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[4-([4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил]окси)бутил]карбамат (1,4 г, 63%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,98-2,83 (m, 3H), 2,79-2,58 (m, 4H), 2,03 (dt, J = 10,8, 5,1 Гц, 1H), 1,56-1,39 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): [(M - 1)]$^-$ = 497,15.

[002863] Стадия 2 - *Трет*-бутил-N-(4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]бутокси]бутил)карбамат

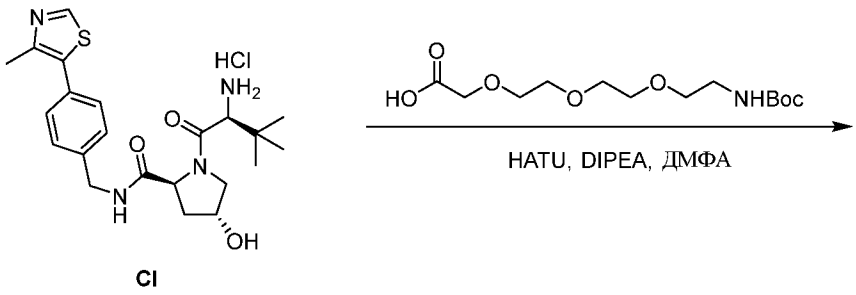
[002864] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[4-([4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]бут-3-ин-1-ил]окси)бутил]карбамата (800 мг, 1,60 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли палладий на древесном угле (80 мг, 10% масса/масса) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. После фильтрации остаток на фильтре промывали EtOAc (2 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-(4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]бутокси]бутил)карбамат (500 мг, 62%) в виде твердого вещества белого цвета: ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,96 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 6,87 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 6,77 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,40 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 5H), 2,78-2,57 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 4H), 1,53-1,37 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 503,20.

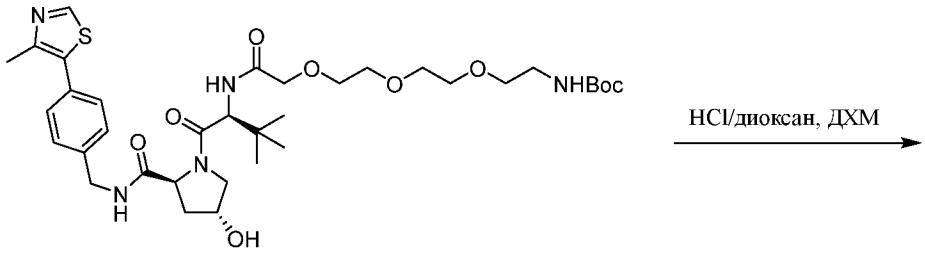
[002865] Стадия 3 - 3-[4-[4-(4-Аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

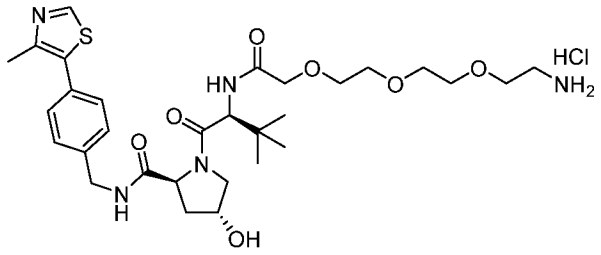
[002866] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]бутокси]бутил)карбамата (500 мг, 0,99 ммоль) в диоксане (4 мл) по каплям добавляли раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-[4-[4-(4-аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (420 мг, 96%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,88 (ушир. s, 3H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 6,2, 2,6 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,47-3,28 (m, 4H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,79-2,58 (m, 4H), 2,00 (dt, J = 11,1, 5,2 Гц, 1H), 1,69-1,50 (m, 8H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 403,25.

[002867] **(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение LO)**



CI





LO

[002868] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

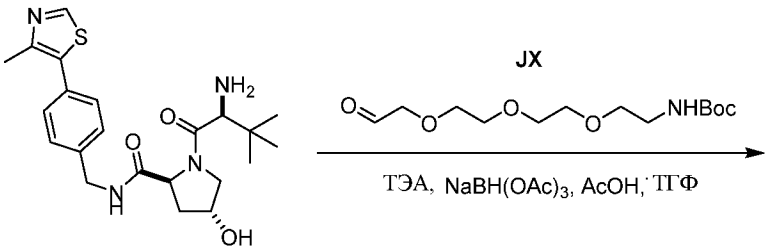
[002869] К раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (250 мг, 535 мкмоль, HCl, промежуточное соединение CI) и 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (164 мг, 535 мкмоль, № CAS 462100-06-7) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (207 мг, 1,61 ммоль) и HATU (244 мг, 642 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой 20 мл и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате

чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 77% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 720,4 $(M+H)^+$.

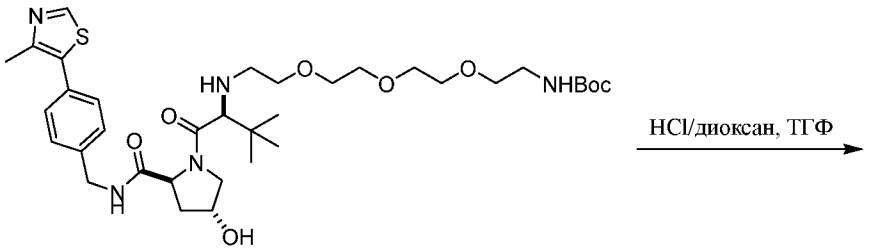
[002870] Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

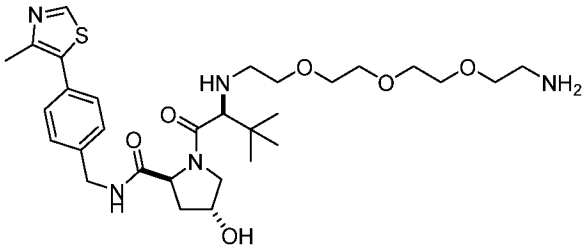
[002871] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (240 мг, 333 мкмоль) в ДХМ (12 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,21 г, 96% выход, HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 620,2 $(M+H)^+$.

[002872] **(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение LP)**



CI





LP

[002873] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

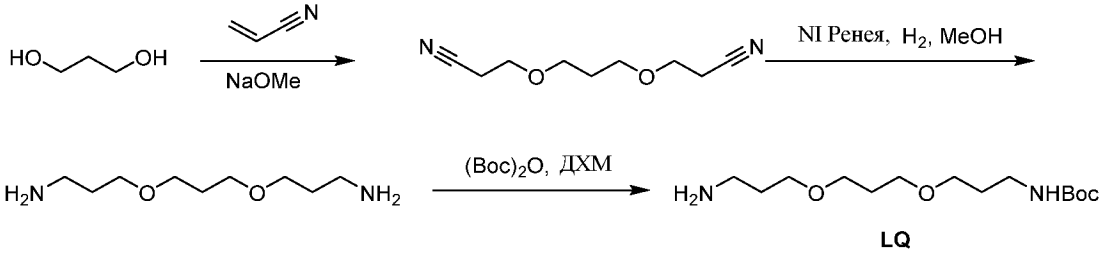
[002874] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (500 мг, 1,72 ммоль, промежуточное соединение JX), (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (801 мг, 1,72 ммоль, HCl, промежуточное соединение CI), и ТЭА (174 мг, 1,72 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли AcOH (103 мг, 1,72 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (727 мг, 3,43 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (480 мг,

38% выход) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 706,5 $(M+H)^+$.

[002875] Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[002876] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (380 мг, 538 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 12 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (325 мг, 94% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 606,4 $(M+H)^+$.

[002877] **Трет-бутил-N-[3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]пропил]карбамат (Промежуточное соединение LQ)**



LQ

[002878] Стадия 1 - 3-[3-(2-Цианоэтокси)пропокси]пропаннитрил

[002879] NaOMe (71,00 мг, 1,31 ммоль) растворяли в растворе пропан-1, 3-диола (10 г, 131 ммоль, № CAS 126-30-7). Затем к смеси добавляли проп-2-еннитрил-(27,9 г, 525 ммоль, № CAS 107-13-1). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (21,6 г, 90% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,57 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 3,50 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 2,74 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 1,79 - 1,73 (m, 2H).

[002880] Стадия 2 - 3-[3-(3-Аминопропокси)пропокси]пропан-1-амин

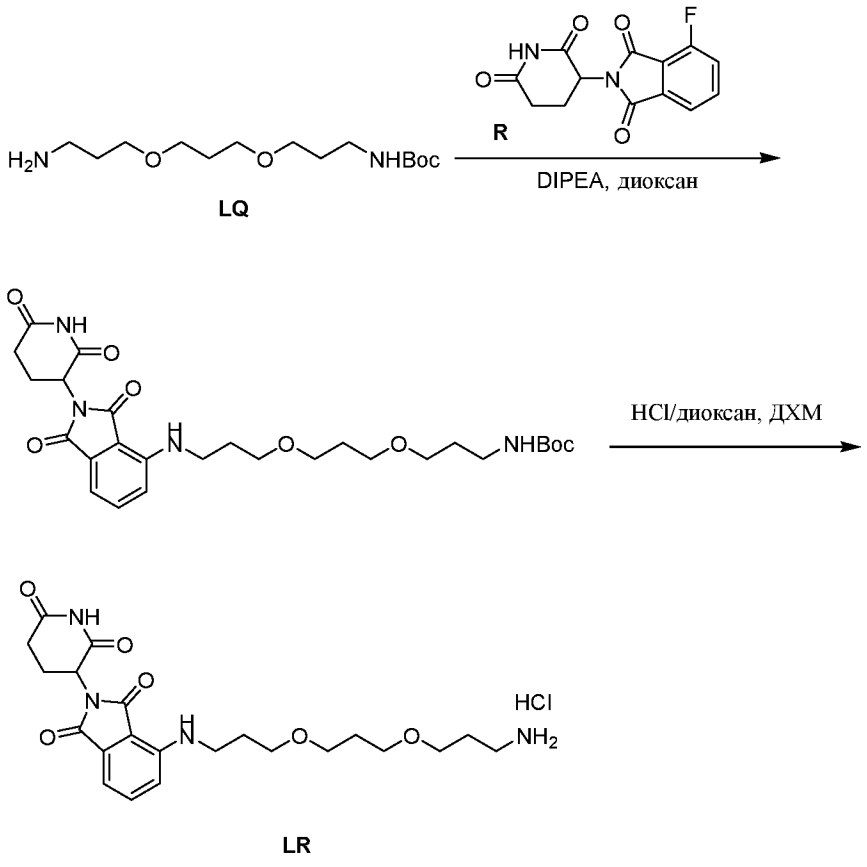
[002881] К смеси 3-[3-(2-цианоэтокси)пропокси]пропаннитрила (10 г, 54,9 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли никель Ренея (9,40 г, 109 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)).

После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,40 г, 80% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,74 - 3,30 (m, 9H), 2,79 - 2,38 (m, 4H), 1,85 - 1,56 (m, 4H), 1,91 - 1,48 (m, 1H).

[002882] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]пропил]карбамат

[002883] К раствору 3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]пропан-1-амина (4,00 г, 21,0 ммоль) в ДХМ (40 мл) по каплям добавляли $(Boc)_2O$ (5,51 г, 25,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 36% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,66 - 3,60 (m, 3H), 3,66 - 3,60 (m, 3H), 3,49 - 3,45 (m, 4H), 2,61 - 2,53 (m, 4H), 1,88 - 1,68 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

[002884] **4-[3-[3-(3-Аминопропокси)пропокси]пропиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение LR)**



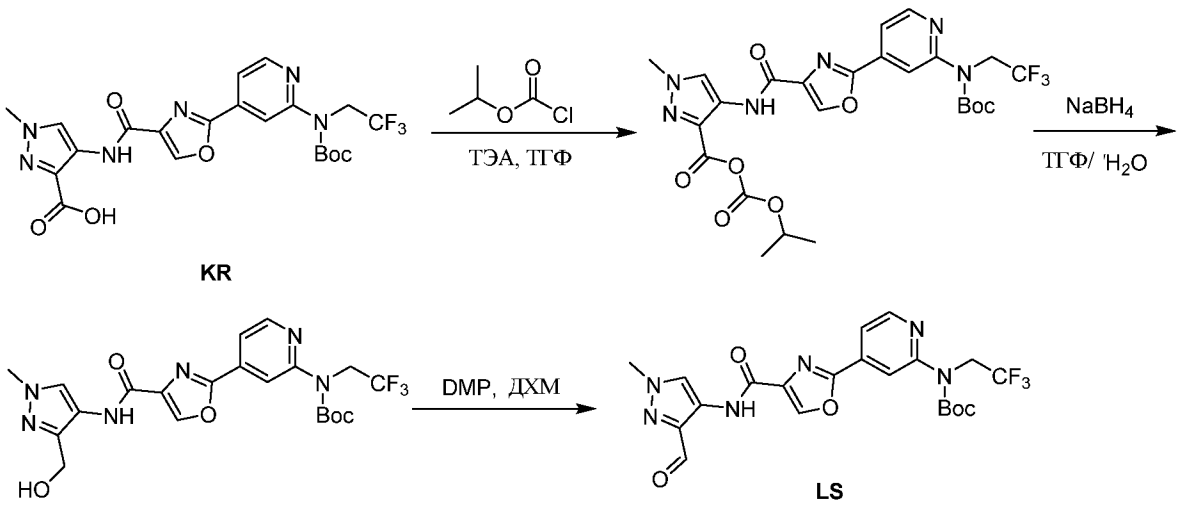
[002885] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропокси]пропокси]пропил]карбамат

[002886] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (476 мг, 1,72 ммоль, промежуточное соединение R), трет-бутил-N-[3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]пропил]карбамата (500 мг, 1,72 ммоль, промежуточное соединение LQ) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (2,23 г, 17,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (820 мг, 87% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 547,4 $(M+H)^+$.

[002887] Стадия 2 - 4-[3-[3-(3-Аминопропокси)пропокси]пропиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[002888] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропокси]пропокси]пропил]карбамата (820 мг, 1,50 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 750 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (695 мг, 96% выход, HCl) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 447,1 $(M+H)^+$.

[002889] **Трет-бутил-N-[4-[4-[(3-формил-1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение LS)**



[002890] Стадия 1 - Изопропоксикарбонил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоксилат

[002891] К раствору 4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (3 г, 5,88 ммоль, промежуточное соединение KR) в ТГФ (50 мл) добавляли ТЭА (595 мг, 5,88 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до -10 °C. К смеси добавляли изопропилхлорформиат (1,44 г, 11,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,51 г, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 597,1 $(M+H)^+$.

[002892] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(гидроксиметил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

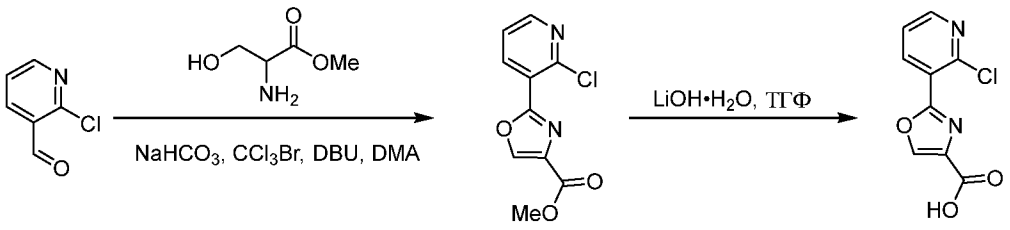
[002893] К раствору изопропоксикарбонил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоксилата (3,51 г, 4,83 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли $LiBH_4$ (315 мг, 14,5 ммоль) и H_2O (1,37 г, 76,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 х 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,92 г, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 497,1 $(M+H)^+$.

[002894] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[4-[(3-формил-1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[002895] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(гидроксиметил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (2,42 г, 4,19 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли DMP (3,56 г, 8,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенный органический слой

промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 20 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с метанолом (10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,60 г, 77% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 4,91 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 495,1 $(M+H)^+$.

[002896] **2-(2-Хлор-3-пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение LT)**



LT

[002897] Стадия 1 - Метил-2-(2-хлор-3-пиридил)оксазол-4-карбоксилат

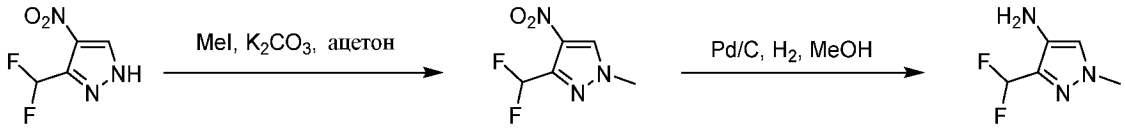
[002898] К раствору метил-2-амино-3-гидрокси-пропаноат;гидрохлорида (1,10 г, 7,06 ммоль, № CAS 2104-89-4) в DMA (20 мл) добавляли $NaHCO_3$ (1,19 г, 14,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к смеси одной порцией добавляли 2-хлорпиридин-3-карбальдегид (1 г, 7,06 ммоль, № CAS 36404-88-3). Смесь перемешивали в течение 12 часов. Затем к смеси добавляли бром(трихлор)метан (4,20 г, 21,2 ммоль) и DBU (3,23 г, 21,2 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 часов. После завершения смесь гасили водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 71% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 238,9 $(M+H)^+$.

[002899] Стадия 2 - 2-(2-Хлор-3-пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота

[002900] К раствору метил-2-(2-хлор-3-пиридил)оксазол-4-карбоксилата (1,2 г, 5,03 ммоль) в смешанном растворителе H_2O (4 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (602 мг,

25,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения pH смеси доводили до значения, равного 7, с использованием 1 н. водного раствора HCl, и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,7 г, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 225,0 $(M+H)^+$.

[002901] **3-(Дифторметил)-1-метилпиразол-4-амин (Промежуточное соединение LU)**



HS LU

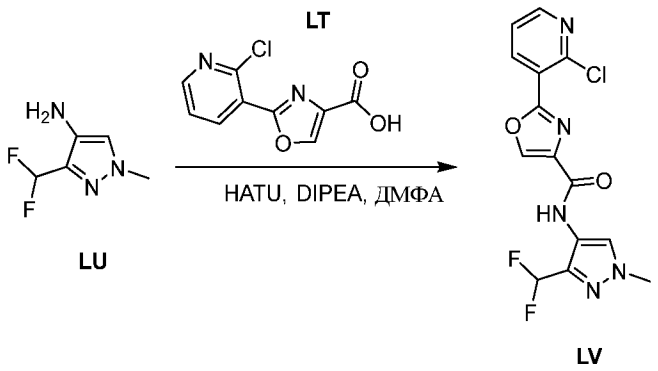
[002902] Стадия 1 - 3-Дифторметил)-1-метил-4-нитро-пиразол

[002903] Смесь 3-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразола (1 г, 6,13 ммоль, промежуточное соединение HS), K_2CO_3 (1,69 г, 12,3 ммоль) и MeI (1,74 г, 12,3 ммоль) в ацетоне (20 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,5 г, 46% выход) в виде масла желтого цвета.

[002904] Стадия 2 - 3-(Дифторметил)-1-метилпиразол-4-амин

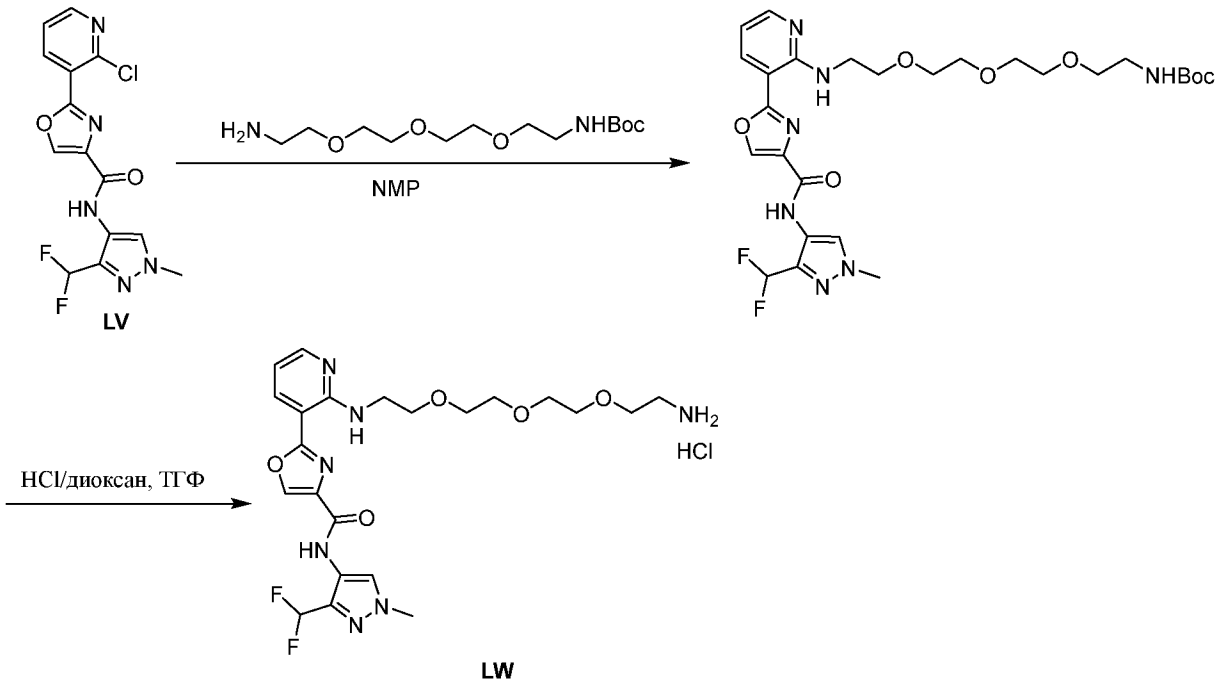
[002905] К раствору 3-(дифторметил)-1-метил-4-нитро-пиразола (200 мг, 1,13 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере H_2 атмосфера (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,2 г, неочищенное вещество) в виде масла красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89 (s, 1H), 6,76 - 6,45 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (s, 2H).

[002906] **2-(2-Хлор-3-пиридил)-N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение LV)**



[002907] Смесь 3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-амина (350 мг, 2,38 ммоль, промежуточное соединение LU), 2-(2-хлор-3-пиридил)оксазол-4-карбоновой кислоты (534 мг, 2,38 ммоль, промежуточное соединение LT), DIPEA (922 мг, 7,14 ммоль), и HATU (1,09 г, 2,85 ммоль) в ДМФА (3 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,6 г, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 354,1 $(M+H)^+$.

[002908] **2-[2-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-3-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение LW)**



[002909] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[3-[4-[[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

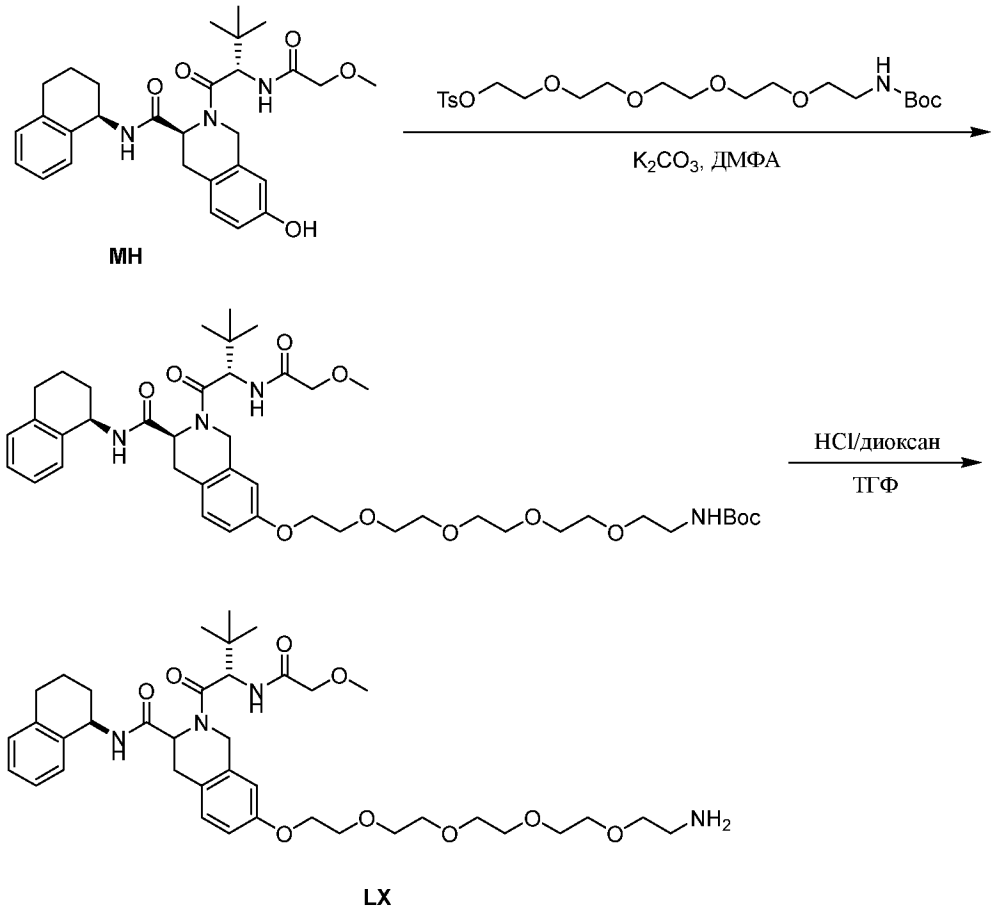
[002910] К раствору 2-(2-хлор-3-пиридил)-N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида (200 мг, 565 мкмоль, промежуточное соединение LV) в NMP (2 мл) добавляли трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамат (827 мг, 2,83 ммоль, № CAS 101187-40-0). Смесь перемешивали при 150 °C в течение 1 часа при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,2 г, 55% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 610,4 $(M+H)^+$.

[002911] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-3-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[002912] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[3-[4-[[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 328 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате

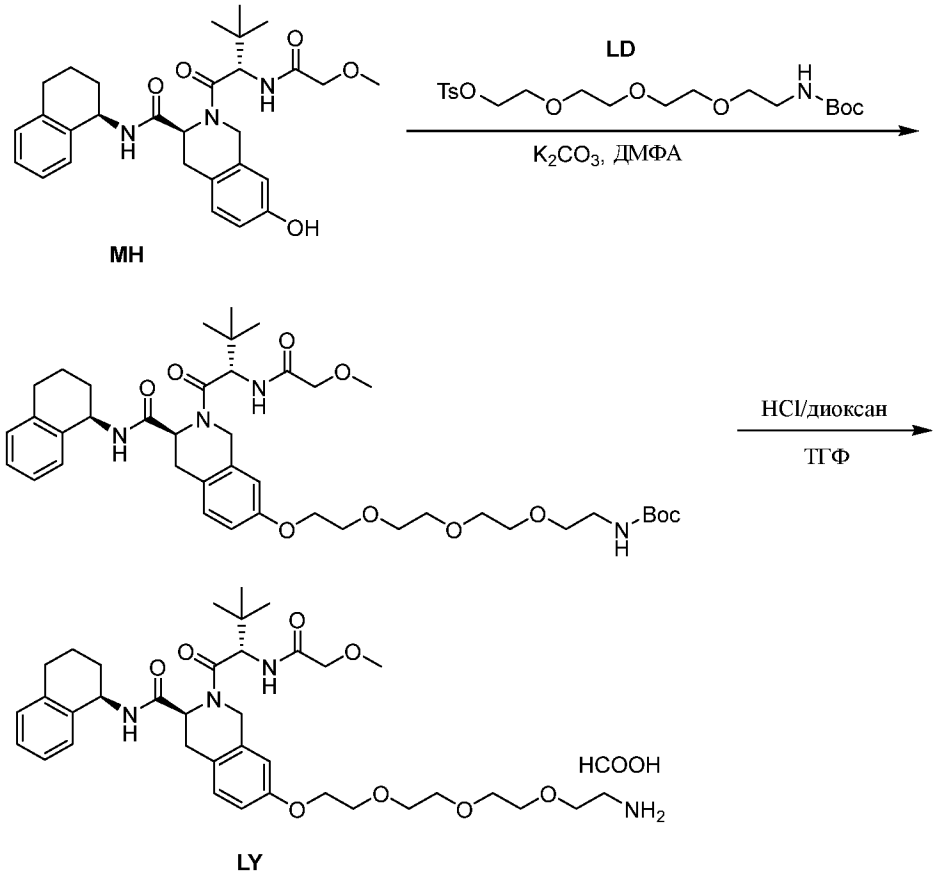
чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 93% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 510,3 $(M+H)^+$.

[002913] **7-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-2-[(2S)-2-[(2-метоксиацетил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-N-[(1R)-тетралин-1-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3 -карбоксамид (Промежуточное соединение LX)**



[002914] 7-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-2-[(2S)-2-[(2-метоксиацетил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-N-[(1R)-тетралин-1-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-карбоксамид синтезировали как описано для промежуточного соединения LY, используя 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил-4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение ON, в качестве тозилата на стадии 1 для соединения со спиртовым промежуточным соединением MH. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21-8,15 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,14-6,77 (m, 7H), 5,11-4,40 (m, 5H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,90-3,72 (m, 4H), 3,60-3,41 (m, 12H), 3,36-3,20 (m, 7H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,76-2,61 (m, 4H), 1,87-1,52 (m, 4H), 1,03-0,93 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 727,2 $(M+H)^+$

[002915] **7-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-2-[(2S)-2-[(2-метоксиацетил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-N-[(1R)-тетралин-1-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение LY)**



[002916] Стадия 1 - трет-бутил-(2-(2-(2-(2-(((S)-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамат

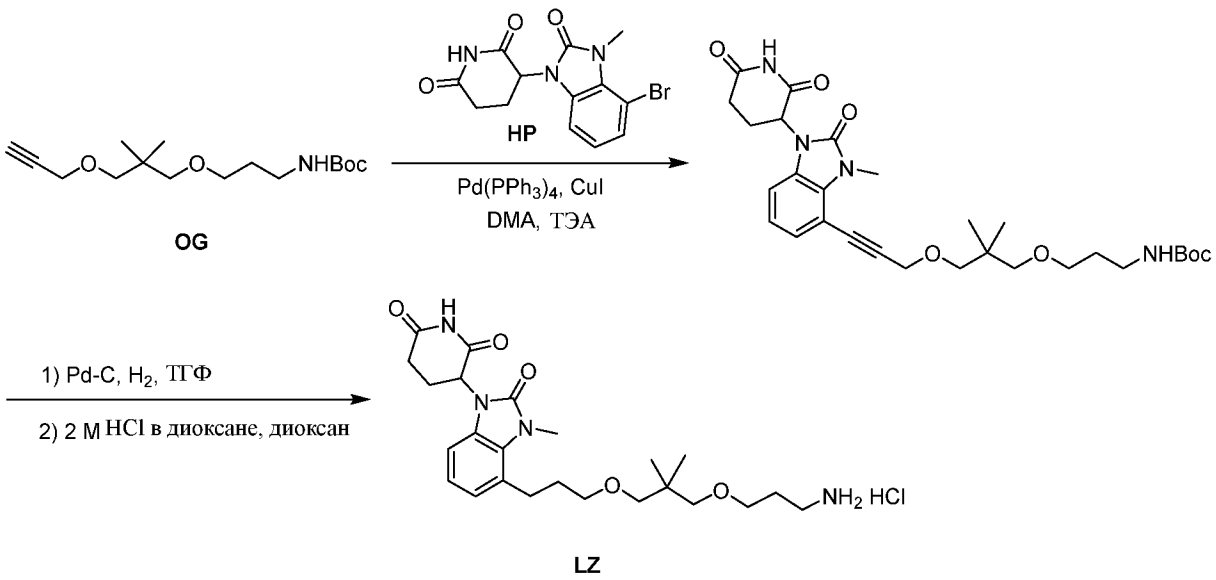
[002917] К смеси (S)-7-гидрокси-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида (1,75 г, 3,45 ммоль, промежуточное соединение MH) и 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфоната (1,7 г, 3,8 ммоль, промежуточное соединение LD) в ДМФА (25 мл) добавляли K_2CO_3 (714 мг, 5,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение в течение ночи. Раствор затем вливали в воду (150 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (20 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3),

сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир / EtOAc= 1 / 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,38 г, 51,1 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 683,2 $(M-99)^+$.

[002918] Стадия 2 - (S)-7-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид

[002919] К смеси трет-бутил-(2-(2-(2-(2-(((S)-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)окси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамата (1,38 г, 1,76 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 4 М смесь HCl/диоксан(10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение в течение ночи. Затем раствор вливали в водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и полученную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (20 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ / MeOH= 10 / 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 50 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 1H), 7,14-6,77 (m, 7H), 5,12-4,41 (m, 5H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,90-3,73 (m, 4H), 3,60-3,47 (m, 10H), 3,32-3,29 (m, 3H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 4H), 1,87-1,52 (m, 4H), 1,03-0,94 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 683,2 $(M+H)^+$.

[002920] **3-[4-[3-[3-(3-аминопропокси)-2,2-диметилпропокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение LZ)**



[002921] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)-2,2-диметилпропокси]пропил]карбамат

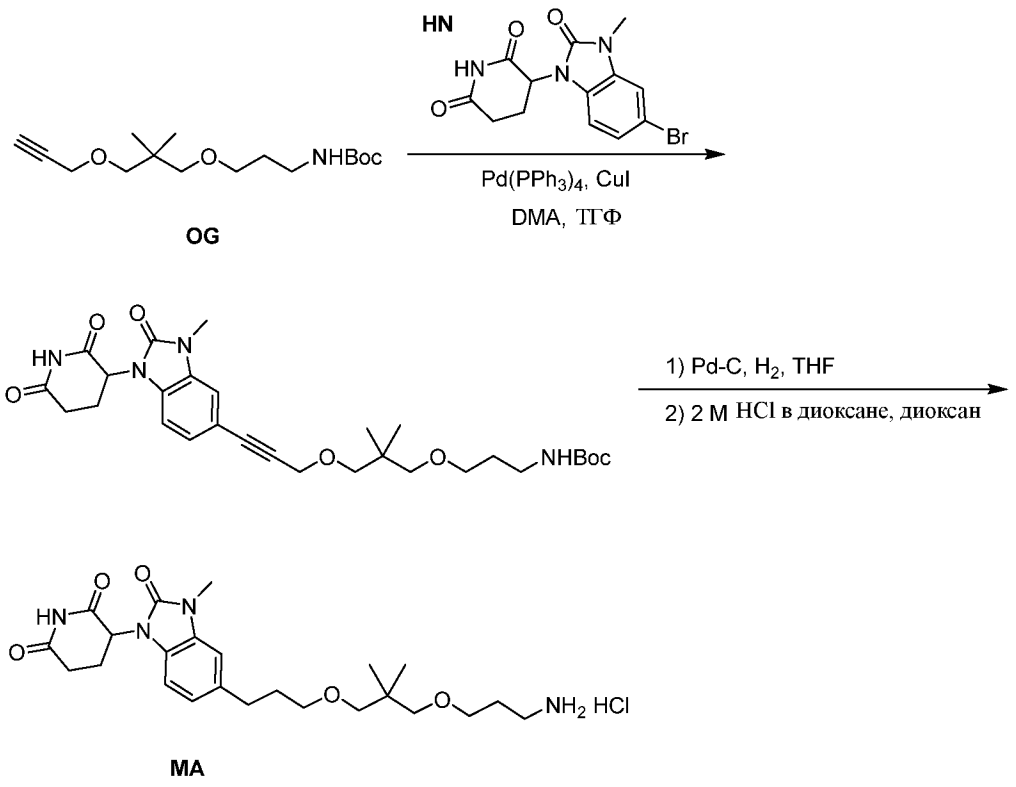
[002922] К перемешиваемому раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,45 г, 7,25 ммоль, промежуточное соединение HP) и *трет*-бутил-N-[3-[2,2-диметил-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамата (1,5 г, 4,85 ммоль, промежуточное соединение OG) в DMA (25 мл) добавляли CuI (138,0 мг, 0,72 ммоль), ТЭА (10 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (837,2 мг, 0,72 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 90 °C в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с удалением ТЭА. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 300 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент B: ACN; градиент: 48% - 68% B в течение 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 60% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)-2,2-диметилпропокси]пропил]карбамат (1,4 г, 33%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,03 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,36 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,13

(s, 2H), 2,97 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,59 (p, J = 6,5 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,88 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M - 100 + 1)]^+$ = 457,4.

[002923] Стадия 2 - 3-(4-[3-[3-(3-Аминопропокси)-2,2-диметилпропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[002924] К раствору *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)-2,2-диметилпропокси]пропил]карбамата (800 мг, 1,44 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли палладий на древесном угле (152,9 мг, 10% масса/масса) в резервуаре под давлением. Смесь продували с помощью газообразного водорода 3 раза при комнатной температуре и смесь гидрировали при комнатной температуре под давлением 1 psi (примерно 6,9 кПа) в течение 16 ч. После фильтрации остаток на фильтре концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (8 мл). К указанному остатку по каплям добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 8 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 80 г; Элюент А: Вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент В: ACN; градиент: 45% - 70% В в течение 25 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 63% В и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-(4-[3-[3-(3-аминопропокси)-2,2-диметилпропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (72,8 мг, 10%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (ушир. s, 1H), 7,48 (ушир. s, 3H), 6,99 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 12,4, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 4H), 3,20-3,08 (m, 4H), 3,06-2,93 (m, 4H), 2,89-2,66 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 4H), 0,87 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 461,35.

[002925] **3-[5-[3-[3-(3-аминопропокси)-2,2-диметилпропокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение МА)**



[002926] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)-2,2-диметилпропокси]пропил]карбамат

[002927] К перемешиваемому раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,68 г, 4,97 ммоль, промежуточное соединение HN) и *трет*-бутил-N-[3-[2,2-диметил-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамата (996,6 мг, 3,33 ммоль, промежуточное соединение OG) в DMA (15 мл) добавляли CuI (94,6 мг, 0,50 ммоль), ТЭА (10 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (574,1 мг, 0,50 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь продували с помощью газообразного азота 3 раза и полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 90 °C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 300 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент B: ACN; градиент: 48% - 68% B в течение 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 60% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-

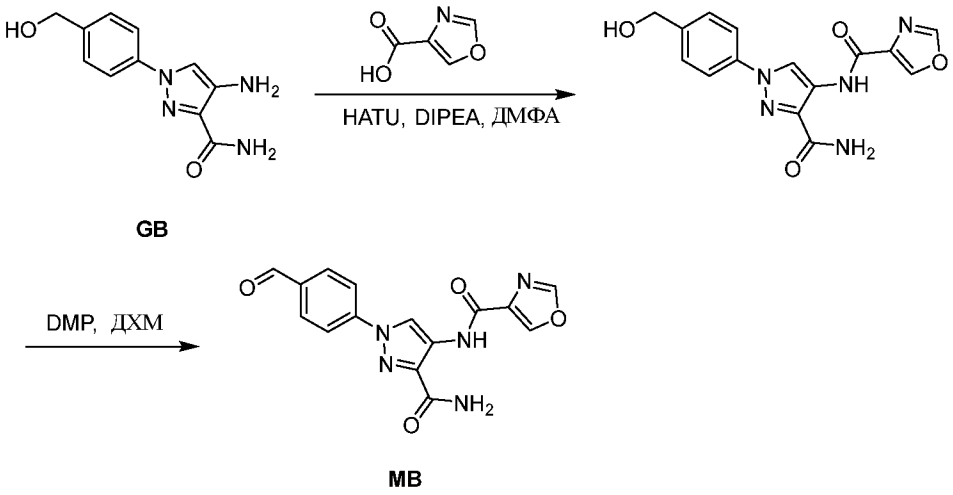
бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)-2,2-диметилпропокси]пропил]карбамат (600 мг, 22%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (ушир. s, 1H), 7,32 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,22-7,07 (m, 2H), 6,84-6,64 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,40-3,32 (m, 5H), 3,29 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,98 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,04 (ddd, J = 10,8, 6,0, 3,9 Гц, 1H), 1,61 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,88 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 557,25.

[002928] Стадия 2 - 3-(5-[3-[3-(3-Аминопропокси)-2,2-диметилпропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[002929] К раствору *трет*-бутил-N-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)-2,2-диметилпропокси]пропил]карбамата (600 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли палладий на древесном угле (114,7 мг, 10% масса/масса) в резервуаре под давлением. Смесь продували с помощью газообразного водорода 3 раза и гидрировали при комнатной температуре под давлением водорода 1 psi (примерно 6,9 кПа) в течение 16 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (5 мл). К указанному остатку по каплям добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 80 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент B: ACN; градиент: 45% - 70% B в течение 25 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 63% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-(5-[3-[3-(3-аминопропокси)-2,2-диметилпропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (58,1 мг, 10%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,21 (br, 3H), 6,96-6,76 (m, 3H), 5,28 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 5H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 4H), 2,96 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,72 (q, J = 11,8, 9,5 Гц, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,87 (q, J = 6,4, 5,6 Гц, 4H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 461,40.

[002930] **N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид**

(Промежуточное соединение MB)



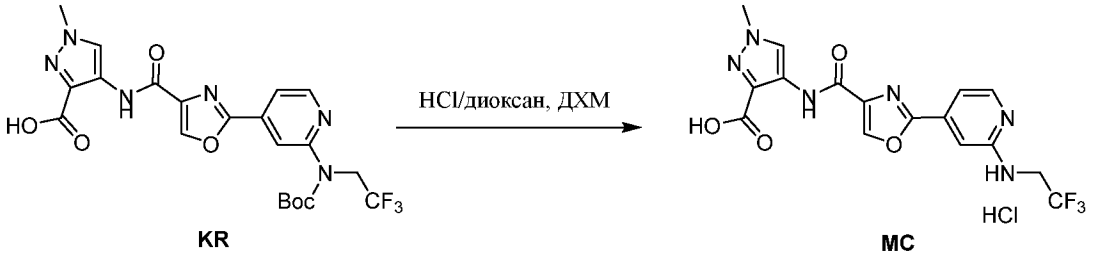
[002931] Стадия 1 - N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[002932] К раствору 4-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксамида (200 мг, 861 мкмоль, промежуточное соединение GB) и оксазол-4-карбоновой кислоты (97,3 мг, 861 мкмоль, № CAS 23012-13-7) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (333 мг, 2,58 ммоль) и HATU (392 мг, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (15 мл), смесь фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 75% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 350,2 $(M+Na)^+$.

[002933] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[002934] К раствору N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида (270 мг, 824 мкмоль) в ДХМ (30 мл) добавляли DMP (419 мг, 989 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 40% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 326,1 $(M+H)^+$.

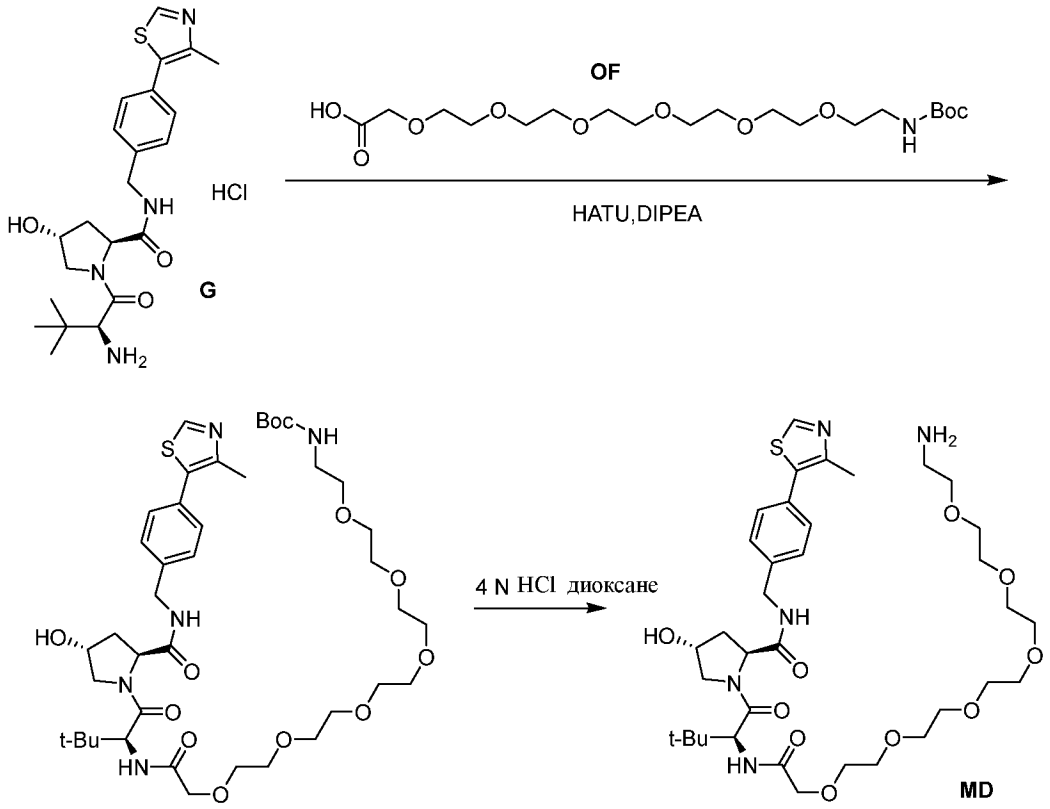
[002935] **1-Метил-4-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение MC)**



KR MC

[002936] К раствору 4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (35 мг, 68,6 мкмоль, Промежуточное соединение KR) в ДХМ (2 мл) добавляли 4,0 М смесь HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 411,5 $(M+H)^+$.

[002937] **(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение MD)**



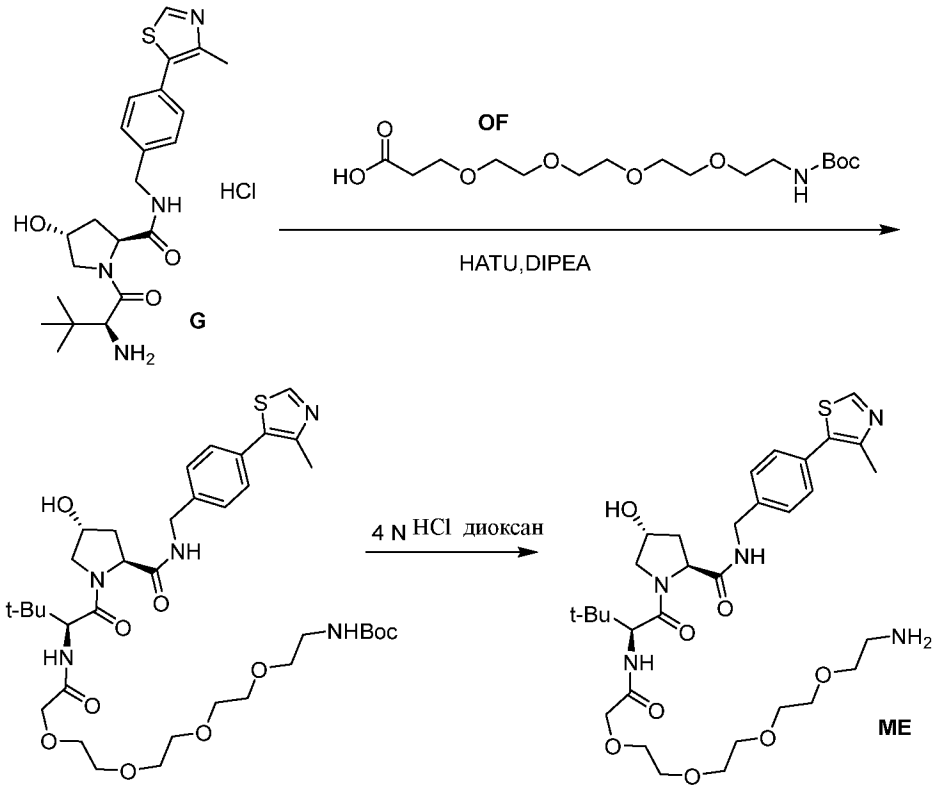
[002938] Стадия 1 - трет-бутил-((S)-22-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-23,23-диметил-20-оксо-3,6,9,12,15,18-гексаокса-21-азатетракозил)карбамат

[002939] К раствору (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (1,0 г, 2,15 ммоль, промежуточное соединение G) в ДМФА (100 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азапентакозан-25-овую кислоту (1,083 г, 2,47 ммоль, промежуточное соединение OF), HATU (939,1 мг, 2,47 ммоль), и DIPEA (693,4 мг, 5,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 0%-10%), в результате чего получали желаемое соединение (1,4 г, 76,5 %) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 852,6 $(M+H)^+$.

[002940] Стадия 2 - (2S,4R)-1-((S)-23-амино-2-(трет-бутил)-4-оксо-6,9,12,15,18,21-гексаокса-3-азатрикозан-1-оил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид

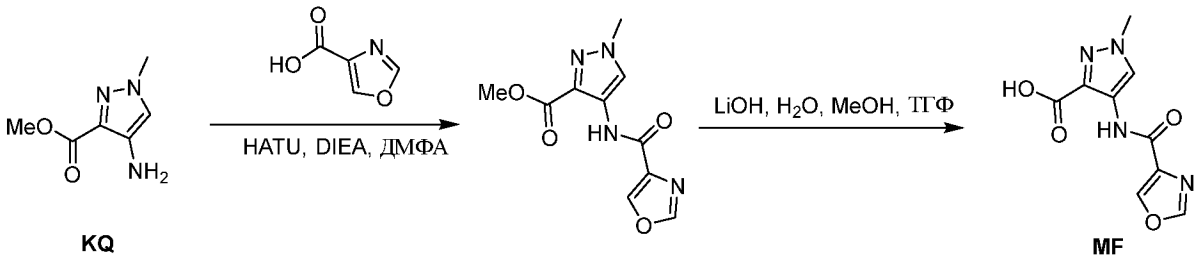
[002941] Раствор трет-бутил-((S)-22-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-23,23-диметил-20-оксо-3,6,9,12,15,18-гексаокса-21-азатетракозил)карбамата (1,4 г, 1,65 ммоль) в диоксане (4 н. HCl в диоксане, 20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (H_2O (0,1 % муравьиная кислота) /CH_3CN = 0% - 100%), в результате чего получали желаемое соединение в форме соли FA (545,1 г, 43,99 %) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 3H), 4,36 (dd, J = 15,2, 3,4 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,83 (dt, J = 11,0, 7,4 Гц, 2H), 3,74 (dd, J = 6,4, 3,8 Гц, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 20H), 3,13 (dd, J = 6,4, 3,9 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,09 (ddd, J = 13,3, 9,2, 4,4 Гц, 1H), 1,05 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 752,4 $(M+H)^+$.

[002942] **(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение ME)**



[002943] (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид синтезировали как описано для промежуточного соединения MD, используя 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-овую кислоту (Промежуточное соединение EN) в качестве кислоты, которую соединяют с промежуточным соединением G на начальной стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,61-8,58 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,79 (s, 3H), 7,51-7,38 (m, 5H), 4,58-4,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45-4,23 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,69-3,51 (m, 16H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 0,95 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 664,2 $(M+H)^+$.

[002944] **1-Метил-4-(оксазол-4-карбониламино)пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение MF)**



KQ MF

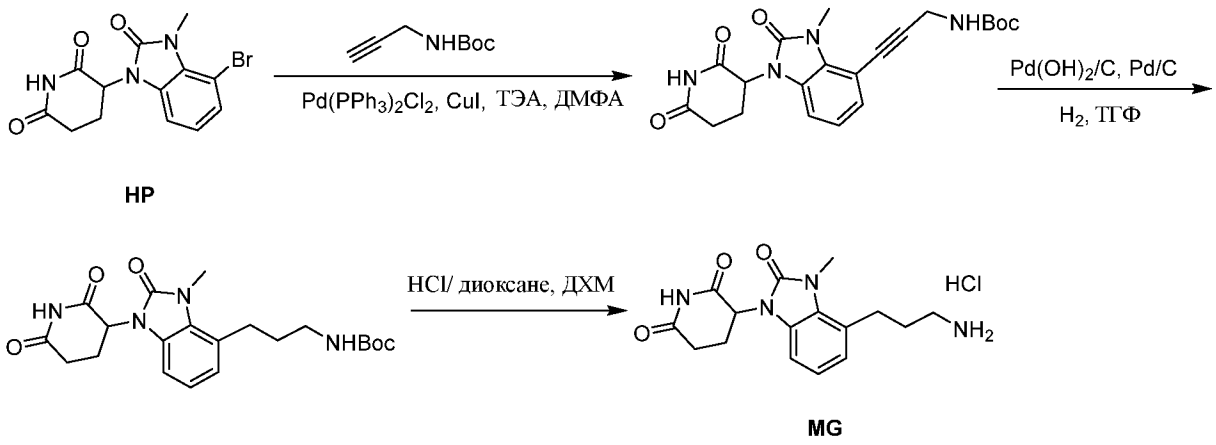
[002945] Стадия 1 - Метил-1-метил-4-(оксазол-4-карбониламино)пиразол-3-карбоксилат

[002946] К раствору метил-4-амино-1-метилпиразол-3-карбоксилата (100 мг, 645 мкмоль, промежуточное соединение KQ) и оксазол-4-карбоновой кислоты (72,9 мг, 645 мкмоль, № CAS 23012-13-7) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (333 мг, 2,58 ммоль) и HATU (294 мг, 773 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (30 мл), фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 251,2 $(M+H)^+$.

[002947] Стадия 2 - 1-Метил-4-(оксазол-4-карбониламино)пиразол-3-карбоновая кислота

[002948] К раствору метил-1-метил-4-(оксазол-4-карбониламино)пиразол-3-карбоксилата (100 мг, 400 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (2 мл), MeOH (1 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли LiOH (47,9 мг, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. водного раствора HCl до значения pH, равного 4-6, затем перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50 мг, 53% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 237,1 $(M+H)^+$.

[002949] **3-[4-(3-Аминопропил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение мг)**



HP **MG**

[002950] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]карбамат

[002951] К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (150 мг, 444 мкмоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-N-проп-2-инилкарбамата (172 мг, 1,11 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли ТЭА (808 мг, 7,98 ммоль), CuI (25,3 мг, 133 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (93,4 мг, 133 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь вливали в воду (10 мл). Водную фазу затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 25 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (96 мг, 52% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 357,2 (M-55)$^+$.

[002952] Стадия 2- Трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]карбамата

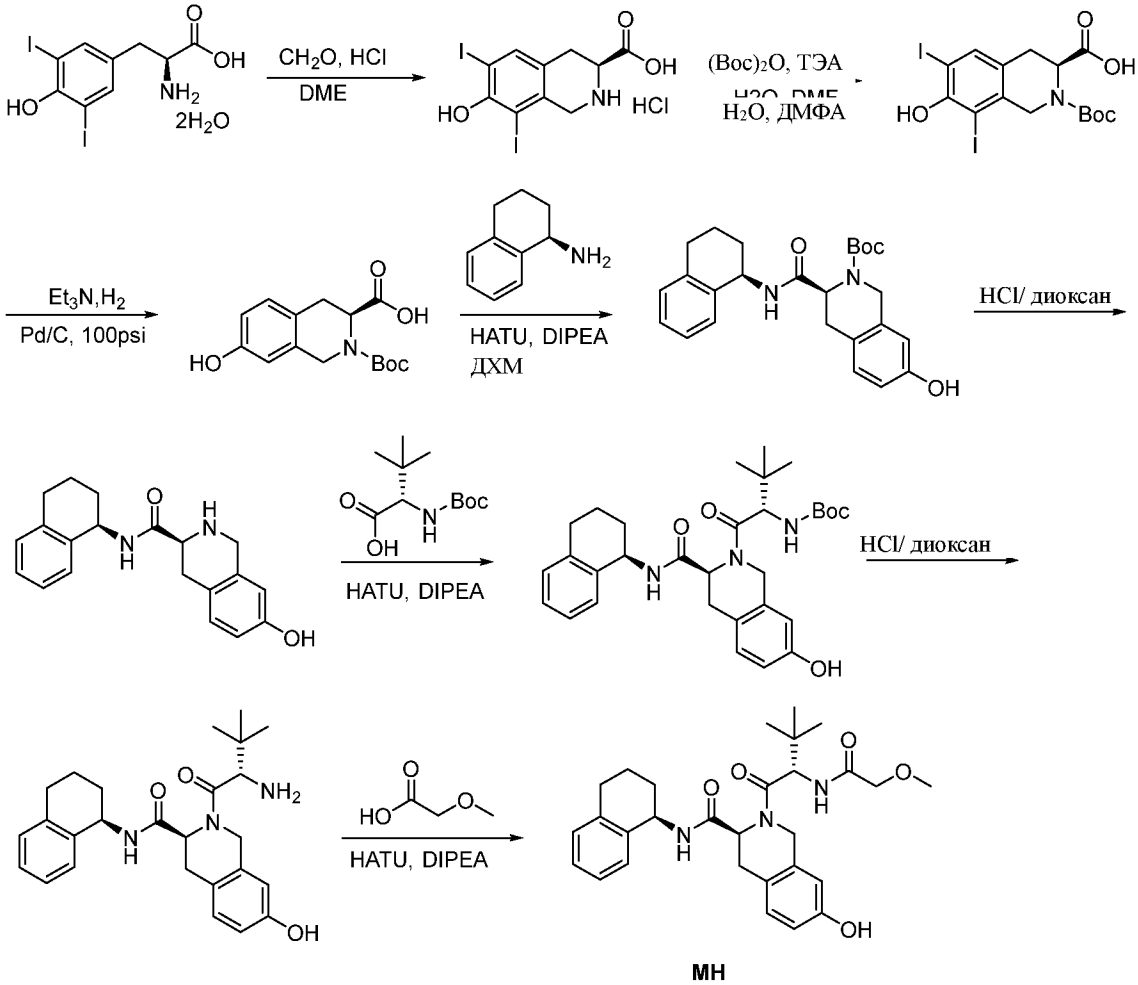
[002953] К раствору трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]карбамата (112 мг, 272 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (543 мкмоль, 20 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (543 мкмоль, 20 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали (15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H_2. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (112 мг, 91% выход)

в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 439,3 $(M + Na)^+$.

[002954] Стадия 3 - 3-[4-(3-Аминопропил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[002955] К раствору трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]карбамата (112 мг, 269 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 134 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанного в заголовке соединения (92 мг, 97% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 217,2 $(M+Na)^+$.

[002956] **(S)-7-гидрокси-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение МН)**



МН

[002957] Стадия 1 - (S)-7-гидрокси-6,8-дииод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид

[002958] К концентрированному HCl (780 мл) добавляли (S)-2-амино-3-(4-гидрокси-3,5-дииодфенил)пропановую кислоту (65 г, 150 ммоль, № CAS 18835-59-1), CH_2O (37 % в H_2O) и DME (65 мл). Смесь медленно нагревали до 72 °C и затем перемешивали в течение ночи. К смеси добавляли еще 20 мл CH_2O (37 % в H_2O), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч при 72 °C. Смесь охлаждали до 0 °C и фильтровали. Остаток на фильтре промывали DME (50 мл), в результате чего получали (S)-7-гидрокси-6,8-дииод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлоридную соль (32 г, 72 % выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,34-4,30 (dd, J = 4,8 Гц, J = 11,2 Гц, 1H), 4,14-4,00 (dd, J = 16,4 Гц, J = 40 Гц, 2H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 482,5 $(M+H)^+$.

[002959] Стадия 2 - (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-6,8-дииод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота

[002960] Смесь (S)-7-гидрокси-6,8-дииод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида (20 г, 41,6 ммоль0, $(Boc)_2O$ (13,6 г, 62,4 ммоль), ТЭА (16,8 г, 166 ммоль), H_2O (40 мл) и ДМФА (300 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли H_2O (200 мл), и раствор промывали с использованием ЭА (200 мл). pH водного слоя доводили с использованием 1 н. HCl до значения < 7, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и очищали на колонке, в результате чего получали (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-6,8-дииод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту (15,5 г, 68 % выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,21-4,17 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 3,05-3,04 (d, J = 4 Гц, 2H), 1,47-1,40 (d, J = 24,4 Гц, 9H).

[002961] Стадия 3: (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота

[002962] Смесь (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-6,8-дииод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (7 г, 12,8 ммоль), Pd/C (10 масс. %, 1,4 г), ТЭА (2,9 г, 28,3 ммоль) и MeOH (100 мл) перемешивали в течение в течение ночи при комнатной

температуре в атмосфере N_2. Смесь фильтровали с удалением Pd/C, концентрировали досуха, затем H_2O (100 мл) добавляли и смесь промывали с использованием ЭА (100 мл). РН водного слоя доводили с использованием 1 н. HCl до значения < 7, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту (3 г, 80 % выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 6,97 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,58-6,52 (m, 2H), 4,83-4,25 (m, 3H), 3,01-2,96 (m, 2H), 1,45-1,39 (d, J = 26,4 Гц, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 294,4 $(M+H)^+$.

[002963] Стадия 4 - (S)-трет-бутил7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

[002964] К смеси (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (32 г, 109 ммоль) и (R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-амина (19,3 г, 131 ммоль, № CAS 23357-46-2) в ДМФА (150 мл) добавляли HATU (54 г, 142 ммоль) и DIPEA (42 г, 328 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор затем вливали в воду (1500 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир / EtOAc= 4 / 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,2 г, 86,9 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 423,1 $(M+H)^+$

[002965] Стадия 5 - (S)-7-гидрокси-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин -3-карбоксамида гидрохлорид

[002966] К смеси (S)-трет-бутил7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (44 г, 104 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (300 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который перекристаллизовывали с использованием ЭА, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (33,3 г, 82,0 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 323,1 $(M+H)^+$.

[002967] Стадия 6 - трет-бутил-((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат

[002968] К смеси (S)-7-гидрокси-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамидгидрохлорида (33,3 г, 92,8 ммоль) и (S)-2-((трет-бутокси карбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (22,5, 97,4 ммоль, № CAS 62963-35-9) в ДМФА (400 мл) добавляли HATU (42,3 г, 111,3 ммоль) и DIPEA (48 г, 371 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор затем вливали в воду (2500 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир / EtOAc= 2 / 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (21,5 г, 43,9 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 536,2 $(M+H)^+$.

[002969] Стадия 7 - (S)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-7-гидрокси-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида гидрохлорид

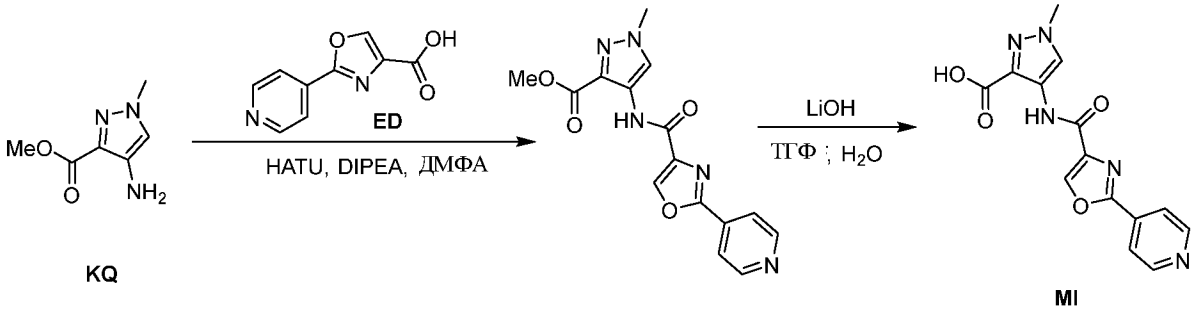
[002970] К смеси трет-бутил-((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (21,5 г, 40 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (200 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор затем вливали в водный раствор $NaHCO_3$ (1000 мл) и полученную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в форме соли HCl (17 г, 97 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 436,1 $(M+H)^+$.

[002971] Стадия 8 - (S)-7-гидрокси-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид

[002972] К смеси (S)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-7-гидрокси-N-((R)-1,2,3,4-

тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида гидрохлорида (14,4 г, 33 ммоль) и 2-метоксиуксусной кислоты (2,97 г, 131 ммоль) в ДМФА (120 мл) добавляли HATU (15 г, 39,6 ммоль) и DIPEA (6,4 г, 49,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор затем вливали в воду (1500 мл) и полученную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир / EtOAc= 1 / 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (14 г, 83,8 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 508,2 $(M+H)^+$.

[002973] **<u>1-метил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение MI)</u>**



[002974] <u>Стадия 1 - Метил-1-метил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-3-карбоксилат</u>

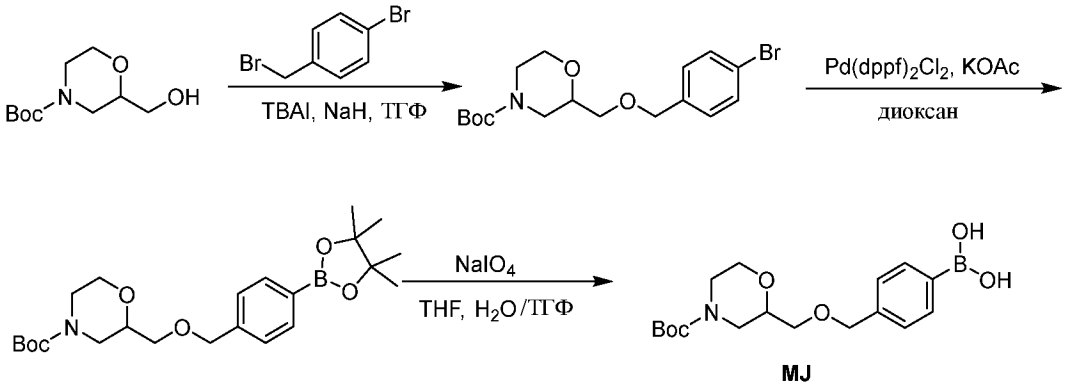
[002975] Смесь метил-4-амино-1-метилпиразол-3-карбоксилата (500 мг, 3,22 ммоль, промежуточное соединение KQ), 2-(4-пиридил)оксазол-4-карбоновой кислоты (612 мг, 3,22 ммоль, промежуточное соединение ED), HATU (1,47 г, 3,87 ммоль), и DIPEA (1,25 г, 9,67 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили водой (50 мл), фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 328,2 $(M+H)^+$.

[002976] <u>Стадия 2 -1-метил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-3-карбоновая кислота</u>

[002977] К раствору метил-1-метил-4-[[2-(4-пиридил)оксазол-4-

карбонил]амино]пиразол-3-карбоксилата (900 мг, 2,75 ммоль) в H_2O (4 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли LiOH (32 мг, 13,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения pH смеси доводили до значения, равного 6, с использованием 1 н. водного раствора HCl, фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 69% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 314,1 $(M+H)^+$.

[002978] **[4-[(4-Трет-бутоксикарбонилморфолин-2-ил)метоксиметил]фенил]бороновая кислота (Промежуточное соединение MJ)**



MJ

[002979] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[(4-бромфенил)метоксиметил]морфолин-4-карбоксилат

[002980] К смеси 1-бром-4-(бромметил)бензола (10,3 г, 41,4 ммоль, № CAS 3433-80-5), трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (4,50 г, 20,7 ммоль, № CAS 135065-69-9), TBAI (0,80 г, 2,07 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли NaH (1,70 г, 41,4 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь вливали в раствор насыщенного бикарбоната натрия (60 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 80 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 80 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом при 45°C. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,80 г, 61% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Гц, 3H), 3,64 - 3,43 (m, 4H), 2,94 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

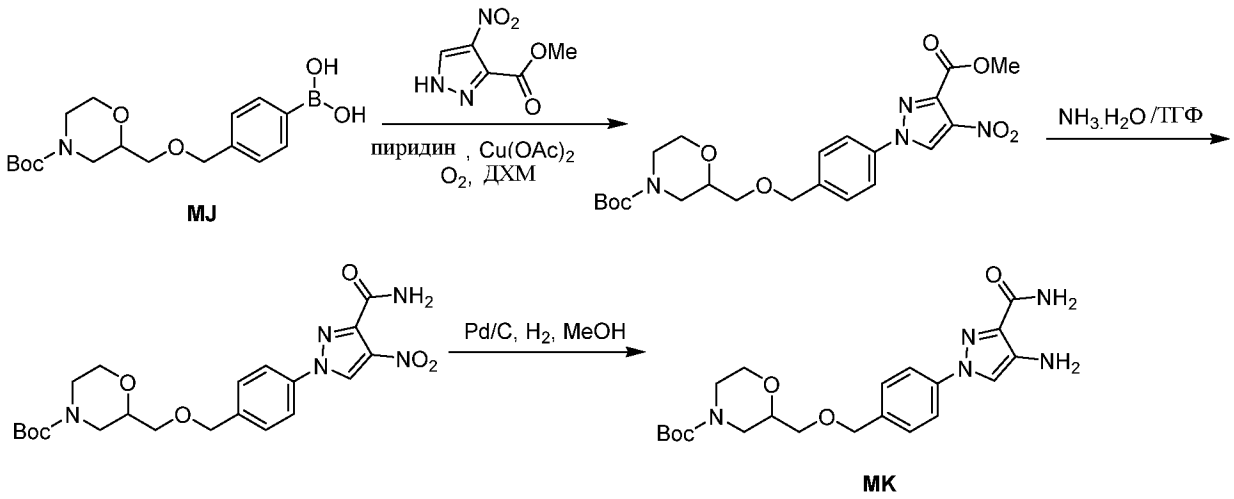
[002981] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метоксиметил] морфолин-4-карбоксилат

[002982] К смеси трет-бутил-2-[(4-бромфенил)метоксиметил]морфолин-4-карбоксилата (460 мг, 11,9 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (363 мг, 14,3 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (972 мг, 1,19 ммоль) и KOAc (234 мг, 23,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (480 мг, 93% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 3H), 3,52 - 3,36 (m, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,66 (t, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,27 (s, 12H).

[002983] Стадия 3 -[4-[(4-Трет-бутоксикарбонилморфолин-2-ил)метоксиметил]фенил]бороновая кислота

[002984] К смеси трет-бутил-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метоксиметил]морфолин-4-карбоксилата (4,80 г, 11,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) и H_2O (8 мл) добавляли $NaIO_4$ (7,10 г, 33,3 ммоль). После этого к реакционной смеси добавляли 4M HCl (7,4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 38% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,53 - 3,37 (m, 7H), 1,41 (s, 9H).

[002985] **Трет-бутил-2-[[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]морфолин-4-карбоксилат (Промежуточное соединение MK)**



[002986] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[[4-(3-метоксикарбонил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил] морфолин-4-карбоксилат

[002987] К смеси метил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (0,80 г, 4,70 ммоль, № CAS 170487-38-4), [4-[(4-трет-бутоксикарбонилморфолин-2-ил)метоксиметил]фенил]бороновой кислоты (1,50 г, 4,27 ммоль, промежуточное соединение MJ) в ДХМ (20 мл) добавляли пиридин (1,35 г, 17,1 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (1,16 г, 6,41 ммоль) в атмосфере кислорода и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 54% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,60 - 4,57 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,70 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

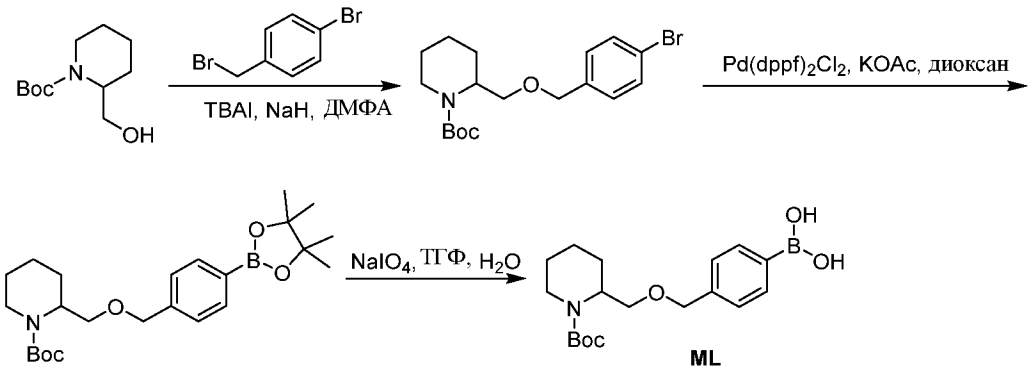
[002988] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[[4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]морфолин-4-карбоксилат

[002989] В плотно закрытую пробирку добавляли раствор трет-бутил-2-[[4-(3-метоксикарбонил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]морфолин-4-карбоксилата (1,10 г, 2,31 ммоль), $NH_3.H_2O$ (971 мг, 6,93 ммоль, 25% раствор) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (840 мг, 79% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 484,1 $(M+Na)^+$.

[002990] Стадия 3 - Трет-бутил-2-[[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]морфолин-4-карбоксилат

[002991] К смеси трет-бутил-2-[[4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]морфолин-4-карбоксилата (300 мг, 650 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 1,30 ммоль) в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,2 часа. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (275 мг, 98% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 454,1 $(M+Na)^+$.

[002992] **[4-[(1-Трет-бутоксикарбонил-2-пиперидил)метоксиметил]фенил]бороновая кислота (Промежуточное соединение ML)**



[002993] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[(4-бромфенил)метоксиметил]морфолин-4-карбоксилат

[002994] К смеси 1-бром-4-(бромметил)бензола (1,15 г, 4,60 ммоль, № CAS 3433-80-5), трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (0,50 г, 2,30 ммоль, № CAS 157634-00-9) и TBAI (85,0 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (184 мг, 4,60 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Смесь вливали в раствор насыщенного бикарбоната натрия (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом при 45 °C. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (554 мг, 62%

выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,96 - 3,63 (m, 3H), 3,41 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 4H), 2,94 - 2,59 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

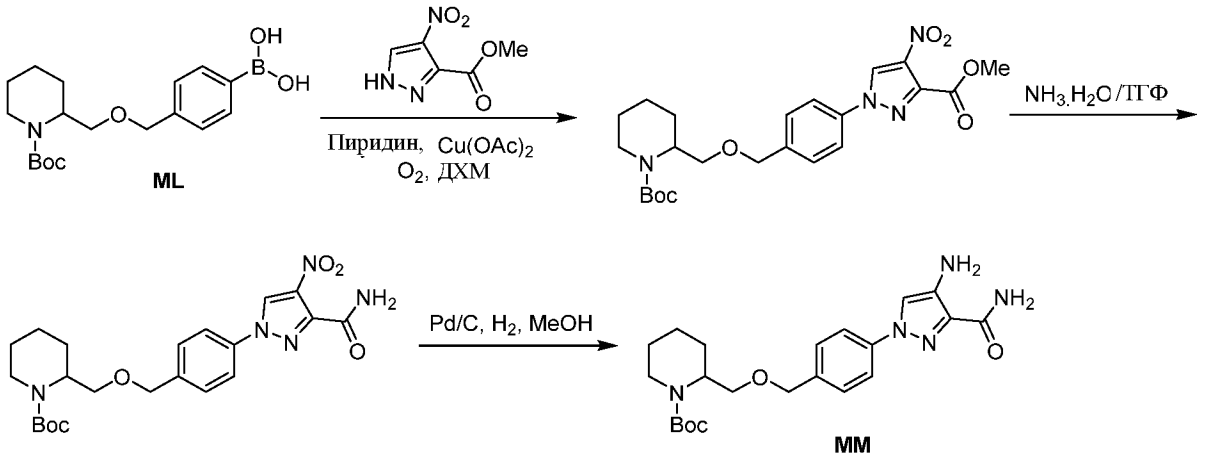
[002995] Стадия 2 - Трет-бутил2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[002996] К смеси трет-бутил-2-[(4-бромфенил)метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 13,0 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,30 г, 13,0 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли диоксан (50 мл) и KOAc (2,55 г, 26,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1,06 г, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,20 г, 57% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 4,65 - 4,53 (m, 3H), 3,99 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 1H), 2,85 - 2,65 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,37 (s, 12H).

[002997] Стадия 3 -[4-[(1-Трет-бутоксикарбонил-2-пиперидил)метоксиметил]фенил]бороновая кислота

[002998] К смеси трет-бутил-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (3,20 г, 7,42 ммоль) в ТГФ (60 мл) и H_2O (12 мл) добавляли $NaIO_4$ (4,76 г, 22,2 ммоль, 1,2 мл). Затем к смеси добавляли HCl (3 М, 4,95 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (3 X 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 58% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (s, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,58 - 4,44 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,59 - 1,41 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,32 - 1,21 (m, 1H).

[002999] **Трет-бутил-2-[[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение MM)**



[003000] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[[4-(3-метоксикарбонил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[003001] К смеси [4-[(1-трет-бутоксикарбонил-2-пиперидил)метоксиметил]фенил]бороновой кислоты (1,50 г, 4,30 ммоль, промежуточное соединение МЛ), и метил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (0,70 г, 4,08 ммоль, № CAS 170487-38-4) в ДХМ (20 мл) добавляли пиридин (1,36 г, 17,2 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (1,17 г, 6,44 ммоль) в атмосфере кислорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 73% выход)) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 4,64 - 4,51 (m, 2H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 1,61 - 1,42 (m, 6H), 1,38 (s, 9H).

[003002] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[[4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

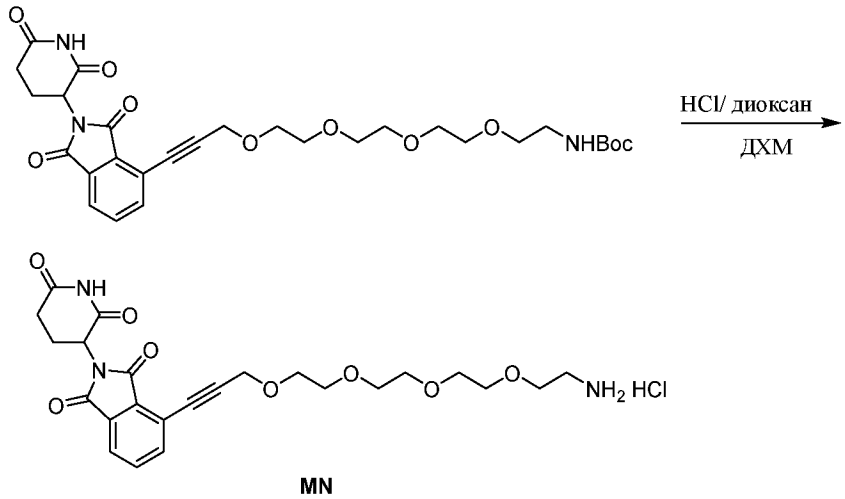
[003003] В плотно закрытую пробирку добавляли смесь трет-бутил-2-[[4-(3-метоксикарбонил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 3,16 ммоль) в MeOH (10 мл). Затем добавляли $NH_3.H_2O$ (1,33 г, 9,48 ммоль, 1,46 мл) и смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (850 мг, 58% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 482,2 $(M+Na)^+$.

[003004] Стадия 3 - Трет-бутил-2-[[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[003005] К смеси трет-бутил-2-[[4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 653 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (120 мг, 652,89 мкмоль) в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,3 часа. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (265 мг, 94% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 452,1 $(M+Na)^+$.

[003006] **4-[3-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]проп-1-инил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение MN)**

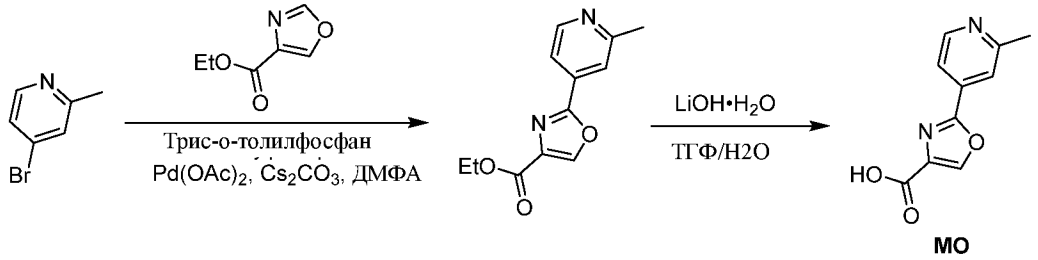


MN

[003007] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (300 мг, 510 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения HA) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (245 мг, 91% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 488,3 $(M+H)^+$.

[003008] **2-(2-Метил-4-пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное**

соединение MO)



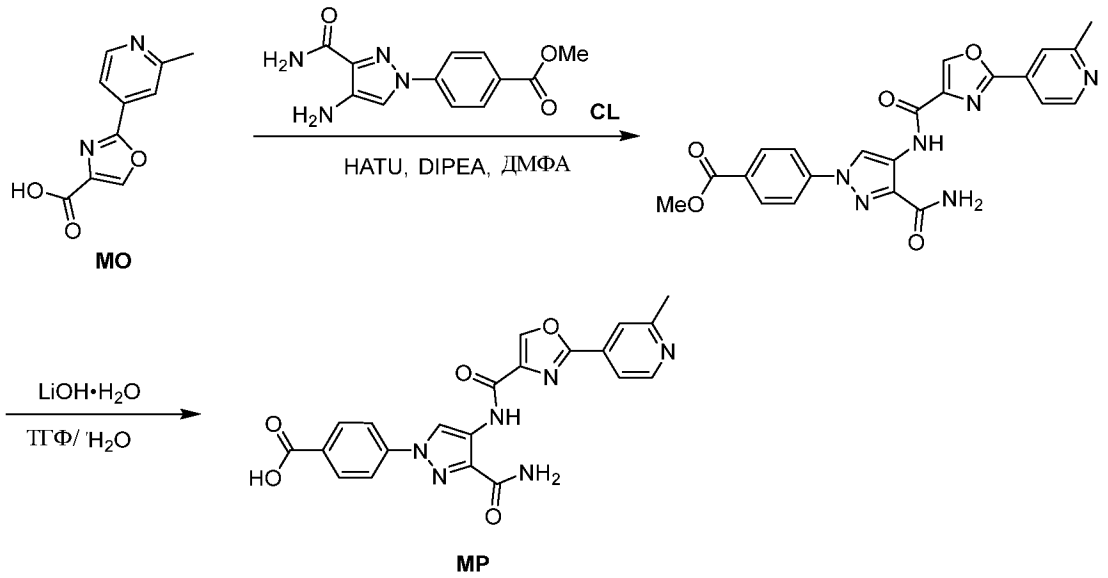
[003009] Стадия 1 - Этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксилат

[003010] К раствору 4-бром-2-метилпиридина (1,50 г, 8,72 ммоль, от № CAS 22282-99-1) и этилоксазол-4-карбоксилат (1,23 г, 8,72 ммоль, № CAS 170487-38-4) в ДМФА (40 мл) добавляли трис-о-толилфосфан (531 мг, 1,74 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (196 мг, 872 мкмоль) и Cs_2CO_3 (5,68 г, 17,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 44% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 - 8,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 233,1 $(M+H)^+$.

[003011] Стадия 2 - 2-(2-Метил-4-пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота

[003012] К раствору этил-2-(2-метил-4-пиридил)оксазол-4-карбоксилата (1,10 г, 4,74 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (795 мг, 19,0 ммоль) в H_2O (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре растворяли в воде (20 мл). Раствор подкисляли до pH = 4 и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (2 X 5 мл) и сушили под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 52% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

[003013] **4-[3-Карбамоил-4-[[2-(2-метил-4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение MP)**



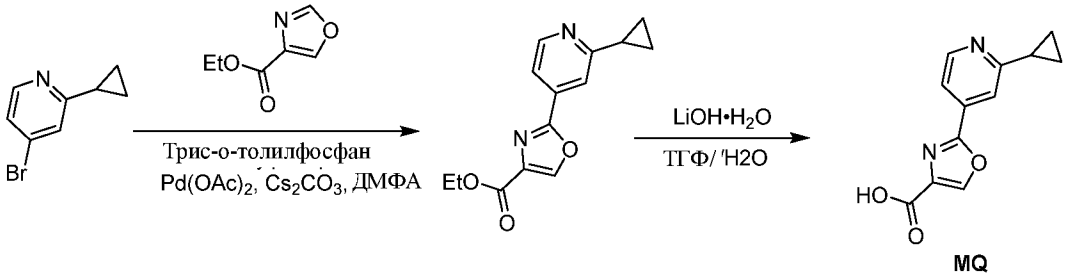
[003014] Стадия 1 - Метил4-[3-карбамоил-4-[[2-(2-метил-4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоат

[003015] К раствору 2-(2-метил-4-пиридил)оксазол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 831,11 мкмоль, HCl, промежуточное соединение MO) и метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоата (173 мг, 665 мкмоль, промежуточное соединение CL) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (322 мг, 2,49 ммоль) и HATU (379 мг, 997 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (3 X 3 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 53% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 447,3 $(M+H)^+$.

[003016] Стадия 2 - 4-[3-Карбамоил-4-[[2-(2-метил-4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойная кислота

[003017] К раствору метил-4-[3-карбамоил-4-[[2-(2-метил-4-пиридил)оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензоата (150 мг, 336 мкмоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (4 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (42,3 мг, 1,01 ммоль) в H_2O (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь вливали в HCl (1 н., 2 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 433,2 $(M+H)^+$.

[003018] **2-(2-Циклопропил-4-пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение MQ)**



MQ

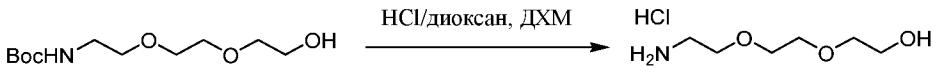
[003019] Стадия 1 - Этил-2-(2-циклопропил-4-пиридил)оксазол-4-карбоксилат

[003020] К раствору 4-бром-2-циклопропил-пиридина (512 мг, 2,59 ммоль, № CAS 1086381-28-3) и этилоксазол-4-карбоксилата (365 мг, 2,59 ммоль, № CAS 170487-38-4) в ДМФА (5 мл) добавляли трис-о-толилфосфан (157 мг, 517 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (58,0 мг, 259 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,68 г, 5,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (100 мл), вливали в насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 10/1 до 5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 55% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12 - 1,02 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 259,1 $(M+H)^+$.

[003021] Стадия 2 - 2-(2-Циклопропил-4-пиридил)оксазол-4-карбоновая кислота

[003022] К раствору этил-2-(2-циклопропил-4-пиридил)оксазол-4-карбоксилата (370 мг, 1,43 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор $LiOH•H_2O$ (150 мг, 3,57 ммоль) в H_2O (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили 4 мл HCl (1 н.) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 231,1 $(M+H)^+$.

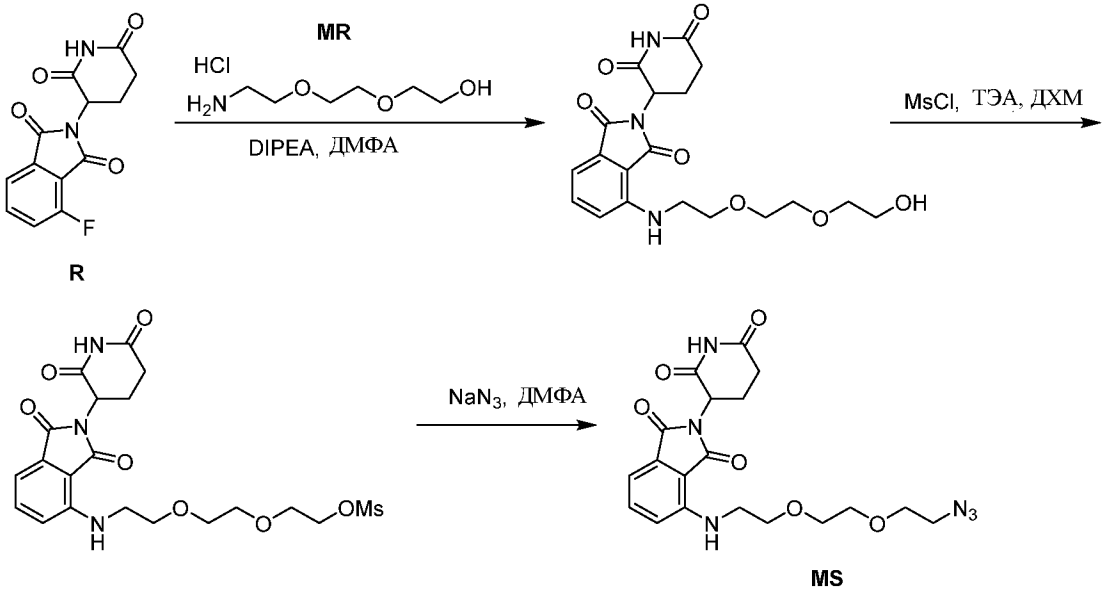
[003023] **2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этанол (Промежуточное соединение MR)**



MR

[003024] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (1,60 г, 6,42 ммоль, от № CAS 139115-92-7) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1,60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,19 г, 100% выход) в виде бесцветного масла.

[003025] **4-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение MS)**



R **MS**

[003026] Стадия 1 -2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион

[003027] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (1,50 г, 5,43 ммоль, промежуточное соединение R) и 2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этанола (1,01 г, 5,43 ммоль, HCl, промежуточное соединение MR) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (2,81 г, 21,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические

слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 1/1 до 0/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 27% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 406,2 $(M+H)^+$.

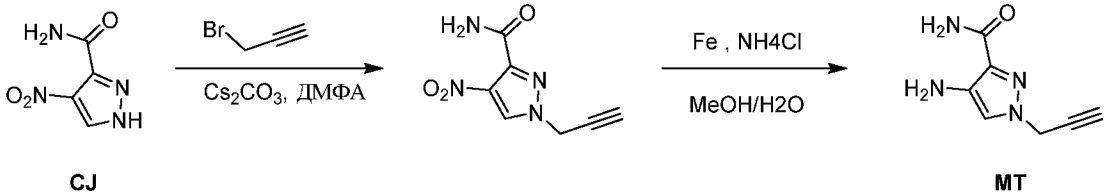
[003028] Стадия 2 - 2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этилметансульфонат

[003029] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 247 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (49,9 мг, 493 мкмоль) и MsCl (37,0 мг, 323 мкмоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 484,2 $(M+H)^+$.

[003030] Стадия 3 - 4-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003031] К раствору 2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилметансульфоната (60,0 мг, 124 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NaN_3 (16,1 мг, 248 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 453,2 $(M+Na)^+$.

[003032] **4-Амино-1-проп-2-инил-пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение MT)**



CJ **MT**

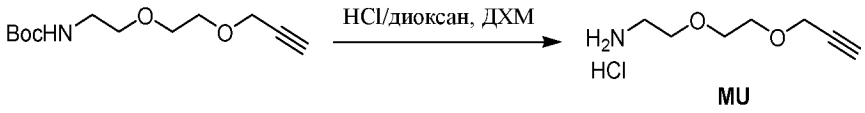
[003033] Стадия 1 - 4-Нитро-1-(проп-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид

[003034] К раствору 4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксамида (2,00 г, 12,8 ммоль, промежуточное соединение CJ) и 3-бромпроп-1-ина (3,05 г, 25,6 ммоль, 2,21 мл) в ДМФА (30 мл) добавляли K_2CO_3 (3,54 г, 25,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (50 мл) и фильтровали, затем фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 1/1 до 0/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 52% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,90 (s, 1Н), 8,07 (s, 1Н), 7,82 (s, 1Н), 5,14 (d, J = 2,4 Гц, 2Н), 3,67 (t, J = 2,4 Гц, 1Н), 2,73 (s, 1Н).

[003035] Стадия 2 - 4-Амино-1-проп-2-инил-пиразол-3-карбоксамид

[003036] К раствору 4-нитро-1-проп-2-инил-пиразол-3-карбоксамида (1,20 г, 6,18 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли раствор NH_4Cl (1,65 г, 30,9 ммоль) в H_2O (10 мл) и Fe (1,73 г, 30,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь разбавляли ДХМ (400 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем промывали солевым раствором (2 X 50 мл). Органический слой сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 79% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

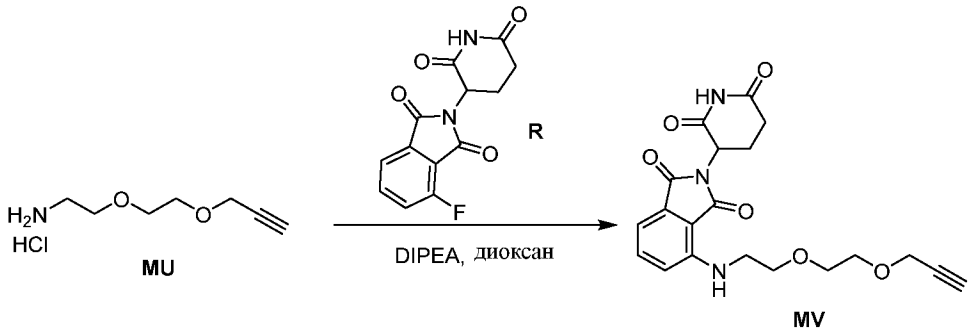
[003037] **2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этанамин (Промежуточное соединение MU)**



MU

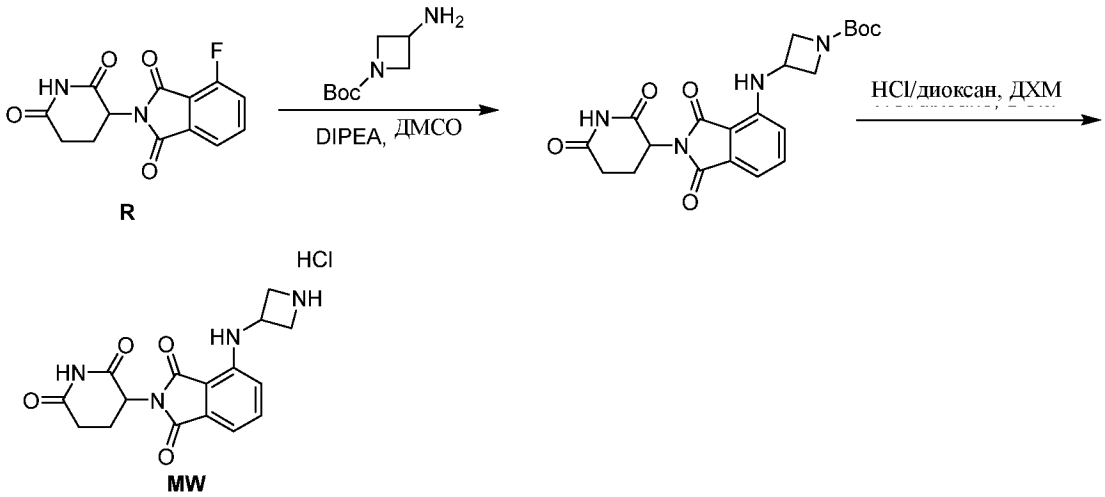
[003038] К смеси трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (2,50 г, 10,3 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5,14 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 97% выход, HCl) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (s, 2Н), 4,14 (d, J = 2,4 Гц, 2Н), 3,62 (t, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,59 - 3,54 (m, 4Н), 3,45 (t, J = 2,4 Гц, 1Н), 2,91 (s, 2Н).

[003039] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этиламино]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение MV)**



[003040] К смеси 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанамина (1,80 г, 10,0 ммоль, HCl, промежуточное соединение MU) в диоксане (30 мл) и к смеси добавляли DIPEA (3,88 г, 30,0 ммоль, 5,24 мл), и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (2,77 г, 10,0 ммоль, промежуточное соединение R). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 27% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,49 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,21 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 6H), 3,49 (q, J = 5,6 Гц, 2H), 2,90 - 2,73 (m, 3H), 2,46 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H).

[003041] **4-(Азетидин-3-иламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение MW)**



R

MW

[003042] Стадия 1 - Трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат

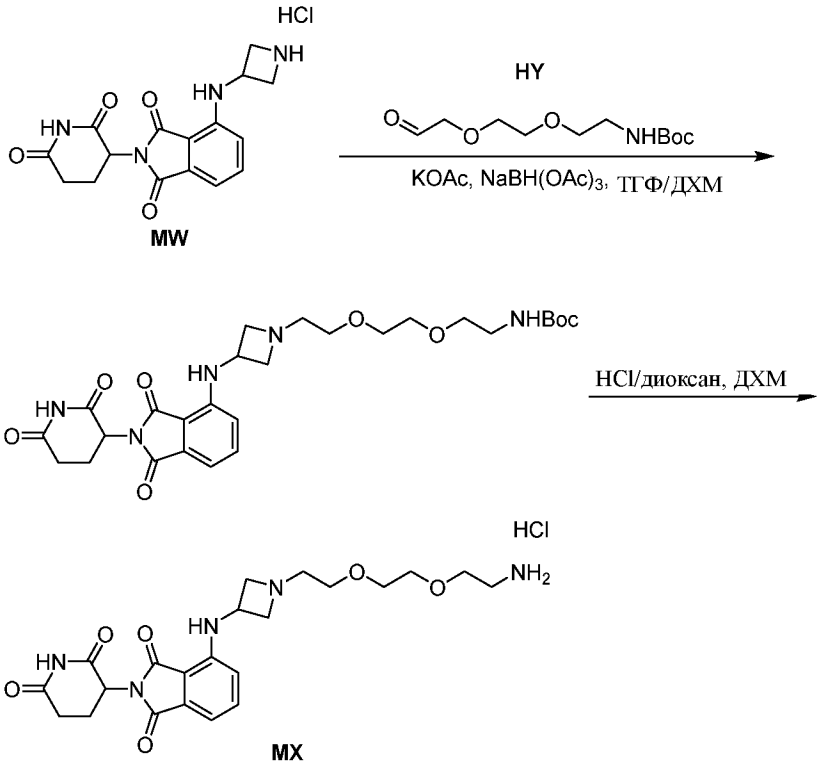
[003043] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,81 ммоль, промежуточное соединение R) и трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (374 мг, 2,17 ммоль, № CAS 193269-78-2) в ДМСО (20 мл) добавляли DIPEA (702 мг, 5,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 15 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и подкисляли до pH = 5. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 44% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,08 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,19 - 4,23 (m, 2H), 3,80 - 3,84 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

[003044] Стадия 2 - 4-(Азетидин-3-иламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003045] К раствору трет-бутил-3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]азетидин-1-карбоксилата (430 мг, 1,00 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5,12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (430 мг, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 329,0 $(M+H)^+$.

[003046] **4-[[1-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]азетидин-3-ил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение MX)**



[003047] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]азетидин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

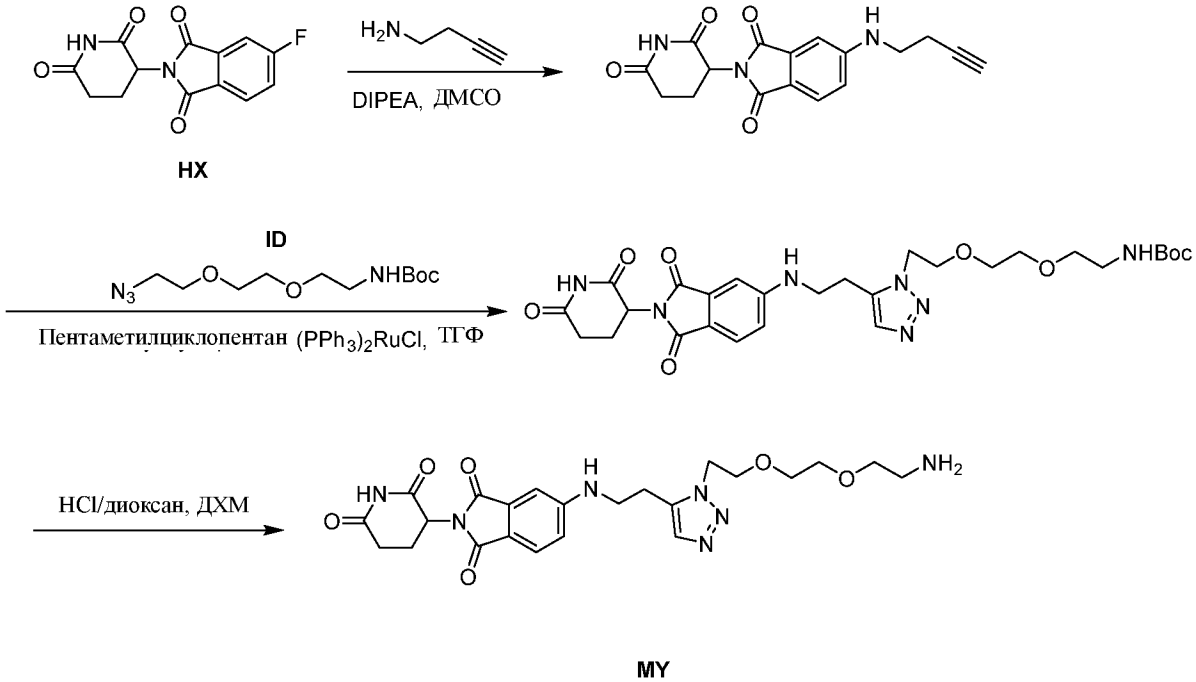
[003048] К раствору 4-(азетидин-3-иламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 685 мкмоль, промежуточное соединение MW) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамата (220 мг, 891 мкмоль, промежуточное соединение HY) в ДХМ (10 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли KOAc (135 мг, 1,37 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (218 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (2 мл), и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (в условиях подкисления: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 66% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,76 - 6,74

(m, 1H), 6,61 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J*=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 10H), 3,06 (q, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,00 - 2,96 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 560,1 $(M+H)^+$.

[003049] Стадия 2 - 4-[[1-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]азетидин-3-ил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003050] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]азетидин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (270 мг, 483 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 121 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (239 мг, 100% выход, соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 460,3 $(M+H)^+$.

[003051] **5-[2-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение MY)**



[003052] Стадия 1 - 5-(Бут-3-иниламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003053] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (650 мг, 2,35 ммоль, промежуточное соединение HX), бут-3-ин-1-амина (373 мг, HCl, № CAS 14044-

63-4) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (3,04 г, 23,5 ммоль) и перемешивали при 130 °C в течение 1 часа. После завершения смесь вливали в воду (20 мл). Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (386 мг, 50% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 326,0 $(M+H)^+$.

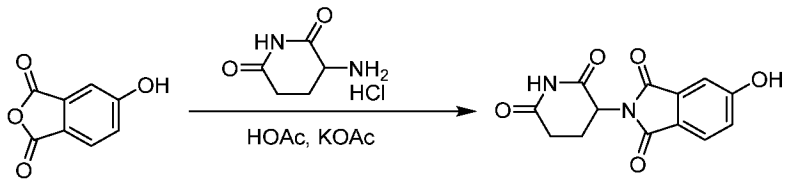
[003054] Стадия 2 - Трет-бутилN-[2-[2-[2-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

[003055] К смеси 5-(бут-3-иниламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 0,615 ммоль), трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамата (506 мг, 1,84 ммоль, промежуточное соединение ID) в ТГФ (5 мл) добавляли хлоррутений(1+); 1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен; трифенилфосфан (24,4 мг, 0,030 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг, 54% выход) в виде масла коричневого цвета; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 600,2 $(M+H)^+$.

[003056] Стадия 3 - 5-[2-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003057] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (210 мг, 350 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 87,5 мкл) и перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (185 мг, 98% выход, HCl) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 500,2 $(M+H)^+$.

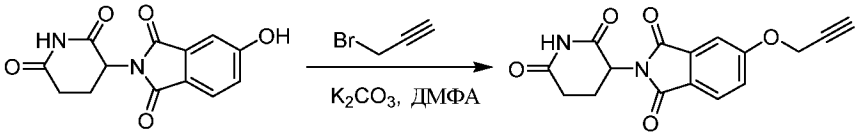
[003058] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидрокси-изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение MZ)**



MZ

[003059] К раствору 5-гидроксиизобензофуран-1,3-диона (1,00 г, 6,09 ммоль, № CAS 27550-59-0) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,05 г, 6,40 ммоль, HCl) в HOAc (20 мл) добавляли KOAc (1,79 г, 18,3 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 6 часов. После завершения смесь вливали в ледяную воду (100 мл), и получали твердое вещество, которое затем фильтровали. Остаток промывали H_2O (3 X 50 мл), сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 83% выход) в виде твердого вещества светло-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 - 10,90 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,39 - 6,87 (m, 2H), 5,09 (dd, J =5,4, 12,8 Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H).

[003060] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-проп-2-инокси-изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединениеа NA)**

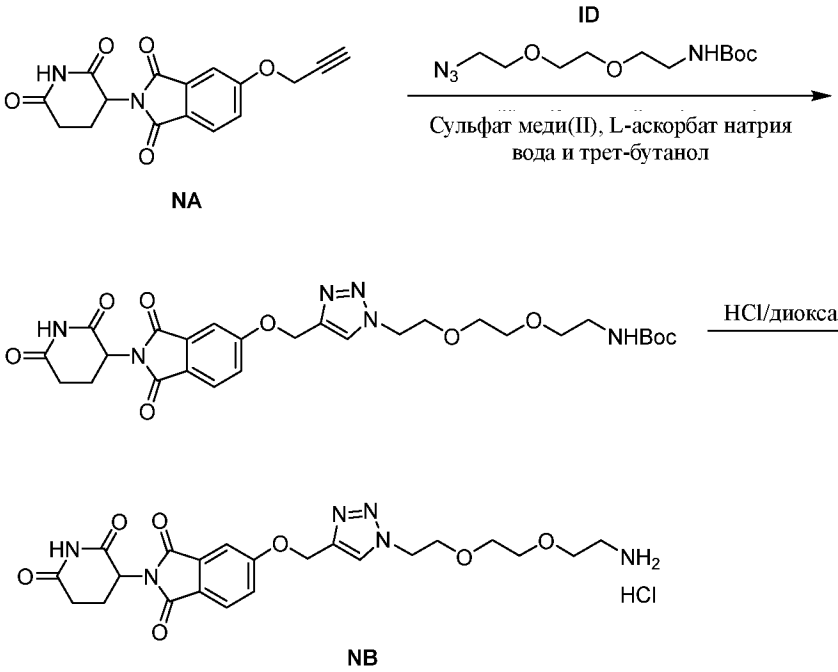


MZ NA

[003061] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидрокси-изоиндолин-1,3-диона (1,40 г, 5,11 ммоль, промежуточное соединение MZ) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (847 мг, 6,13 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (668 мг, 5,62 ммоль, 484 мкл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 часов. После завершения остаток разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,700 г, 43% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 5,07 (d, J

= 2,0 Гц, 2H), 3,70 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 313,2 $(M+H)^+$.

[003062] **5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NB)**



[003063] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

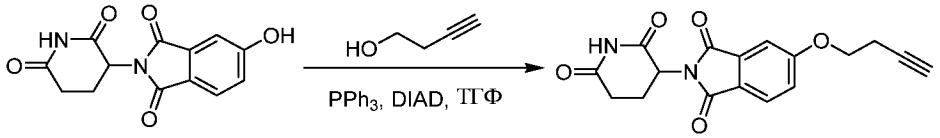
[003064] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-проп-2-инокси-изоиндолин-1,3-диона (0,6 г, 1,92 ммоль, промежуточное соединение NA), $CuSO_4$ (3,07 мг, 19,2 мкмоль) и натрий;(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2H-фуран-3-олата (7,61 мг, 38,4 мкмоль) в H_2O (3 мл) и t-BuOH (3 мл) добавляли трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамат (527,06 мг, 1,92 ммоль, промежуточное соединение ID). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл), подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 30 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,800 г, 71% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,72

(s, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 13H), 3,07 (d, *J* = 6,0 Гц, 4H), 2,88 (d, *J* = 13,6 Гц, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

[003065] Стадия 2 - 5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]метокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003066] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиметил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (0,800 г, 1,36 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения смесь концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 70% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 487,3 (M+H)$^+$.

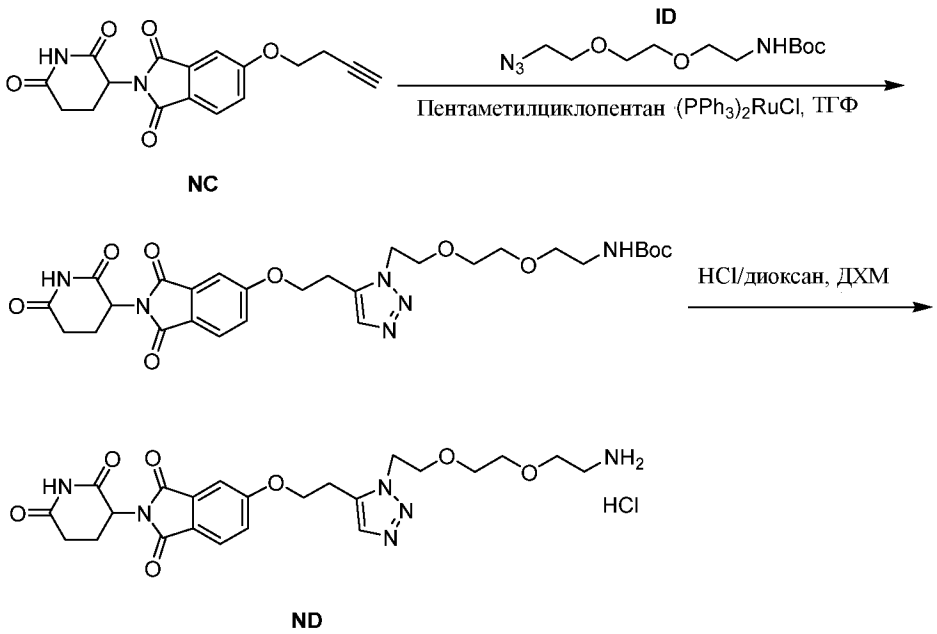
[003067] **5-Бут-3-инокси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NC)**



MZ NC

[003068] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-гидрокси-изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 3,65 ммоль, промежуточное соединение MZ) и бут-3-ин-1-ола (307 мг, 4,38 ммоль, № CAS 927-74-2) в ТГФ (10 мл) добавляли PPh_3 (1,43 г, 5,47 ммоль). Затем к смеси добавляли DIAD (1,47 г, 7,29 ммоль) при 0 °C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (568 мг, 48% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 327,0 (M+H)$^+$.

[003069] **5-[2-[3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение ND)**



[003070] Стадия 1 - Трет-бутилN-[2-[2-[2-[5-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

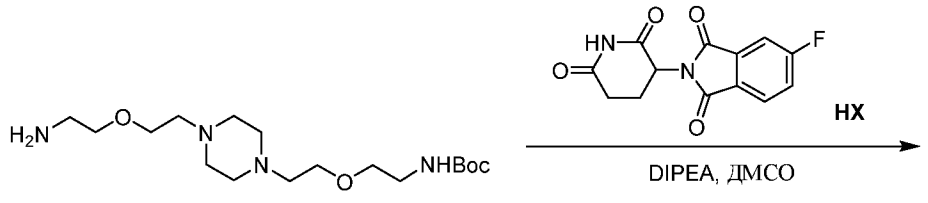
[003071] К смеси 5-бут-3-инокси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (115 мг, 352 мкмоль, промежуточное соединение NC), трет-бутил-N-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этил]карбамата (290 мг, 1,06 ммоль, промежуточное соединение ID) в ТГФ (3 мл) добавляли хлоррутений(1+); 1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен; трифенилфосфан (14,0 мг, 17,6 мкмоль). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (156 мг, 73% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 601,1$(M+H)^+$.

[003072] Стадия 2 -5-[2-[3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]триазол-4-ил]этокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

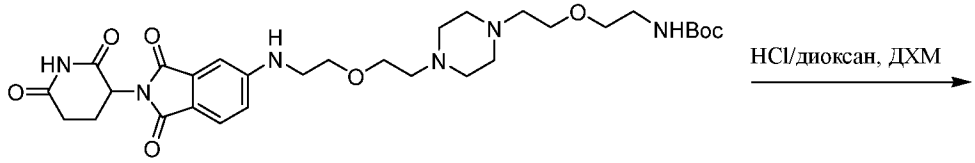
[003073] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[5-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиэтил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат (156 мг, 259 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 129 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (135 мг, 96% выход,

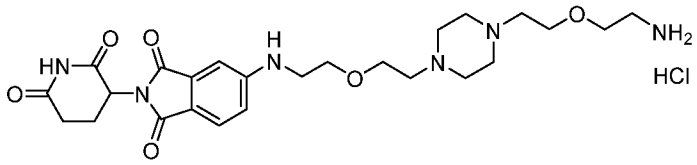
HCl) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 501,1 $(M+H)^+$.

[003074] **5-[2-[2-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NE)**



IM





NE

[003075] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат

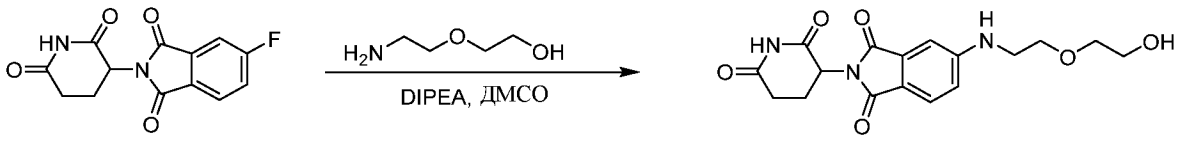
[003076] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 905 мкмоль, промежуточное соединение HX) и трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-(2-аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (343 мг, 950 мкмоль, промежуточное соединение IM) в ДМСО (8 мл) добавляли DIPEA (351 мг, 2,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 13 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (2 мл), концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (в условиях подкисления: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (324 мг, 55% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 517,2 $(M+H-100)^+$.

[003077] Стадия 2 - 5-[2-[2-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

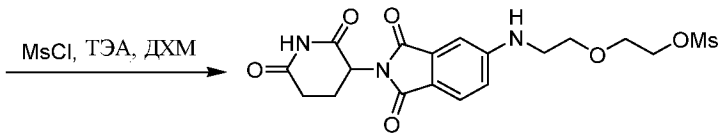
[003078] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-

диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (350 мг, 534 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 133 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (290 мг, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 517,2 $(M+H)^+$.

[003079] **2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение NF)**



HX



NF

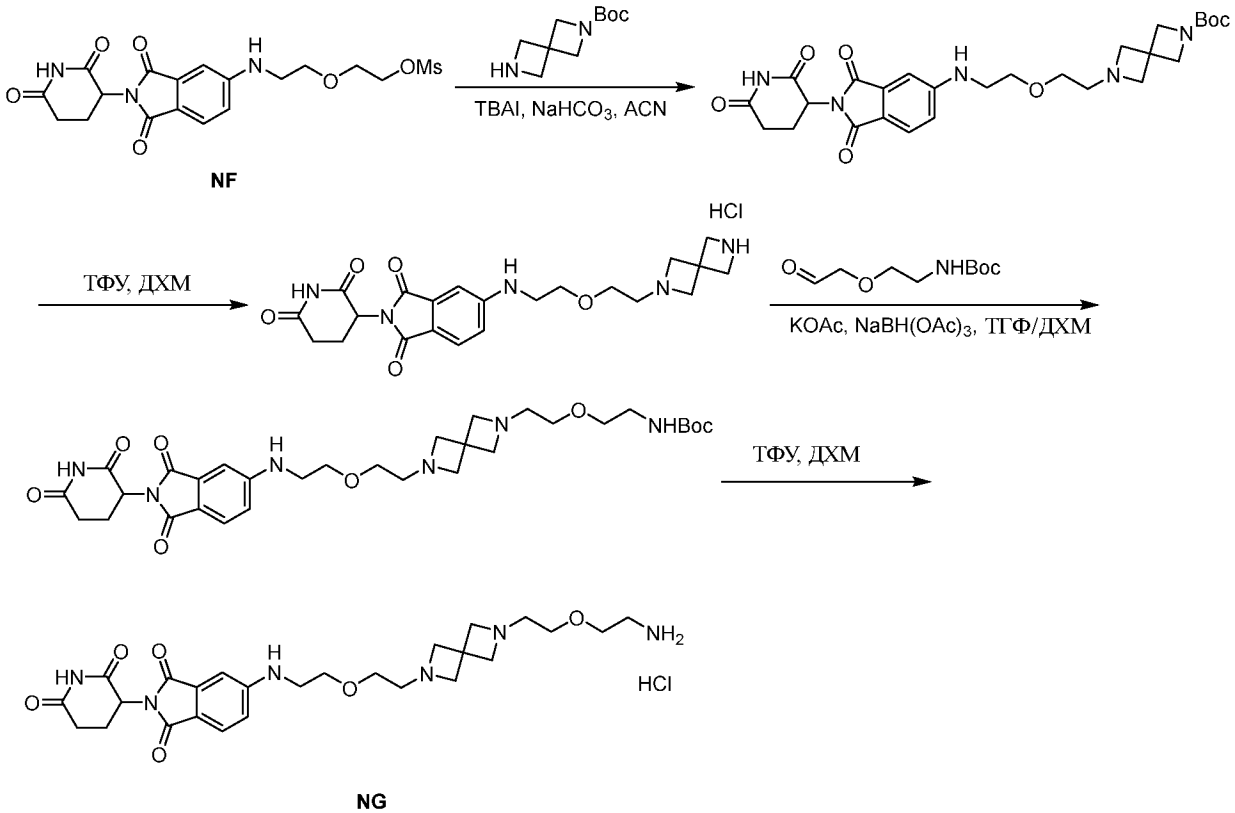
[003080] Стадия 1 -2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(2-гидроксиэтокси)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион

[003081] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-фтор-изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,81 ммоль, промежуточное соединение HX) и 2-(2-аминоэтокси)этанола (210 мг, 2,00 ммоль) в ДМСО (10,0 мл) добавляли DIPEA (702 мг, 5,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 15 часов. После завершения к смеси добавляли H_2O (10,0 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 38% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,79 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,95 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,81 (d, *J* = 4,2 Гц, 2H), 3,78 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 362,1 $(M+H)^+$.

[003082] Стадия 2 - 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этилметансульфонат

[003083] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-[2-(2-гидроксиэтокси)этиламино]изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 830 мкмоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли ТЭА (168 мг, 1,66 ммоль) и MsCl (105 мг, 913 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 98% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,03 - 4,89 (m, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 4H), 3,44 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,96 - 2,72 (m, 3H), 2,24 - 2,10 (m, 1H).

[003084] **5-[2-[2-[6-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NG)**



[003085] Стадия 1 - Трет-бутил-6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-

изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этил]- 2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат

[003086] К раствору 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этилметансульфоната (260 мг, 592 мкмоль, промежуточное соединение NF) и трет-бутил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (139 мг, 592 мкмоль, HCl, № CAS 1041026-70-3) в ACN (15,0 мл) добавляли $NaHCO_3$ (149 мг, 1,77 ммоль) и TBAI (21,9 мг, 59,2 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 20: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (159 мг, 45% выход) в виде твердого вещества желтого цвета., ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,54 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 10H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 2H), 2,00 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,36 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 542,3 $(M+H)^+$.

[003087] Стадия 2 - 5-[2-[2-(2,6-Диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003088] К раствору трет-бутил-6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (177 мг, 327 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФУ (2,48 г, 21,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Затем остаток разбавляли безводным толуолом (30,0 мл). Затем смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (181 мг, 100% выход, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 442,3 $(M+H)^+$.

[003089] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этил]карбамат

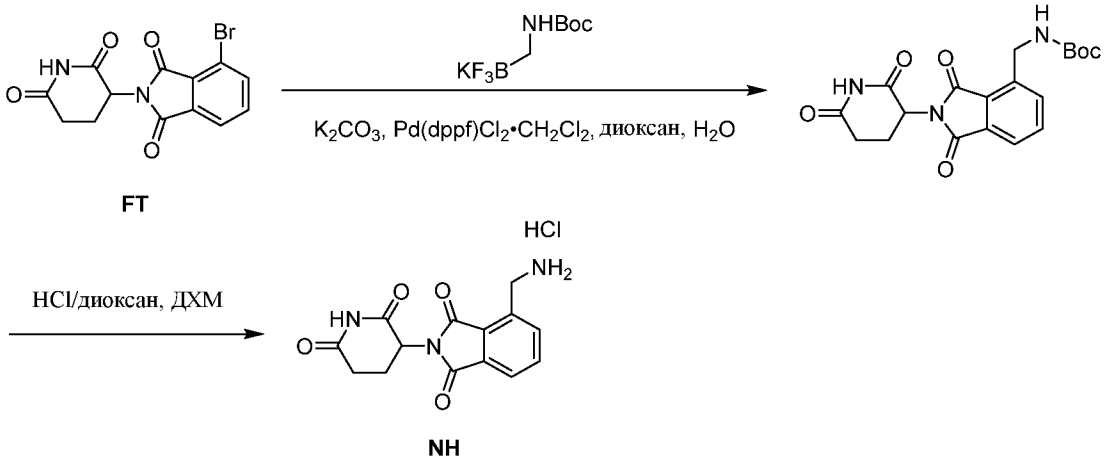
[003090] К раствору 5-[2-[2-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (181 мг, 327 мкмоль, ТФУ) и трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамата (230 мг, 1,13 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения FS) в смешанном растворителе ТГФ (15,0 мл) и ДМФА (5,00 мл) добавляли ТЭА (66,1 мг, 654 мкмоль) и НОАс (78,5 мг, 1,31 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После этого добавляли $NaBH(OAc)_3$ (83,1 мг, 392 мкмоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения смесь гасили водой (1,00 мл). Смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (77 мг, 34% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 629,4 $(M+H)^+$.

[003091] Стадия 4 - 5-[2-[2-[6-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003092] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]этокси]этил]карбамата (100 мг, 151 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФУ (86,2 мг, 756 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (97 мг, 100% выход, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 529,4 $(M+H)^+$.

[003093] **4-(Аминометил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NH)**



[003094] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]метил]карбамат

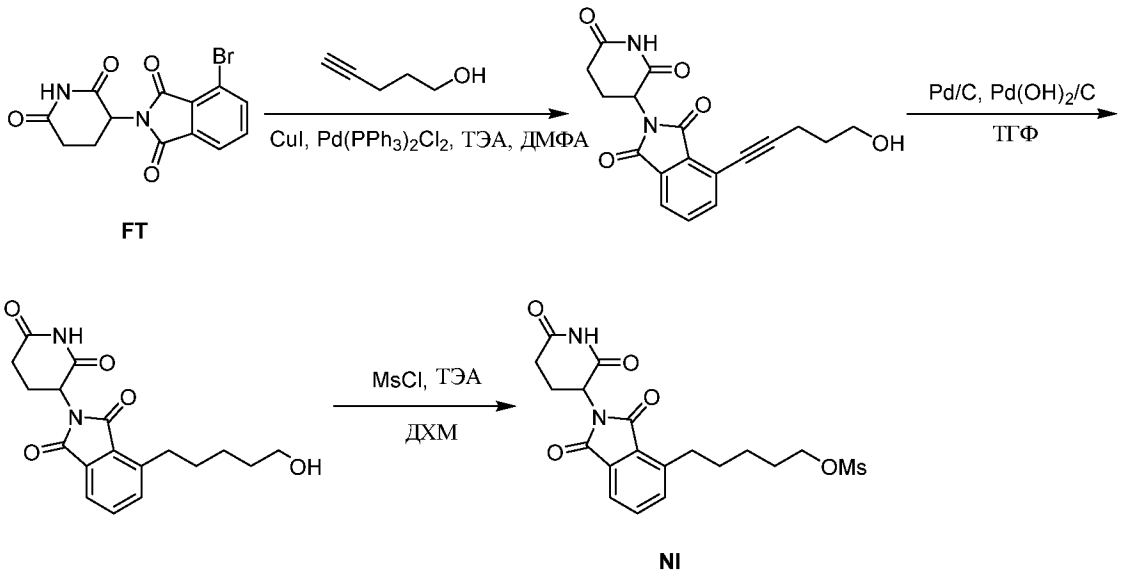
[003095] К раствору 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (700 мг, 2,08 ммоль, промежуточное соединение FT) и калий-N-Boc-аминометилтрифторбората (738

мг, 3,11 ммоль, № CAS 1314538-55-0) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли K_2CO_3 (861 мг, 6,23 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (170 мг, 208 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 6 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь вливали в солевой раствор (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 3/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 34% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 2H), 3,02 - 2,79 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

[003096] Стадия 2 - 4-(Аминометил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003097] К раствору трет-бутил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]метил]карбамата (80,0 мг, 207 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 12,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 90% выход) в виде масла желтого цвета.

[003098] **5-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пентилметансульфонат (Промежуточное соединение NI)**



[003099] Стадия 1 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(5-гидроксипент-1-инил)изоиндолин-1,3-дион

[003100] К раствору 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 2,97 ммоль, промежуточное соединение FT) и пент-4-ин-1-ола (499 мг, 5,93 ммоль, № CAS 5390-04-5) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмоль), ТЭА (5,40 г, 53,3 ммоль, 7,43 мл), и CuI (56,4 мг, 296 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 30 мин при воздействии микроволновым излучением. После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (20 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5:1 до 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 76% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 341,1 $(M + H)^+$.

[003101] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(5-гидроксипентил)изоиндолин-1,3-дион

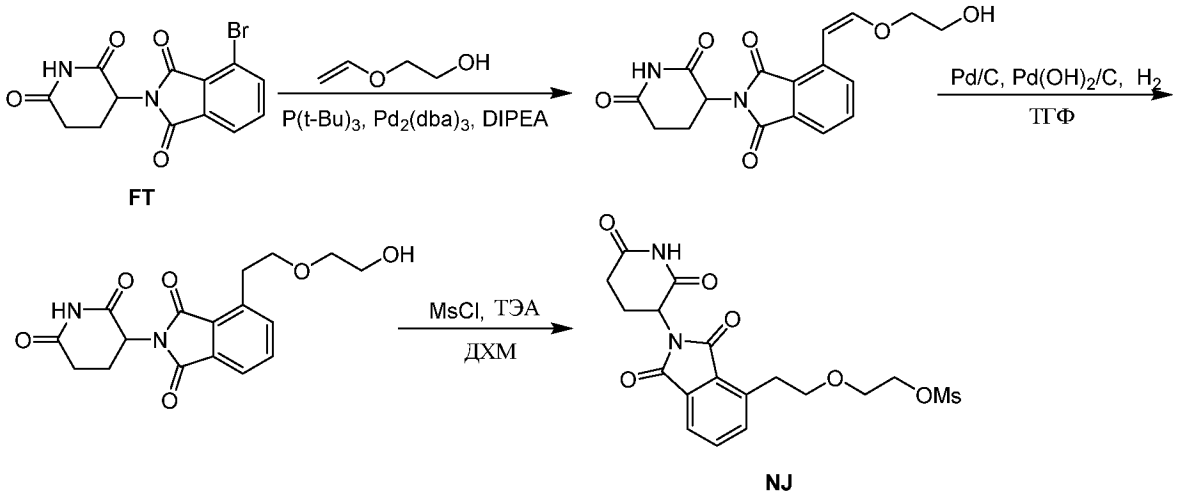
[003102] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(5-гидроксипент-1-инил)изоиндолин-1,3-диона (800 мг, 2,35 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 2,35 ммоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 71,2 мкмоль, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (810 мг, 95% выход) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 345,3 $(M + H)^+$.

[003103] Стадия 3 - 5-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пентилметансульфонат

[003104] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(5-гидроксипентил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 871 мкмоль) и ТЭА (264 мг, 2,61 ммоль, 363 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляли MsCl (119 мг, 1,05 ммоль, 80,9 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь гасили путем добавления H_2O (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$)

m/z 423,2 $(M+H)^+$.

[003105] **2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение NJ)**



[003106] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[(Z)-2-(2-гидроксиэтокси)винил]изоиндолин-1,3-дион

[003107] К раствору 4-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,5 г, 4,45 ммоль, промежуточное соединение FT) и 2-винилоксиэтанола (784 мг, 8,90 ммоль, № CAS 764-48-7) в диоксане (100 мл) добавляли $P(t\text{-}Bu)_3$ (1,80 г, 889 мкмоль, 2,09 мл, 10% чистота), DIPEA (690 мг, 5,34 ммоль, 930 мкл) и $Pd_2(dba)_3$ (407 мг, 444 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 2:1 до 0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 33% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 345,1 $(M + H)^+$.

[003108] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]изоиндолин-1,3-дион

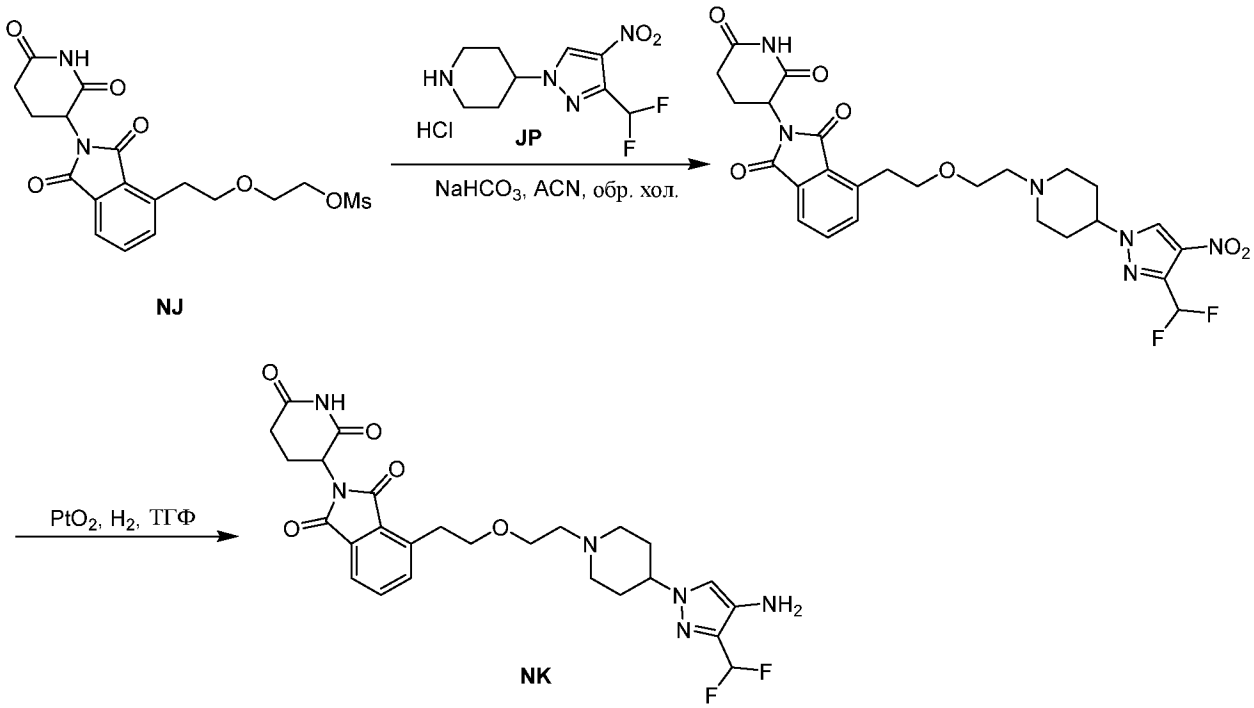
[003109] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[(Z)-2-(2-гидроксиэтокси)винил]изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,45 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли

Pd/C (50 мг, 1,45 ммоль, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). Затем добавляли $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 35,6 мкмоль, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 85% чистота) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 347,2 $(M+H)^+$.

[003110] Стадия 3 -2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]этокси]этилметансульфонат

[003111] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 721,85 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (219 мг, 2,17 ммоль, 301 мкл) и MsCl (124 мг, 1,08 ммоль, 83,8 мкл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь гасили путем добавления H_2O (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (310 мг, 63% чистота) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) m/z 425,0 $(M+H)^+$.

[003112] **4-[2-[2-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NK)**



[003113] Стадия 1 - 4-[2-[2-[4-[3-(Дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

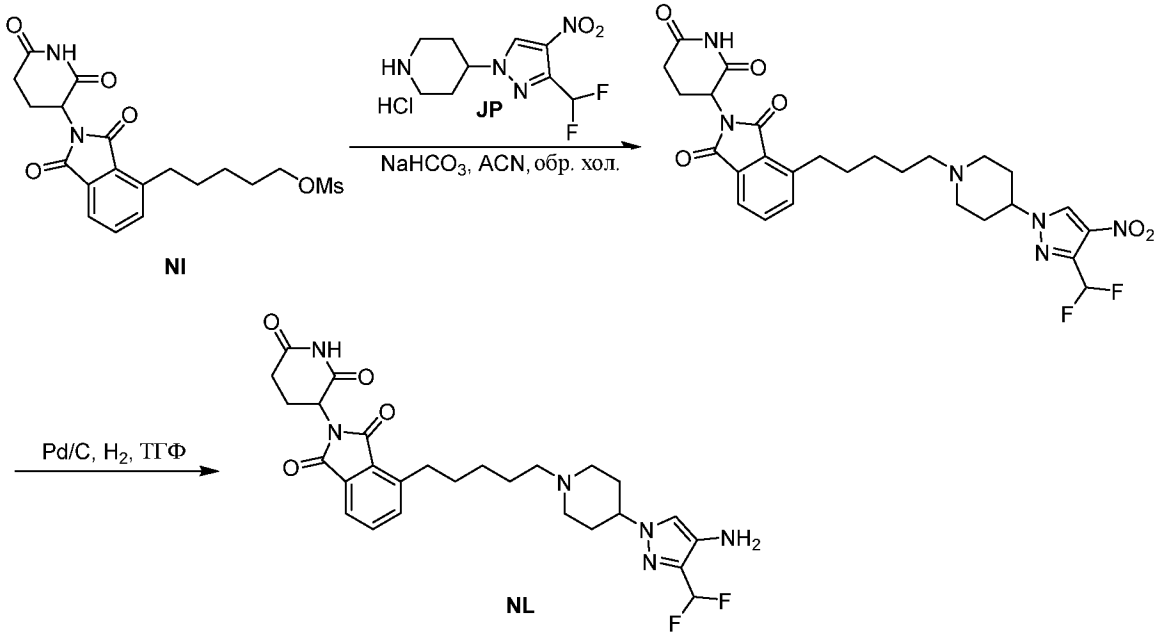
[003114] К раствору 2-[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]этокси]этилметансульфоната (300 мг, 706 мкмоль, промежуточное соединение NJ) и 4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидина (199 мг, 706 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JP) в CH_3CN (20 мл) добавляли $NaHCO_3$ (178 мг, 2,12 ммоль) и KI (11,7 мг, 70,6 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (410 мг, 85% чистота) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 575,2 $(M+H)^+$.

[003115] Стадия 2 - 4-[2-[2-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо- 3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003116] К раствору 4-[2-[2-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этокси]этил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (260 мг, 452 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли PtO_2 (41,1 мг, 181 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, фильтрат концентрировали

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40 мг, 16% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 545,3 $(M+H)^+$.

[003117] **4-[5-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пентил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NL)**



[003118] Стадия 1 - 4-[5-[4-[3-(Дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пентил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

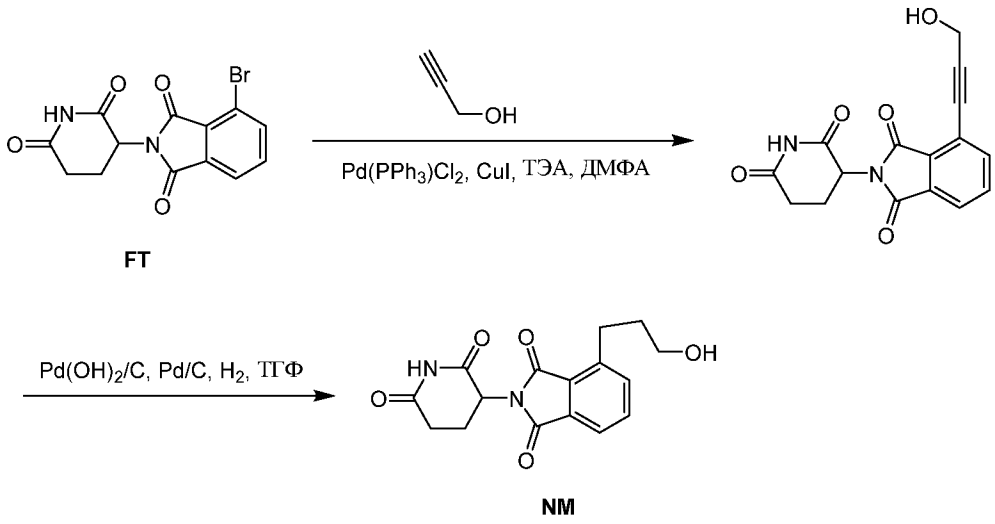
[003119] К раствору 5-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пентилметансульфоната (260 мг, 615 мкмоль, промежуточное соединение NI) и 4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидина (133 мг, 473 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JP) в ACN (15 мл) добавляли $NaHCO_3$ (119 мг, 1,42 ммоль, 55,2 мкл) и KI (7,86 мг, 47,3 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/MeOH=100/1 до 50/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 51% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 573,3 $(M+H)^+$.

[003120] Стадия 2 - 4-[5-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пентил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003121] К раствору 4-[5-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-

пиперидил]пентил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (190 мг, 331 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли PtO_2 (37,6 мг, 165 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 3 часов. После завершения смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 543,4 $(M+H)^+$.

[003122] **3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропилметансульфонат (Промежуточное соединение NM)**



[003123] Стадия 1-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(3-гидроксипроп-1-инил)изоиндолин-1,3-дион

[003124] 4-Бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (1,00 г, 2,97 ммоль, промежуточное соединение FT), проп-2-ин-1-ол (332 мг, 5,93 ммоль, № CAS 107-19-7), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмоль), CuI (113 мг, 593 мкмоль), и ТЭА (5,40 г, 53,4 ммоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в ДМФА (20 мл). Плотно закрытую пробирку нагревали при 80 °C в течение 0,5 часа при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь вливали в воду (100 мл). Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 40 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (185 мг, 9% выход) в виде

твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 335,0 $(M+Na)^+$.

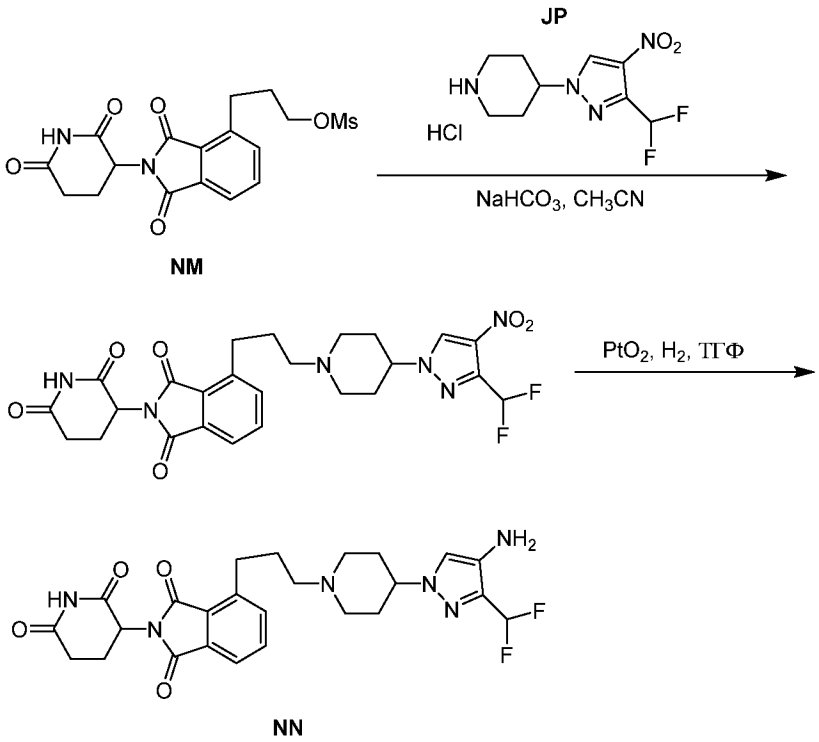
[003125] Стадия 2-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион

[003126] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(3-гидроксипроп-1-инил)изоиндолин-1,3-диона (320 мг, 1,02 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (2,05 ммоль, 10 масс. %), и $Pd(OH)_2$ (288 мг, 2,05 ммоль) в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (296 мг, 91% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 339,0 $(M+Na)^+$.

[003127] Стадия 3 - 3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропилметансульфонат

[003128] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-диона (296 мг, 935 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (362 мг, 2,81 ммоль) и смесь охлаждали до 0 °C. К смеси добавляли MsCl (161 мг, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь вливали в воду (15 мл). Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл).Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 20 мл), затем сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (348 мг, 94% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 395,0 $(M+H)^+$.

[003129] **4-[3-[4-[3-(Дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NN)**



[003130] Стадия 1- 4-[3-[4-[3-(Дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

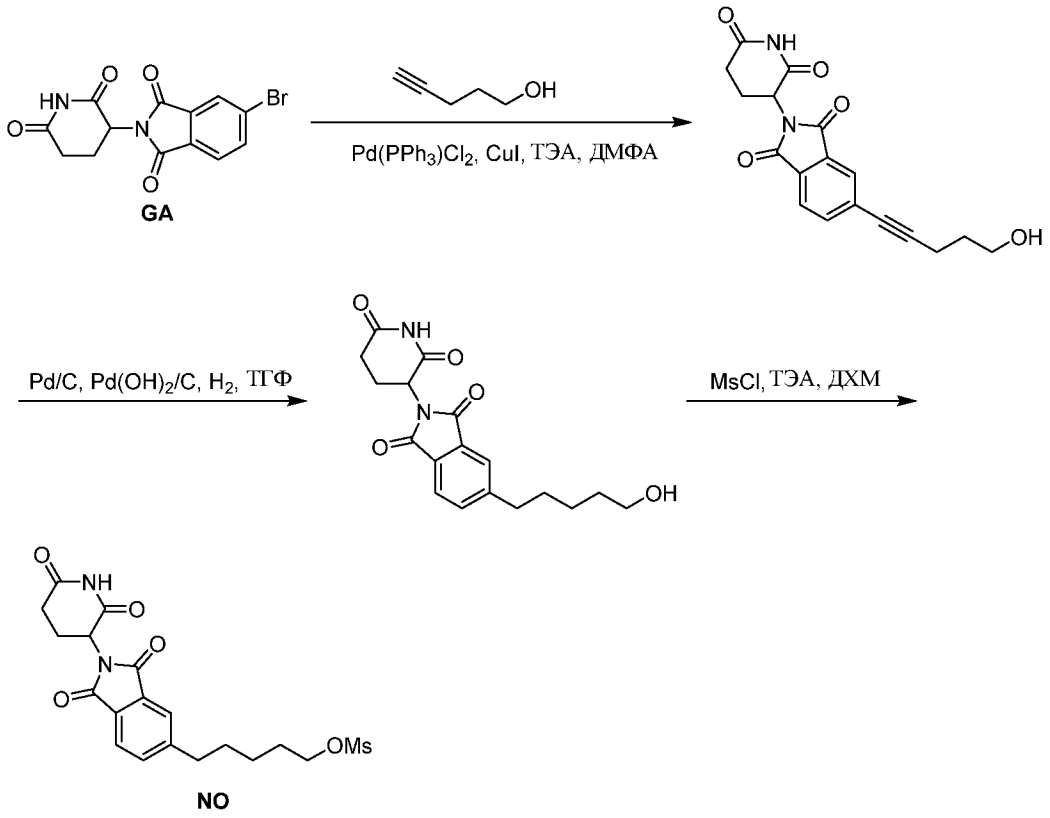
[003131] К смеси 3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропилметансульфоната (348 мг, 882 мкмоль, промежуточное соединение NM), 4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидина (274,36 мг, 970 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JP) в CH_3CN (10 мл) добавляли $NaHCO_3$ (296 мг, 3,53 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO2, петролейный эфир/этилацетат=0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 30% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 545,3 $(M+H)^+$.

[003132] Стадия 2 - 4-[3-[4-[3-(Дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003133] К смеси 4-[3-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (20,0 мг, 36,7 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли PtO_2 (1,67 мг, 7,35 мкмоль) в атмосфере H_2 (15 psi

(примерно 103 кПа)) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (15 мг, 80% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 515,2 $(M+H)^+$.

[003134] **5-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пентилметансульфонат (Промежуточное соединение NO)**



[003135] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(5-гидроксипент-1-инил)изоиндолин-1,3-дион

[003136] Смесь 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 2,97 ммоль, промежуточное соединение GA), пент-4-ин-1-ола (499 мг, 5,93 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 296 мкмоль), CuI (56,0 мг, 296 мкмоль) и ТЭА (5,40 г, 53,3 ммоль, 7,43 мл) в ДМФА (4 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 0,5 часа при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь подвергали экстракции ЭА(2 X 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, затем фильтровали и

концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 89% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,94 - 7,78 (m, 3H), 5,17 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,57 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,55 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 2H).

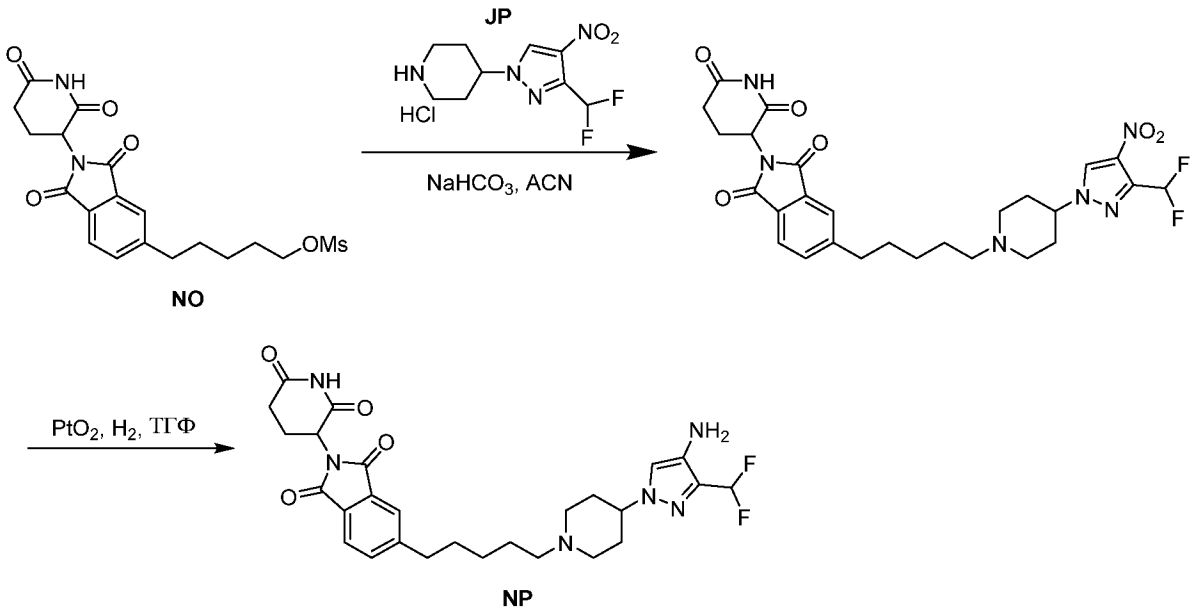
[003137] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(5-гидроксипентил)изоиндолин-1,3-дион

[003138] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(5-гидроксипент-1-инил)изоиндолин-1,3-диона (900 мг, 2,64 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 масс. %) в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 87% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,89 - 7,65 (m, 3H), 5,14 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H).

[003139] Стадия 3 - 5-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пентилметансульфонат

[003140] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(5-гидроксипентил)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 580 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (176 мг, 1,74 ммоль) и MsCl (133 мг, 1,16 ммоль, 89,9 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения смесь промывали лимонной кислотой (10 мл), и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 97% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 423,3 $(M+1)^+$.

[003141] **5-[3-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NP)**



[003142] Стадия 1 - 5-[5-[4-[3-(Дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пентил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

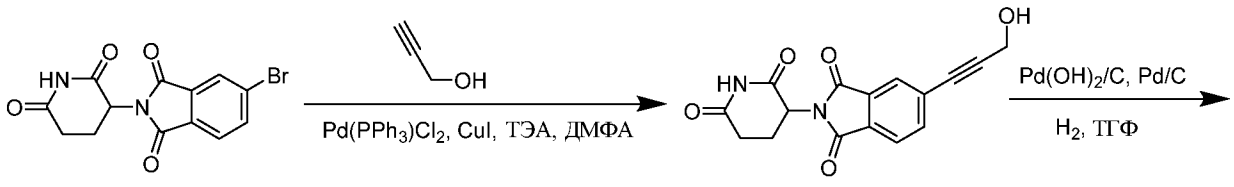
[003143] К смеси 5-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пентилметансульфоната (179 мг, 424 мкмоль, промежуточное соединение NO) и 4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидина (100 мг, 354 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JP) в ACN (8 мл) добавляли $NaHCO_3$ (89,2 мг, 1,06 ммоль) и KI (5,87 мг, 35,4 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 69% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 - 7,17 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 2,16 - 1,95 (m, 7H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 2H).

[003144] Стадия 2 - 5-[3-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003145] К раствору 5-[5-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пентил]-2-(2,6–диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (140 мг, 244 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли PtO_2 (11,1 мг, 48,9 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,74 - 7,71(m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,03 - 6,61 (m, 3H), 5,14 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 1,98 - 1,74 (m, 7H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,33 - 1,22 (m,2H).

[003146] **3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропилметансульфонат (Промежуточное соединение NQ)**



GA



NQ

[003147] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(3-гидроксипроп-1-инил)изоиндолин-1,3-дион

[003148] Смесь 5-бром-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (1,00 г, 2,97 ммоль, промежуточное соединение GA), проп-2-ин-1-ола (333 мг, 5,93 ммоль, № CAS 107-19-7), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (208 мг, 297 мкмоль), CuI (56,5 мг, 297 мкмоль) и ТЭА (5,40 г, 53,4 ммоль, 7,43 мл) в ДМФА (4 мл) дегазировали и продували с помощью газообразного N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 0,5 часа при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл), органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 86% выход) в виде твердого вещества желто-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 3H), 5,48 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 5,17(dd, J = 5,2, 12,8 Гц,

1H), 4,38 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 1H).

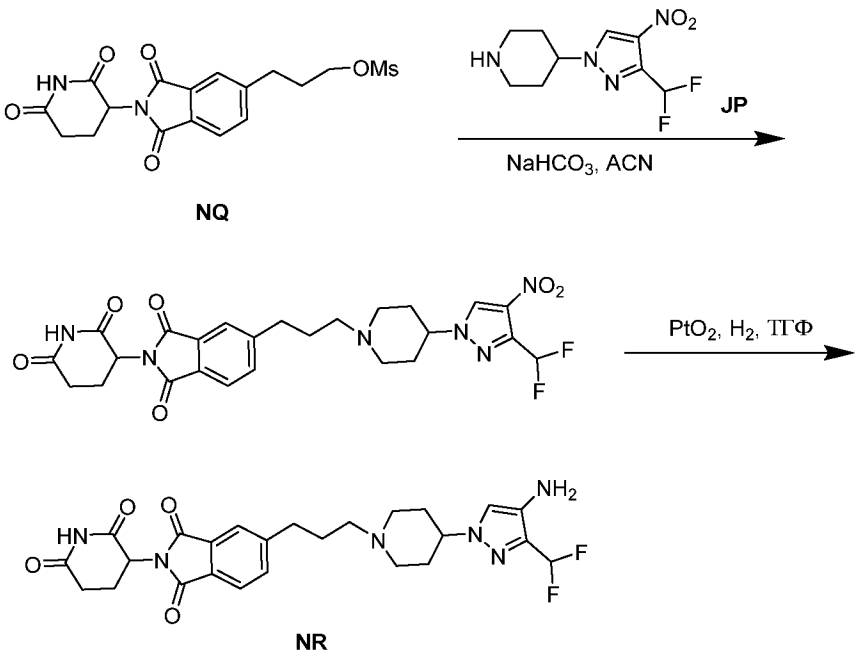
[003149] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион

[003150] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(3-гидроксипроп-1-инил)изоиндолин-1,3-диона (800 мг, 2,56 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (200 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 98% выход) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 3H), 5,14 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,69 - 2,53 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 2H).

[003151] Стадия 3 - 3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропилметансульфонат

[003152] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 948 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (217 мг, 1,90 ммоль) и ТЭА (288 мг, 2,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения смесь промывали лимонной кислотой (10 мл), и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 93% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 412,2 $(M+18)^+$.

[003153] **5-[3-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NR)**



[003154] Стадия 1 - 5-[3-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

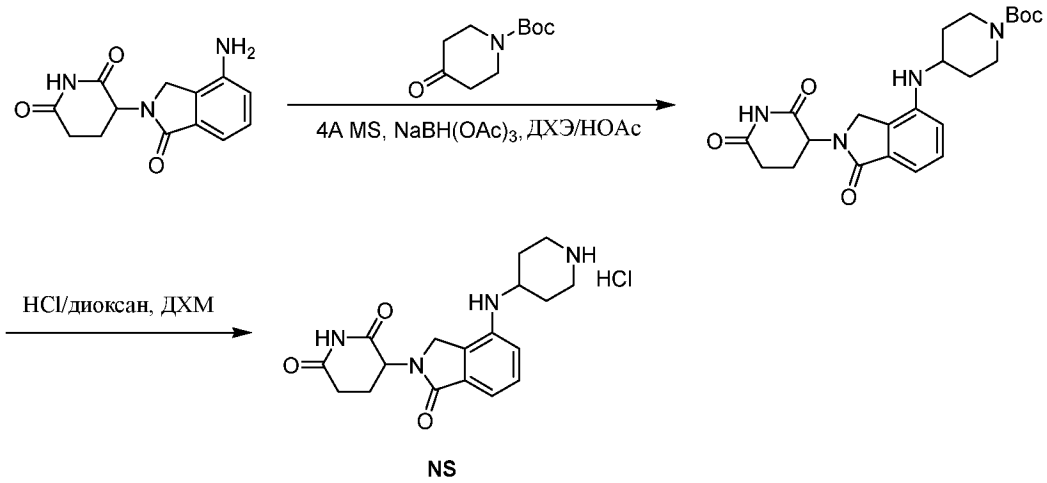
[003155] К смеси 3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропилметансульфоната (167 мг, 424 мкмоль, промежуточное соединение NQ) и 4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиперидина (100 мг, 354 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JP) в ACN (10 мл) добавляли NaHCO3 (89,0 мг, 1,06 ммоль) и KI (5,87 мг, 35,4 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (кислотные условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 52% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,46 - 7,17 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 3H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 7H), 1,88 - 1,76 (m, 2H).

[003156] Стадия 2 - 5-[3-[4-[4-Амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003157] К раствору 5-[3-[4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-1-пиперидил]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 184 мкмоль)

в ТГФ (15 мл) добавляли PtO_2 (41,7 мг, 184 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 515,3 $(M+1)^+$.

[003158] **3-[1-Оксо-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение NS)**



NS

[003159] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

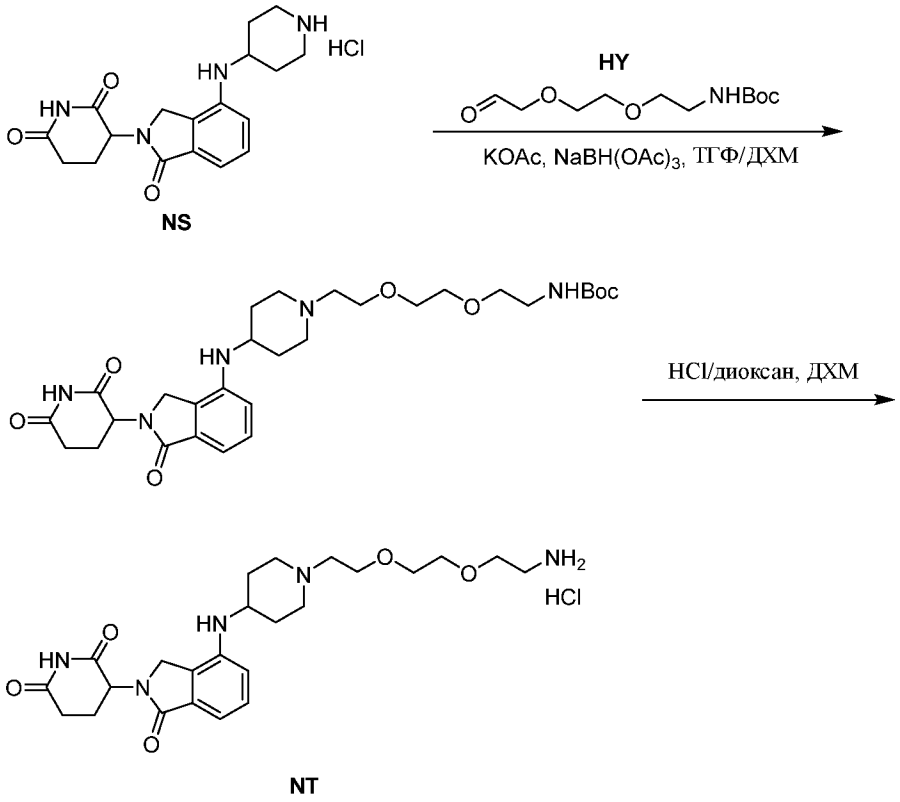
[003160] К раствору 3-(4-амино-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,54 ммоль, № CAS 191732-72-6) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (615 мг, 3,09 ммоль) в смешанном растворителе ДХЭ (10 мл) и HOAc (1,05 г, 17,5 ммоль) добавляли молекулярные сита (200 мг, 386 мкмоль, 4 Å). Реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 4 часов. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (327 мг, 1,54 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (168 мг, 22% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 2H), 3,92 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,02 - 2,85

(m, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,90 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 - 1,29 (m, 2H) ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 387,1 $(M-56)^+$.

[003161] Стадия 2 - 3-[1-Оксо-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

[003162] К раствору трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 475 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 100% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета который применяли на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 343,1 $(M+H)^+$.

[003163] **3-[4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение NT)**



[003164] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этил]карбамат

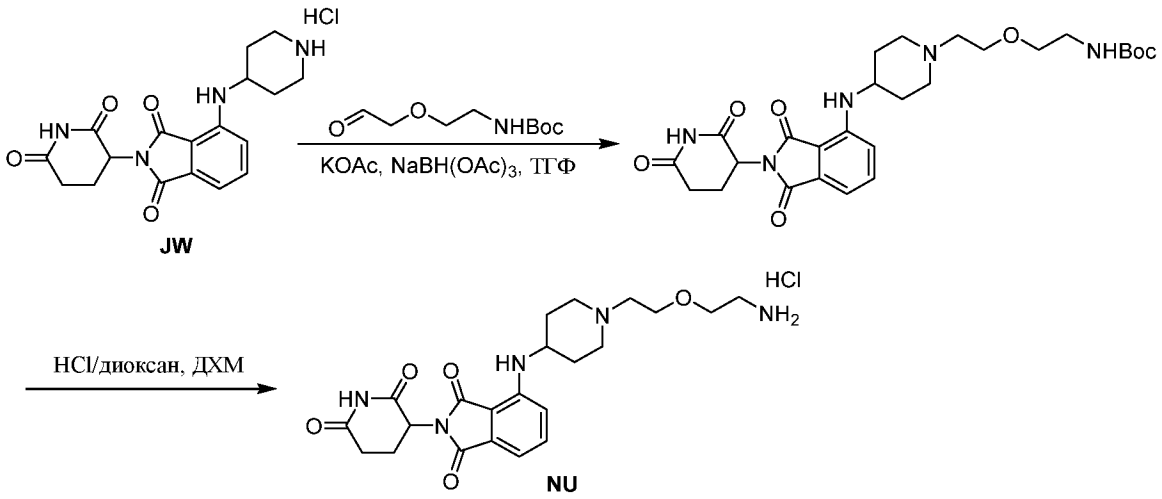
[003165] К раствору 3-[1-оксо-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-

диона (180 мг, 475 мкмоль, HCl, промежуточное соединение NS) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этил]карбамата (176,0 мг, 712 мкмоль, промежуточное соединение HY) в ТГФ (20 мл) добавляли KOAc (93,2 мг, 949 мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (111 мг, 522 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1 мл) и смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 45% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 574,2 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,93 (d, *J* =7 .6 Гц, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 5,33 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 2H), 4,26 - 4,10 (m, 1H), 3,06 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[003166] Стадия 2 - 3-[4-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

[003167] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этил]карбамата (130 мг, 227 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (116 мг, 99% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 474,2 $(M+H)^+$.

[003168] **4-[[1-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3 -дион (Промежуточное соединение NU)**



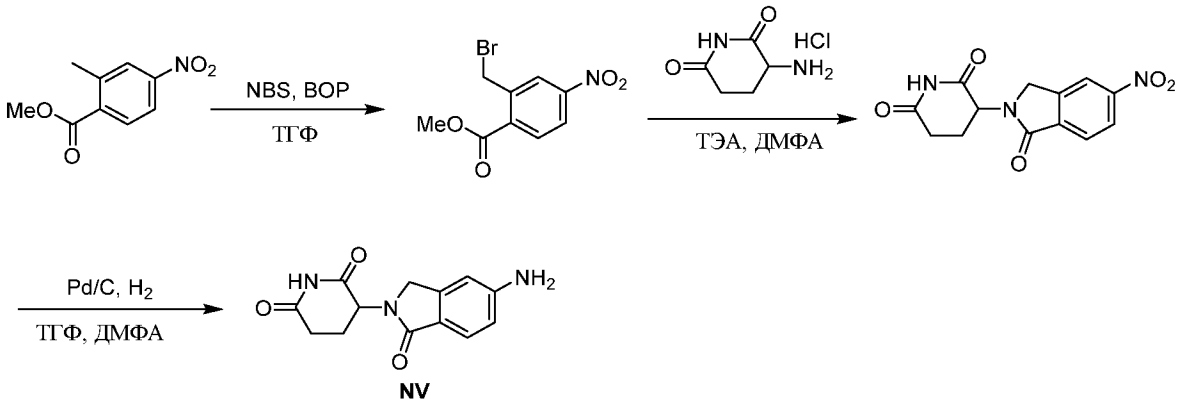
[003169] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этил]карбамат

[003170] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(4-пиперидиламино)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 764 мкмоль, HCl, промежуточное соединение JW) и трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамата (233 мг, 1,15 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения FS) в ТГФ (10 мл) добавляли KOAc (150 мг, 1,53 ммоль). Спустя час добавляли $NaBH(OAc)_3$ (324 мг, 1,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 72% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 544,4 $(M+H)^+$.

[003171] Стадия 2 - 4-[[1-[2-(2-Аминоэтокси)этил]-4-пиперидил]амино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3 -дион

[003172] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этил]карбамата (300 мг, 552 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 91% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 444,1 $(M+H)^+$.

[003173] **3-(5-Амино-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение NV)**



NV

[003174] Стадия 1 - Метил-2-(бромметил)-4-нитро-бензоат

[003175] К раствору метил-2-метил-4-нитро-бензоата (3,00 г, 15,4 ммоль) в CCl_4 (60,0 мл) добавляли NBS (3,28 г, 18,4 ммоль) и BOP (68,0 мг, 154 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 часов. После завершения смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20,0 мл) и солевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: AcOEt = 3: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,21 г, 100% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,0, 6,4 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

[003176] Стадия 2 - 3-(5-Нитро-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

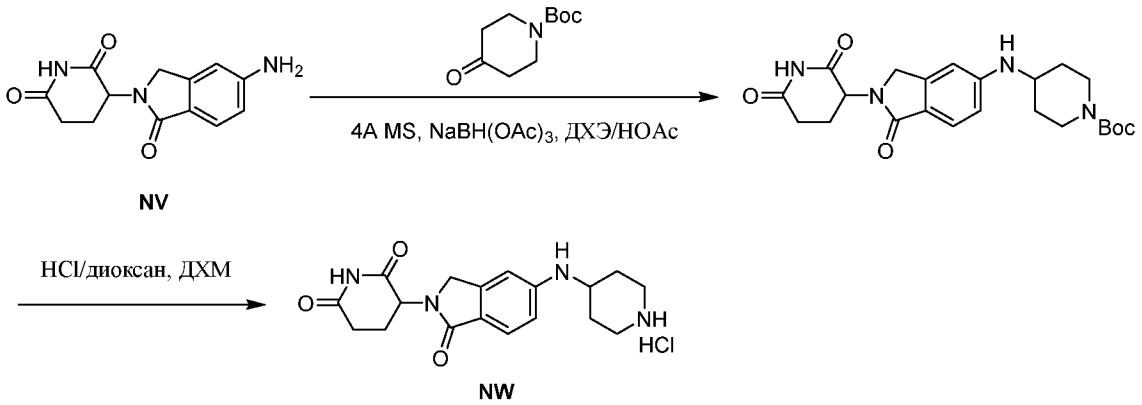
[003177] К раствору 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,00 г, 12,2 ммоль, HCl) и метил-2-(бромметил)-4-нитро-бензоата (4,21 г, 15,4 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли ТЭА (3,07 г, 30,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), фильтровали. Собирали остаток на фильтре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с ЭА:H_2O=1:1 (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,7 г, 48% выход) в виде твердого вещества синего цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,36 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,17 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,69 - 4,45 (m, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H).

[003178] Стадия 3 - 3-(5-Амино-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

[003179] К раствору 3-(5-нитро-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг,

1,73 ммоль) в смешанном растворителе ДМФА (5,00 мл) и ТГФ (10,0 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 1,73 ммоль, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (530 мг, 82% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 260,2 $(M+H)^+$.

[003180] **3-[1-Оксо-5-(4-пиперидиламино)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение NW)**



[003181] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

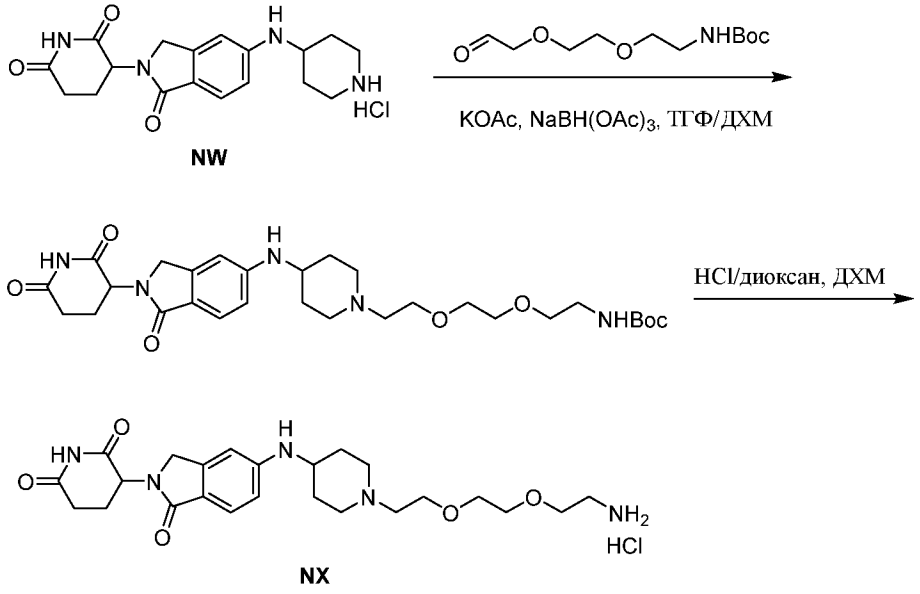
[003182] К раствору 3-(5-амино-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (448 мг, 1,73 ммоль, промежуточное соединение NV) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (689 мг, 3,46 ммоль) в смешанном растворителе ДХЭ (10 мл) и HOAc (1,18 г, 19,6 ммоль) добавляли молекулярные сита (200 мг, 386 мкмоль, 4Å). Реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 4 часов. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (366 мг, 1,73 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 15% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,02 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,10 (m, 2H), 3,89 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 3H), 2,71 -

2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 1,95 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,27 - 1,24 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 443,1 $(M+H)^+$.

[003183] Стадия 2 - 3-[1-Оксо-5-(4-пиперидиламино)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

[003184] К раствору трет-бутил-4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 257,6 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 2,83 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (97,6 мг, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 343,1 $(M+H)^+$.

[003185] **3-[5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение NX)**



[003186] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этил]карбамат

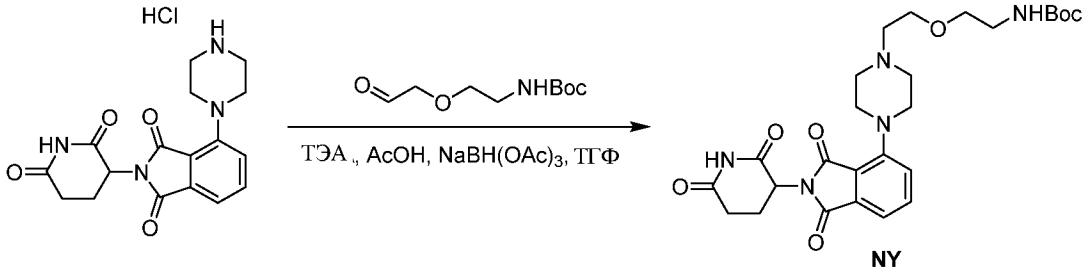
[003187] К раствору 3-[1-оксо-5-(4-пиперидиламино)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (97,0 мг, 256 мкмоль, HCl, промежуточное соединение NW) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (82,3 мг, 333 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения IB) в смешанном растворителе ДМФА (3,00 мл) и ДХМ (20,0 мл) добавляли KOAc (50,3 мг, 512 мкмоль) и

$NaBH(OAc)_3$ (81,4 мг, 384 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1,00 мл) и смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60 мг, 33% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 574,2 $(M+H)^+$.

[003188] Стадия 2 - 3-[5-[[1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-4-пиперидил]амино]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

[003189] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]амино]-1-пиперидил]этокси]этокси]этил]карбамата (60 мг, 105 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (53 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 474,2 $(M+H)^+$.

[003190] **Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение NY)**

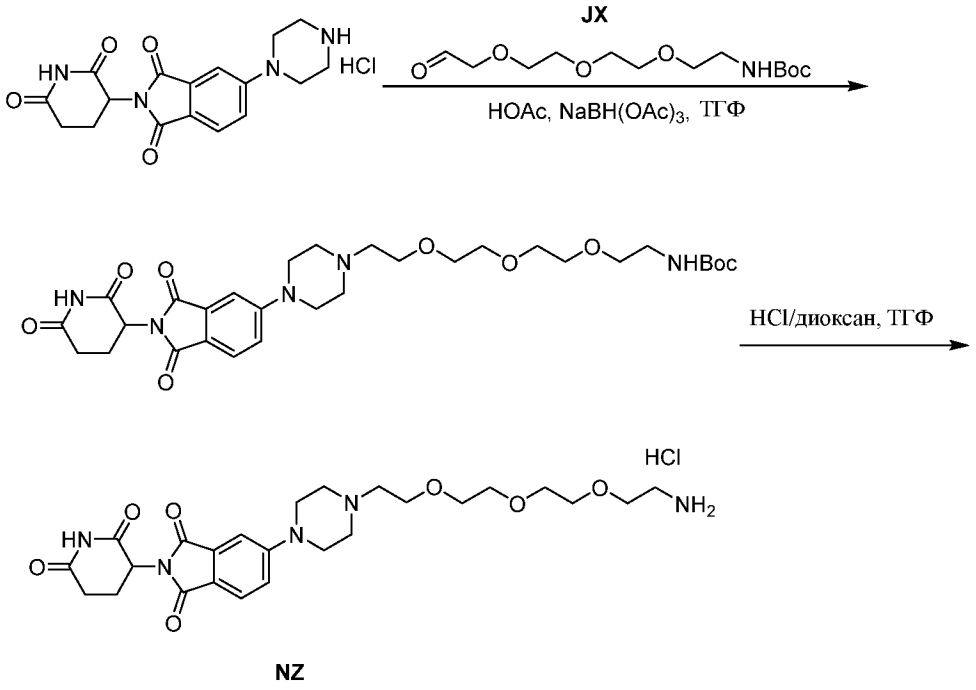


NY

[003191] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (0,5 г, 1,46 ммоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения IA) и трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамата (445 мг, 2,19 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения FS) в ТГФ (10 мл) добавляли Et_3N (296 мг, 2,92 ммоль, 407 мкл) и AcOH (263 мг, 4,38 ммоль, 251 мкл) и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (619 мг, 2,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1%

условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,3 г, неочищенное вещество) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 530,4 $(M+H)^+$.

[003192] **5-[4-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение NZ)**



[003193] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

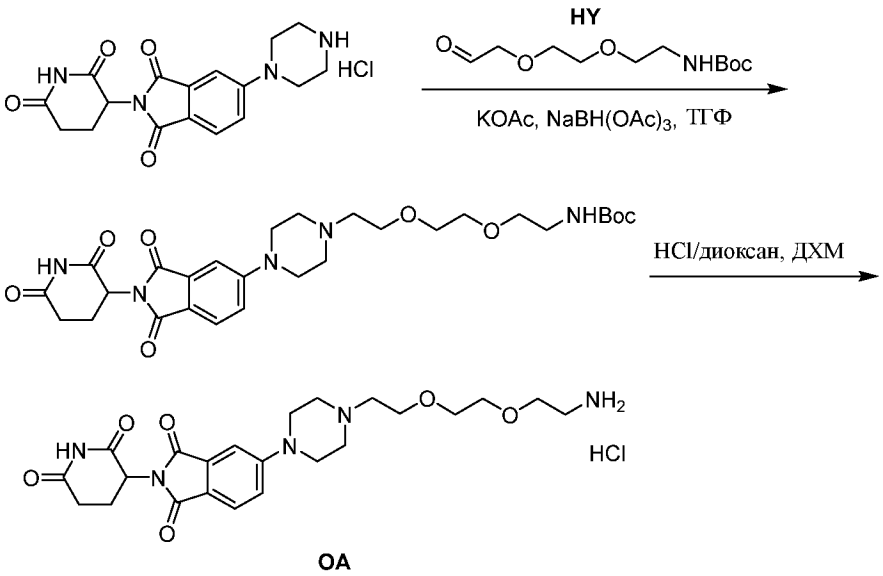
[003194] Смесь 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (390 мг, 1,03 ммоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения IB), трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (250 мг, 858 мкмоль, промежуточное соединение JX), ТЭА (86,8 мг, 858 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли HOAc (51,5 мг, 858 мкмоль, 49,0 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (363 мг, 1,72 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 41% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 618,4 $(M+H)^+$.

[003195] Стадия 2 - 5-[4-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этил]пиперазин-1-ил]-

2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003196] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (220 мг, 356 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 518,3 $(M+H)^+$.

[003197] **5-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение OA)**



OA

[003198] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

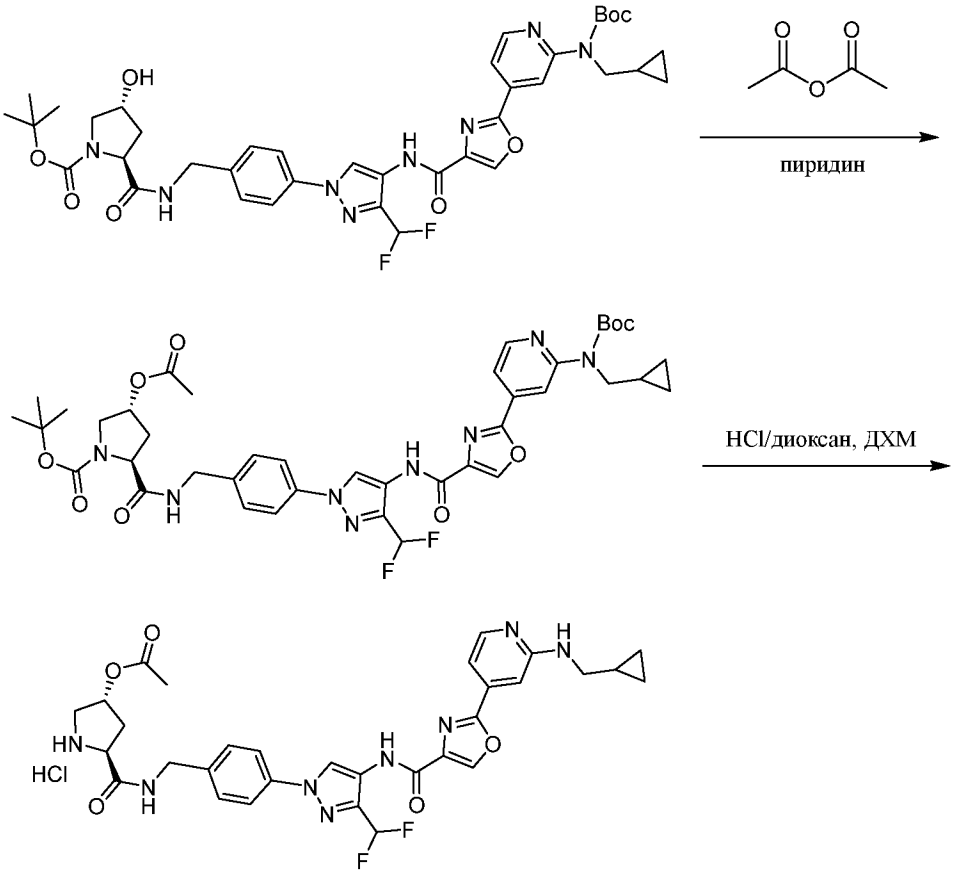
[003199] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-пиперазин-1-илизоиндолин-1,3-диона (250 мг, 730 мкмоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения IB) и трет-бутил-(2-(2-(2-оксоэтокси)этокси)этил)карбамат (271 мг, 1,10 ммоль, промежуточное соединение HY) в ТГФ (20,0 мл) добавляли KOAc (143 мг, 1,46 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (170 мг, 803 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1,00 мл). Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (275 мг, 62% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$)

m/z 574,2 $(M+H)^+$.

[003200] Стадия 2 - 5-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]пиперазин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[003201] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (275 мг, 455 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 7,60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (232 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 474,3 $(M+H)^+$.

[003202] **[(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]ацетат (Промежуточное соединение OB)**



OB

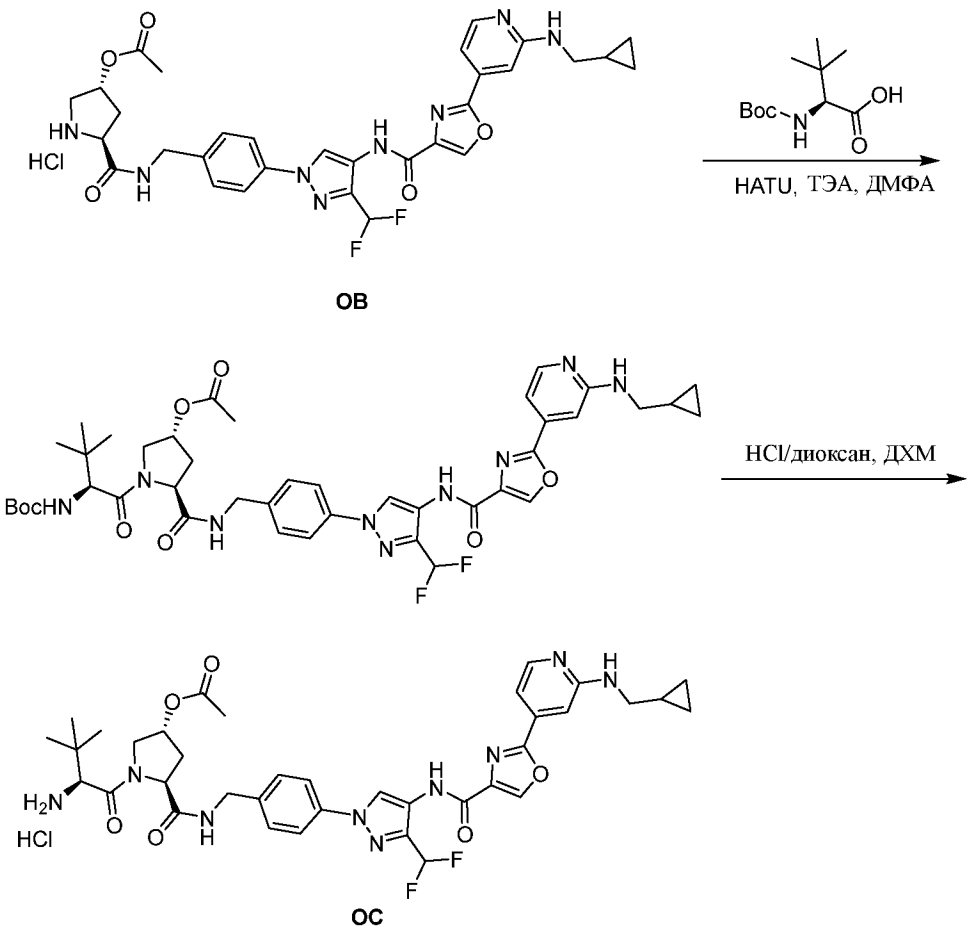
[003203] Стадия 1 - Трет-бутил-(2S,4R)-4-ацетокси-2-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилат

[003204] К раствору трет-бутил-(2S,4R)-2-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 227 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-3 получения промежуточного соединения KG) в пиридине (5,00 мл) добавляли ацетилацетат (545 мг, 5,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1%, HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 95% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 835,1 $(M+H)^+$.

[003205] Стадия 2 -[(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]ацетат

[003206] К раствору трет-бутил-(2S,4R)-4-ацетокси-2-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 132 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 7,33 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (88,4 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 635,2 $(M+H)^+$.

[003207] **[(3R,5S)-1-[(2S)-2-Амино-3,3-диметилбутаноил]-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]ацетат (Промежуточное соединение OC)**



OB

OC

[003208] Стадия 1-[(3R,5S)-1-[(2S)-2-(Трет-бутоксикарбониламино)-3,3-диметилбутаноил]-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]ацетат

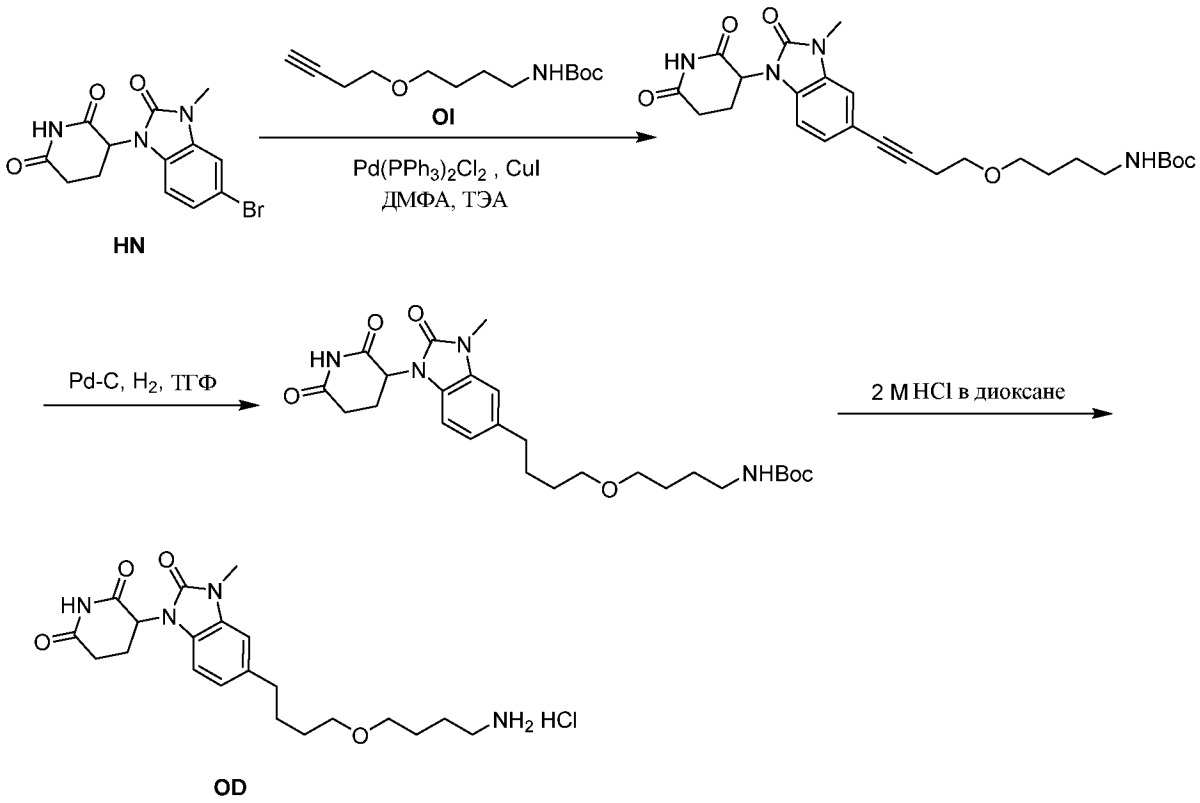
[003209] К раствору [(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]ацетата (88,4 мг, 132 мкмоль, промежуточное соединение OB) и (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-диметил-бутановой кислоты (36,6 мг, 158 мкмоль, № CAS 62965-35-9) в ДМФА (3,00 мл) добавляли DIPEA (85,1 мг, 659 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После этого добавляли HATU (60,10 мг, 158,07 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (15,0 мл), и подвергали экстракции с использованием

этилацетата (3 X 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,05 - 6,73 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,68 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,51 (dd, J = 6,4, 16 Гц, 1H), 4,28 (dd, J = 5,2, 14,9 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,00 - 3,98 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 5,2,6,8 Гц, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,08 (s, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,57 - 0,50 (m, 2H), 0,28 - 0,22 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 848,3 (M+H)$^+$.

[003210] Стадия 2 -[(3R,5S)-1-[(2S)-2-Амино-3,3-диметилбутаноил]-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]ацетат

[003211] К раствору [(3R,5S)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-диметилбутаноил]-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]пирролидин-3-ил]ацетата (110 мг, 130 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,45 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 748,2 (M+H)$^+$.

[003212] **3-[5-[4-(4-аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение OD)**



HN

OD

[003213] Стадия 1 - *Трет*-бутил-N-[4-([4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил]окси)бутил]карбамат

[003214] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2 г, 6 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМСО (20 мл) добавляли *трет*-бутил-N-[4-(бут-3-ин-1-илокси)бутил]карбамат (4,3 г, 18 ммоль, промежуточное соединение OI), $Pd(PPh_3)_4$ (683,4 мг, 0,59 ммоль), CuI (225,3 мг, 1,18 ммоль) и ТЭА (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 85 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением ТЭА. Полученную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл, плюс 3 мл AcOH) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка: WelFlash ™ C18-I, 20-40 мкм, 330 г; Элюент A: Вода (плюс 10 ммоль/л FA); Элюент B: ACN; градиент:

5% B – 5% B в течение 10 мин; 50% B - 60% B в течение 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектор: 220/254 нм; желаемые фракции собирали при 57% B и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[4-([4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил]окси)бутил]карбамат (1,5 г, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 3,55 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,44 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 3H), 2,71-2,65 (m, 4H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M - 1]^-$ = 497,2.

[003215] Стадия 2 - *Трет*-бутил-N-(4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]бутокси]бутил)карбамат

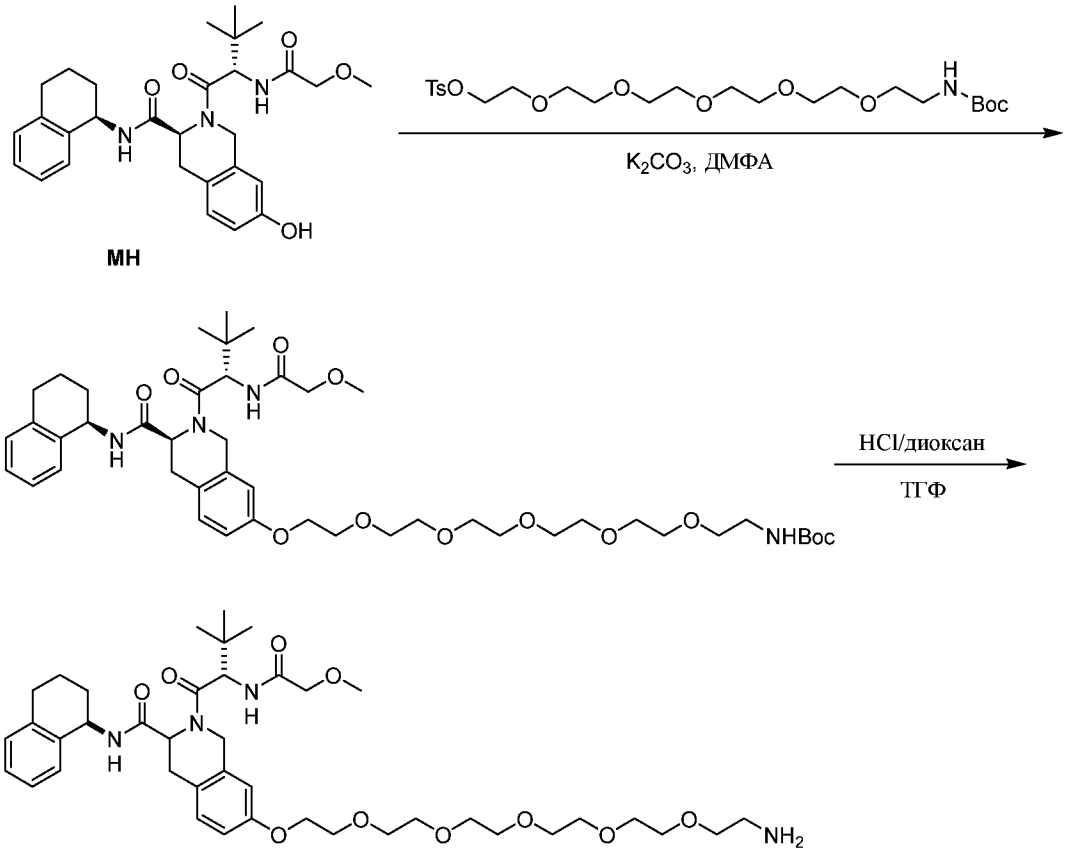
[003216] К раствору *трет*-бутил-N-[4-([4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]бут-3-ин-1-ил]окси)бутил]карбамата (1,5 г, 3,01 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли палладий на древесном угле (0,15 г, 10% масса/масса) в атмосфере азота. Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 4 ч с использованием водородного баллона. Полученную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-N-(4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]бутокси]бутил)карбамат (1,2 г, 79%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (ушир. s, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,87 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,23 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 7H), 3,15 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 2,97 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 2,87 (dd, J = 13,3, 5,0 Гц, 1H), 2,70 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 9H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M + 1]^+$ = 503,4.

[003217] Стадия 3 - 3-[5-[4-(4-Аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[003218] Раствор *трет*-бутил-N-(4-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-5-ил]бутокси]бутил)карбамат (150 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали с использованием раствора HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл) в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-[5-[4-(4-аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-

2,6-диона гидрохлорид (100 мг, 77%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,86 (ушир. s, 3H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,49 (dd, J = 11,6, 4,4 Гц, 1H), 3,42-3,33 (m, 4H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,82-2,59 (m, 6H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 8H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 403,2.

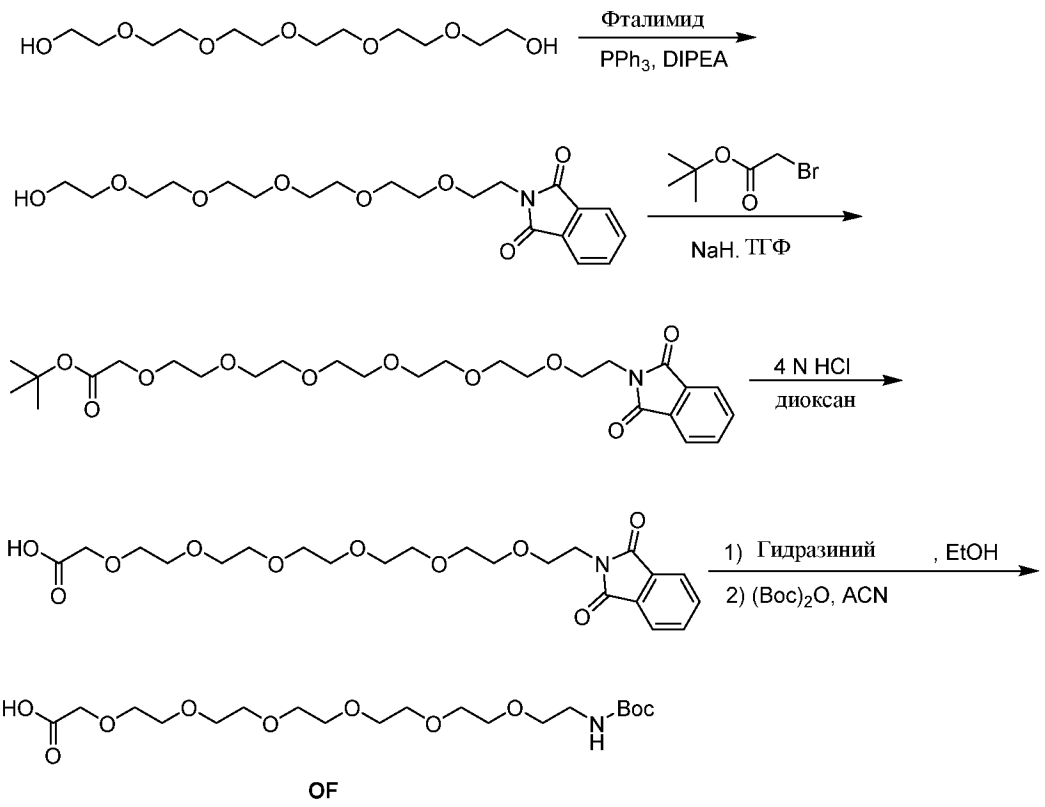
[003219] **(S)-7-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение OE)**



[003220] (S)-7-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-((S)-2-(2-метоксиацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид синтезировали как описано для промежуточного соединения LY, используя 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил-4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение OO, в качестве тозилата на стадии 1 для соединения со спиртовым промежуточным соединением MH. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (ушир. s., 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 1 H), 7,30-7,46 (m, 1 H), 6,77 - 7,14 (m, 7 H), 4,63-5,11 (m, 5H), 4,03 - 4,10 (m, 2 H), 3,70 - 3,92 (m, 4 H), 3,40 - 3,63 (m, 18 H), 3,28 - 3,35 (m, 3 H), 2,91 - 3,08 (m, 2 H), 2,78 - 2,88 (m, 2 H), 2,61 - 2,76 (m, 2 H), 1,52-1,88 (m, 4 H), 0,84-1,04 (m, 9 H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 771,2 $(M+H)^+$.

[003221] **2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азапентакозан-25-овая кислота (Промежуточное соединение OF)**



OF

[003222] Стадия 1 -2-(17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)изоиндолин-1,3-дион

[003223] К перемешиваемому раствору 3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1,17-диола (10 г, 35..4 ммоль, № CAS 2615-15-8) в ТГФ (200 мл) добавляли фталимид (6,253 г, 42,51 ммоль), и PPh_3 (12,06 г, 46,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь несколько раз дегазировали и продували с помощью азота. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C затем DEAD (8,02 г, 46,02 ммоль) по каплям к реакционной смеси добавляли при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ / MeOH = 0% - 10%), в результате чего получали желаемое

соединение (6,4 г, 44,0 %) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,93 - 7,81 (m, 4H), 4,57 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3,75 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,63 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 7H), 3,46 (ddd, J = 7,0, 4,7, 1,9 Гц, 7H), 3,43 - 3,38 (m, 6H).

[003224] Стадия 2 - трет-бутил-20-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозан-1-оат

[003225] К раствору 2-(17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)изоиндолин-1,3-диона (7,0 г, 17,03 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 60% NaH (885,6 мг, 22,14 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 0,5 ч при 0 °C к реакционной смеси по каплям добавляли трет-бутил-2-бромацетат (4,65 г, 23,84 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов, затем нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение еще 2 часов. Реакционную смесь гасили водой при 0 °C, и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 0%-10%), в результате чего получали желаемое соединение (4,5 г, 50,3 %) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 526,3 $(M+H)^+$.

[003226] Стадия 3 - 20-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозан-1-овая кислота

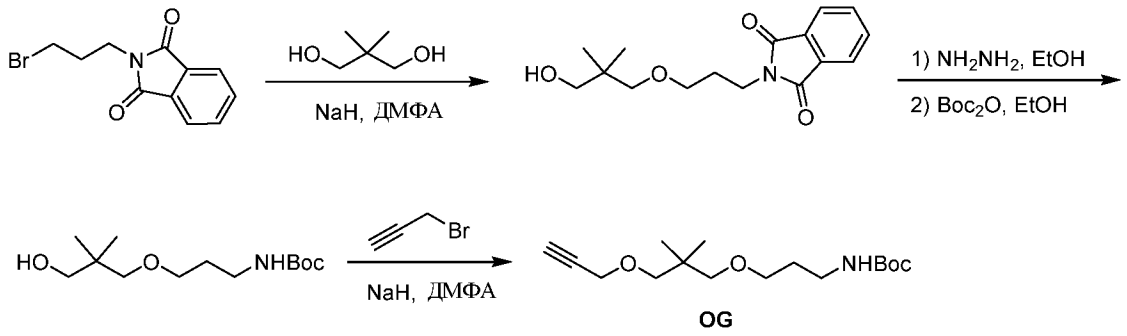
[003227] К раствору трет-бутил-20-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозан-1-оата (4,5 г, 8,571 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали желаемое соединение (3,5 г, 87,1 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 470,2 $(M+H)^+$.

[003228] Стадия 4: 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азапентакозан-25-овая кислота

[003229] К раствору 20-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3,6,9,12,15,18-гексаоксаикозан-1-овой кислоты (3,5 г, 7,463 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидразиний (716,8 мг, 22,4 ммоль, 99 %) при к.т.. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Образовалось твердое вещество белого цвета, затем реакционную смесь

фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в CH_3CN (100 мл). К реакционной смеси добавляли $(Boc)_2O$ (9,8 г, 44,8 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 0%-10%), в результате чего получали желаемое соединение (1,4 г, 42,7 %) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 440,5 $(M+H)^+$.

[003230] **Трет-бутил-N-[3-[2,2-диметил-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат (Промежуточное соединение OG)**



OG

[003231] Стадия 1 - 2-[3-(3-Гидрокси-2,2-диметилпропокси)пропил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион

[003232] К раствору 2,2-диметилпропан-1,3-диол (38,8 г, 373 ммоль, № CAS 126-30-7) в ДМФА (400 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 15,0 г, 375 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Затем по каплям добавляли раствор 2-(3-бромпропил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (50 г, 187 ммоль, № CAS 5460-29-7) в ДМФА (50 мл) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию гасили путем добавления раствора HOAc (60 г) в воде (1 л) при комнатной температуре. Полученную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (3 x 500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 50% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали 2-[3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)пропил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион (7,4 г, 11%) в виде твердого

вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (dd, J = 5,5, 3,1 Гц, 2H), 7,69 (dd, J = 5,5, 3,1 Гц, 2H), 3,77 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 1,92 (p, J = 6,2 Гц, 2H), 0,86 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 18)]^+$ = 292,30.

[003233] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)пропил]карбамат

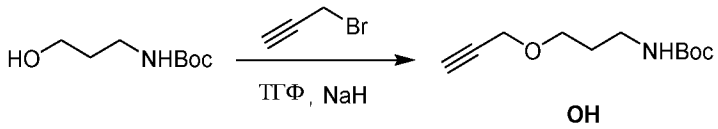
[003234] К перемешиваемому раствору 2-[3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)пропил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (6,1 г, 20,9 ммоль) в EtOH (400 мл) добавляли гидразина гидрат (2,1 г, 41,9 ммоль, 98%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 70 °C. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К указанной выше смеси добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (27,4 г, 125,6 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение еще 16 часов при комнатной температуре. После фильтрации остаток на фильтре промывали EtOH (50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 25% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)пропил]карбамат (5,6 г, 82%) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,00 (ушир. s, 1H), 3,45 (td, J = 5,8, 1,3 Гц, 2H), 3,40 (t, J = 2,0 Гц, 2H), 3,25-3,14 (m, 4H), 1,71 (p, J = 6,6, 6,1 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,87 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M - 100 + 1)]^+$ = 162,35.

[003235] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[3-[2,2-диметил-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат

[003236] К раствору *трет*-бутил-N-[3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропокси)пропил]карбамата (5,6 г, 21,4 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,7 г, 42,5 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Затем по каплям добавляли раствор 3-бромпроп-1-ина (2,5 г, 21,43 ммоль) в ДМФА (20 мл) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водный NH_4Cl (300 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 10% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-[2,2-диметил-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат (2,9 г, 45%) в виде масла светло-желтого цвета: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,71 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,10 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,41-3,31 (m, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,98 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 1,61 (p, J = 6,6 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,84 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 300,20.

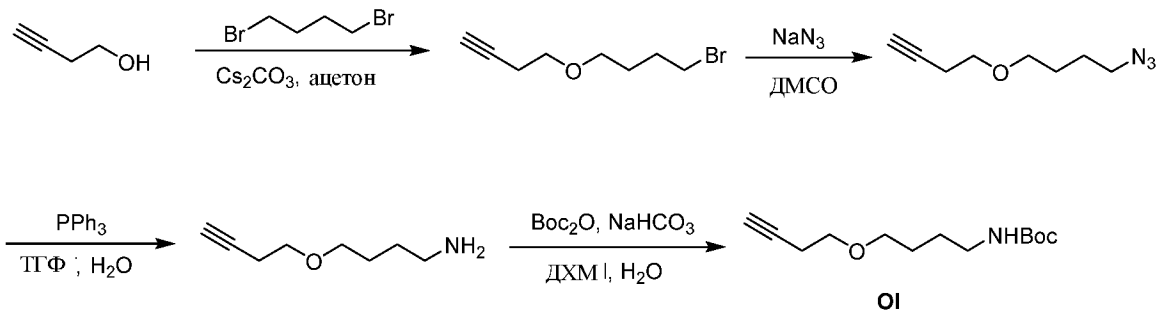
[003237] ***Трет*-бутил-N-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил]карбамат (Промежуточное соединение OH)**



OH

[003238] Раствор *трет*-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (1 г, 6 ммоль, № CAS 58885-58-8) в ТГФ (40 мл) обрабатывали с использованием NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,3 г, 14 ммоль) в течение 30 мин при 0 °C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли раствор 3-бромпроп-1-ина (0,7 г, 6,28 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4HCO_3 (100 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 5%-20% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил]карбамат (0,6 г, 49%) в виде масла желтого цвета: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,77 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,10 (t, J = 2,0 Гц, 2H), 3,44-3,39 (m, 3H), 2,99-2,91 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M - 1)]^-$ = 212,2.

[003239] ***Трет*-бутил-N-[4-(бут-3-ин-1-илокси)бутил]карбамат (Промежуточное соединение OI)**



OI

[003240] Стадия 1 - 4-(4-Бромбутокси)бут-1-ин

[003241] К перемешиваемому раствору 1,4-дибромбутана (201 г, 933 ммоль) в ацетоне (1 л) добавляли Cs_2CO_3 (223 г, 685 ммоль) и бут-3-ин-1-ол (43,6 г, 622,05 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После фильтрации остаток на фильтре промывали ацетоном (2 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 1% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали 4-(4-бромбутокси)бут-1-ин (29 г, 23%) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,54 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,44 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,45 (td, J = 7,0, 2,6 Гц, 2H), 2,02-1,88 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 2H).

[003242] Стадия 2 - 4-(4-азидобутокси)бут-1-ин

[003243] Смесь 4-(4-бромбутокси)бут-1-ина (29 г, 141 ммоль) и NaN_3 (14 г, 212 ммоль) в ДМСО (300 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли ледяной водой (1 л) и подвергали экстракции смесью петролейный эфир/EtOAc (5/1, об./об., 2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 4-(4-азидобутокси)бут-1-ин (22,2 г, 94%) в виде масла светло-желтого цвета: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,53 (td, J = 6,9, 1,6 Гц, 2H), 3,47 (td, J = 6,0, 1,7 Гц, 2H), 3,29 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 2,44 (tt, J = 7,0, 2,2 Гц, 2H), 1,97 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 1,73-1,57 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(2M + 1)]^+$ = 335,25.

[003244] Стадия 3 - 4-(Бут-3-ин-1-илокси)бутан-1-амин

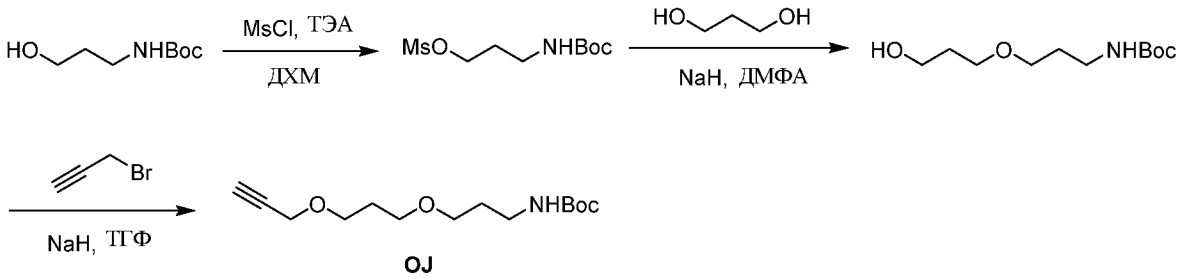
[003245] Раствор 4-(4-азидобутокси)бут-1-ина (22,2 г, 132,8 ммоль) и Ph_3P (52,2 г, 199,2 ммоль) в ТГФ (400 мл) и H_2O (80 мл) перемешивали в течение 4 ч при 50 °C в атмосфере

азота. Полученную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с удалением ТГФ. Остаток подкисляли до pH = 1 с использованием 4 М водного раствора HCl. Полученную смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (2 x 500 мл). Водный слой нейтрализовали до значения pH, равного 7 с использованием 2 М водного раствора NaOH, и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт (18 г). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 142,1$.

[003246] Стадия 4 - *Трет*-бутил-N-[4-(бут-3-ин-1-илокси)бутил]карбамат

[003247] К перемешиваемому раствору 4-(бут-3-ин-1-илокси)бутан-1-амина (18 г, 127,5 ммоль) в ДХМ (500 мл) и H_2O (500 мл) добавляли $NaHCO_3$ (21,4 г, 254,9 ммоль) и Boc_2O (33,4 г, 152,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь подвергали экстракции CH_2Cl_2 (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 20% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[4-(бут-3-ин-1-илокси)бутил]карбамат (30 г, 98%) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,67 (s, 1H), 3,54 (td, J = 6,9, 3,6 Гц, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,13 (q, J = 5,6, 4,7 Гц, 2H), 2,45 (dh, J = 7,2, 4,0, 3,5 Гц, 2H), 1,98 (q, J = 2,8 Гц, 1H), 1,58 (td, J = 8,7, 7,7, 4,4 Гц, 4H), 1,42 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 242,3$.

[003248] ***трет*-бутил-N-[3-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат (Промежуточное соединение OJ)**



OJ

[003249] Стадия 1 - *трет*-бутил-N-[3-(метансульфонилокси)пропил]карбамата

[003250] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (92,6 г, 528,4 ммоль, № CAS 58885-58-8) в ДХМ (800 мл) по каплям добавляли ТЭА (80,2 г, 792,7 ммоль) и раствор MsCl (60,5 г, 528,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (2 л) и подвергали экстракции с использованием CH_2Cl_2 (3 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 40% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-(метансульфонилокси)пропил]карбамат (112 г, 84%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,91 (ушир. s, 1H), 4,24 (td, J = 6,9, 6,4, 2,9 Гц, 2H), 3,21 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 3,06-2,92 (m, 3H), 1,89 (pd, J = 6,3, 2,6 Гц, 2H), 1,39 (d, J = 3,0 Гц, 9H).

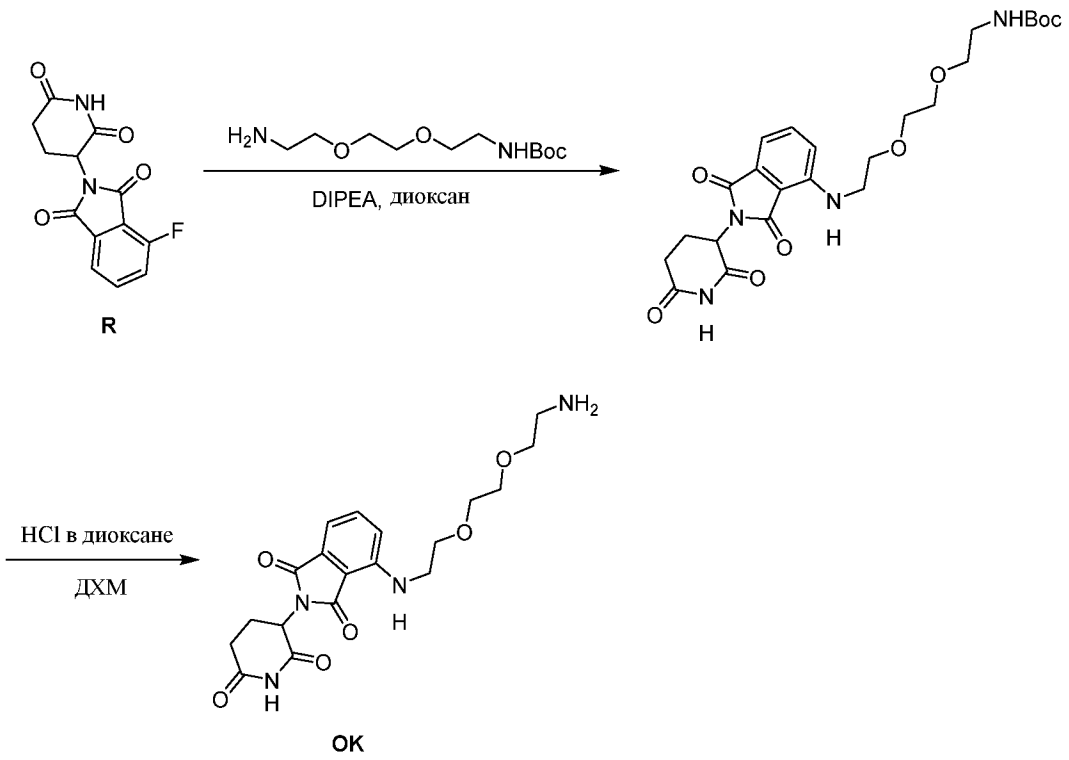
[003251] Стадия 2 - *трет*-бутил-N-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]карбамат

[003252] К раствору пропан-1,3-диола (50 г, 657 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли гидрид натрия (4,79 г, 200 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. К указанной выше смеси по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-N-[3-(метансульфонилокси)пропил]карбамата (25,3 г, 100 ммоль) в ДМФА (150 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали солевым раствором (1,5 л) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 30% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]карбамат (13,7 г, 59%) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,11 (s, 1H), 3,57 (td, J = 6,3, 1,9 Гц, 2H), 3,50-3,42 (m, 4H), 3,19 (q, J = 6,5 Гц, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,71 (p, J = 6,5 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 234,15.

[003253] Стадия 3 - *трет*-бутил-N-[3-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат

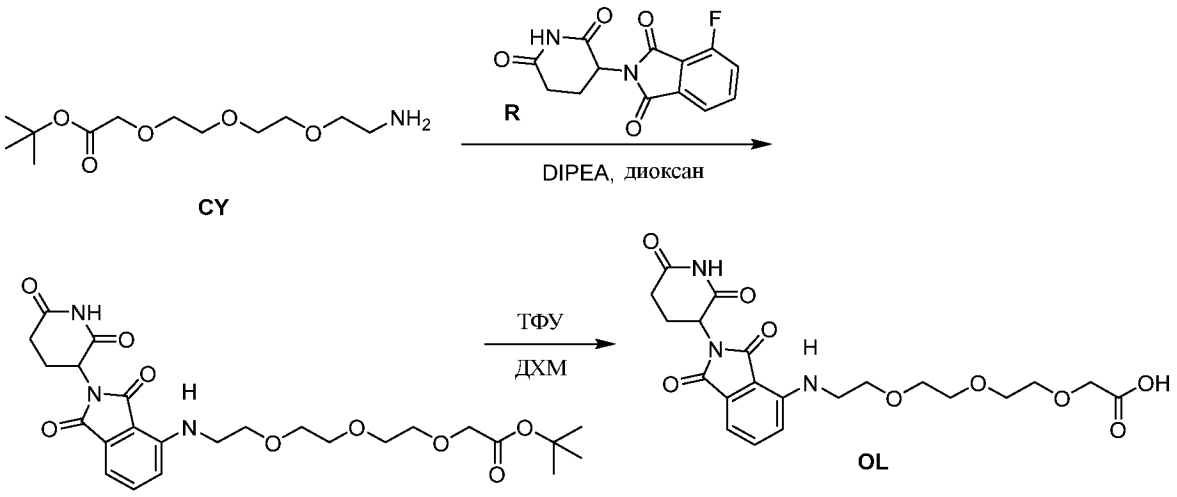
[003254] К раствору *трет*-бутил-N-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]карбамат (12,5 г, 53,6 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли гидрид натрия (2,6 г, 108,3 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли раствор 3-бромпроп-1-ина (6,4 г, 53,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) при 0 °C, разбавляли солевым раствором (500 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием 25% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали *трет*-бутил-N-[3-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат (9,2 г, 60%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,90 (ушир. s, 1H), 4,11 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,18 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,42 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,83 (p, J = 6,2 Гц, 2H), 1,71 (p, J = 6,2 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H).

[003255] **4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение OK)**



[003256] 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион синтезировали как описано на стадиях 1-2 примера 127.

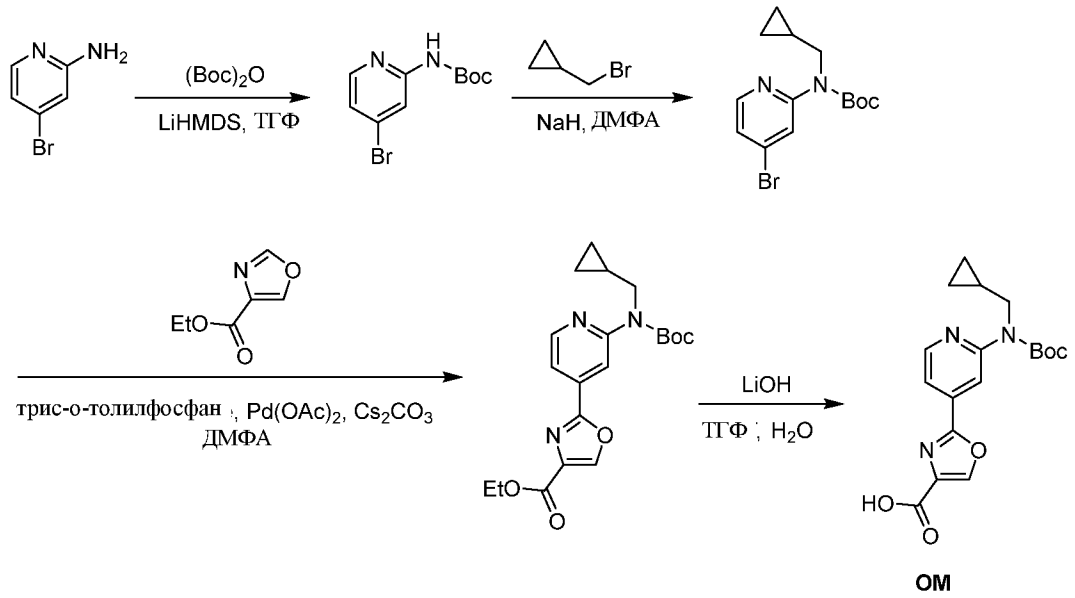
[003257] **2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (Промежуточное соединение OL)**



[003258] 2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту синтезировали на стадиях 1-2 примера

152.

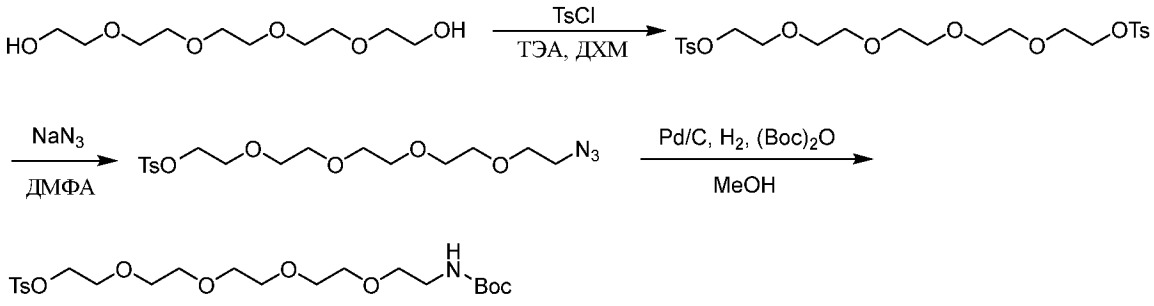
[003259] **2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение OM)**



OM

[003260] 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновую кислоту синтезировали на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения DF.

[003261] **2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение ON)**



ON

[003262] Стадия 1 - 3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диилбис(4-метилбензолсульфонат)

[003263] К смеси 3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диола (10 г, 42 ммоль, № CAS 75506-78-4) и TsCl (17,56 г,92,4 ммоль) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли ТЭА (17 г, 168

ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл x 2), солевым раствором (100 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, и фильтровали. Органическую фазу упаривали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (19,17 г, 83,35 выход) в виде твердого вещества желтого цвета ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 547,1 $(M+H)^+$.

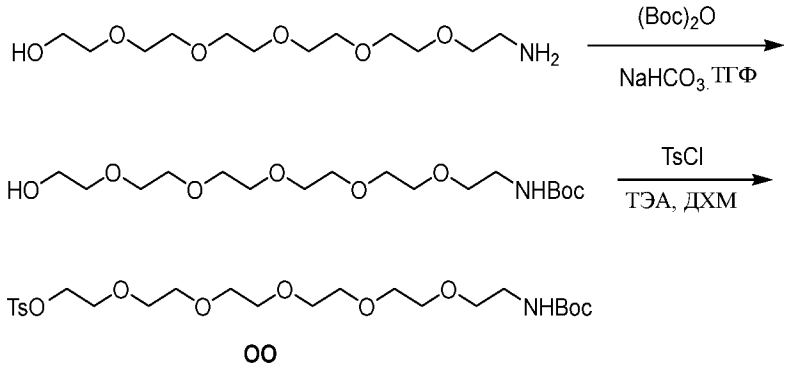
[003264] Стадия 2 - 3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диил-бис(4-метилбензолсульфонат)

[003265] К раствору 3,6,9,12-тетраоксатетрадекан-1,14-диил-бис(4-метилбензолсульфоната) (19,17 г, 35,1 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли NaN_3(2,51 г, 38,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь вливали в воду (300 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл x 3) и солевым раствором (300 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, и фильтровали. Органическую фазу упаривали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (6,5 г, 44% выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 418,2 $(M+H)^+$.

[003266] Стадия 3 - 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил-4-метилбензолсульфонат

[003267] Смесь 14-азидо-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил-4-метилбензолсульфоната (10 г, 20,4 ммоль), Pd/C (20 %, 1 g), $(Boc)_2O$ (6,7 г, 30,6 ммоль) и MeOH (200 мл) перемешивали в течение в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. К смеси добавляли H_2O (200 мл) затем эту смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (300 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1 до 1/1 до ЭА), в результате чего получали 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил-4-метилбензолсульфонат (8,2 г, 69 % выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81-7,79 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,35-7,33 (d, J = 8 Гц, 2H), 4,17-4,13 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,70-3,47 (m, 16H), 3,31-3,29 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 492,7 $(M+H)^+$.

[003268] **2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение OO)**



OO

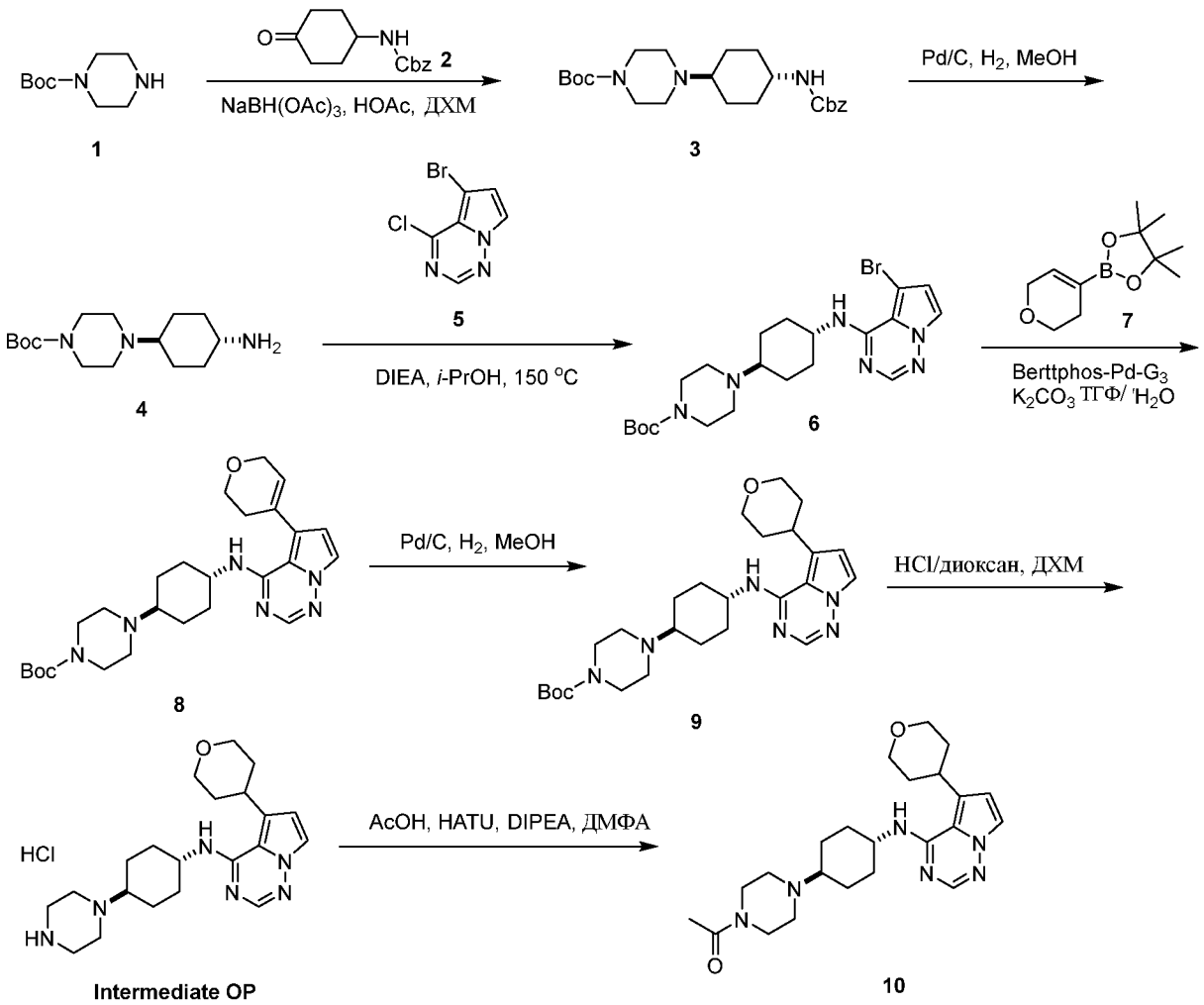
[003269] Стадия 1 - трет-бутил-трет-бутил(17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)карбамат

[003270] К перемешиваемому раствору 17-амино-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ола (4,0 г, 14,22 ммоль, № CAS 39160-70-8) в ТГФ (50 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (3,72 г, 17,06 ммоль) и $NaHCO_3$ (насыщенный раствор, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали на колонке, в результате чего получали желаемое соединение (4,96 г, выход, 73%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 382,43 $(M+H)^+$.

[003271] Стадия 2 - 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил-4-метилбензолсульфонат

[003272] К перемешиваемому раствору трет-бутил(17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)карбамата (2,0 г, 5,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (1,06 г, 10,5 ммоль) при комнатной температуре. К указанной выше реакционной смеси по каплям добавляли TsCl (2,0 г, 10,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 5% - 80%), в результате чего получали желаемое соединение (1,85 г, 66 %) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 536,50 $(M+H)^+$.

[003273] **N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Промежуточное соединение OP)**



[003274] Стадия 1 - Трет-бутил-4-(транс-4-(((бензилокси)карбонил)амино)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат (3)

[003275] Реакцию проводили параллельно для двух партий: к раствору трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (24,0 г, 129 ммоль) в ДХМ (400 мл) добавляли бензил-N-(4-оксоциклогексил)карбамат (31,9 г, 129 ммоль, № CAS 16801-63-1), HOAc (3,15 г, 52,5 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (81,9 г, 387 ммоль) последовательно при 0-10 °C и полученную смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь двух партий объединяли, подщелачивали до pH = 8 с использованием насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, и распределяли. Водную фазу подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм;

подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 50%-75% ,26 мин,40% мин), в результате чего получали две фракции. Первая фракция представляла собой указанное в заголовке соединение (20,0 г, 18% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,46-7,29 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,43 (m, 5H), 2,50 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,90 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,27 (m, 2 H), 1,22-1,08 (m, 2H). Вторая фракция представляла собой нежелаемый цис-изомер (12,7 г, 11% выход).

[003276] Стадия 2 - Трет-бутил-4-(транс-4-аминоциклогексил)пиперазин-1-карбоксилат (4)

[003277] Смесь трет-бутил-4-[4-(бензилоксикарбониламино)циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (8,00 г, 16,4 ммоль) и Pd/C (800 мг, 10% чистота) в MeOH (80 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали, и осадок промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат и промывочные жидкости объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,3 г, неочищенное вещество) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 3,49-3,21 (m, 4H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,88 (t, J = 15,2 Гц, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,17-1,05 (m, 2H).

[003278] Стадия 3 - Трет-бутил-4-[4-[(5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (6)

[003279] 5-бром-4-хлор-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (250 мг, 1,08 ммоль, № CAS 1403767-33-8), DIPEA (555 мг, 4,30 ммоль) и трет-бутил-4-(4-аминоциклогексил)пиперазин-1-карбоксилат (350 мг, 1,23 ммоль) суспендировали в IPA (5 мл) в атмосфере азота и запечатывали в пробирку для обработки микроволновым излучением. Полученную в результате суспензию нагревали до 150 °C в течение 3 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с метанолом (5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 58% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 4H), 2,93 - 2,91 (m, 1H), 2,45 - 2,41 (m, 2H),

2,11 - 2,07 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,57 - 1,16 (m, 16H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 481,2 & 479,2 $(M+H)^+$.

[003280] Стадия 4 - Трет-бутил-4-[4-[[5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амино] циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (8)

[003281] Смесь трет-бутил-4-[4-[(5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 625 мкмоль), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (394 мг, 1,88 ммоль, № CAS 287944-16-5), Brettphos-Pd-G_3 (56,7 мг, 62,5 мкмоль) и K_2CO_3 (173 мг, 1,25 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (20 мл) и H_2O (4 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 55 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали водой (60 мл), подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 73% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,22 - 4,19 (m, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 3,84 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 4H), 2,46 - 2,44 (m, 4H), 2,36 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 2,10 - 2,07 (m, 2H), 1,83 - 1,80 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37 - 1,23 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 483,4 $(M+H)^+$.

[003282] Стадия 5 - Трет-бутил-4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилат (9)

[003283] К раствору трет-бутил-4-[4-[[5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амино]циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 455 мкмоль) в метаноле (30 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10%, масс.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 2,8Гц, 1H), 6,21 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,17 - 3,97 (m, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 2H),

3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 4H), 2,45 - 2,43 (m, 4H), 2,35 - 2,29 (m, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,66 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37 - 1,28 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 485,4 (M+H)$^+$.

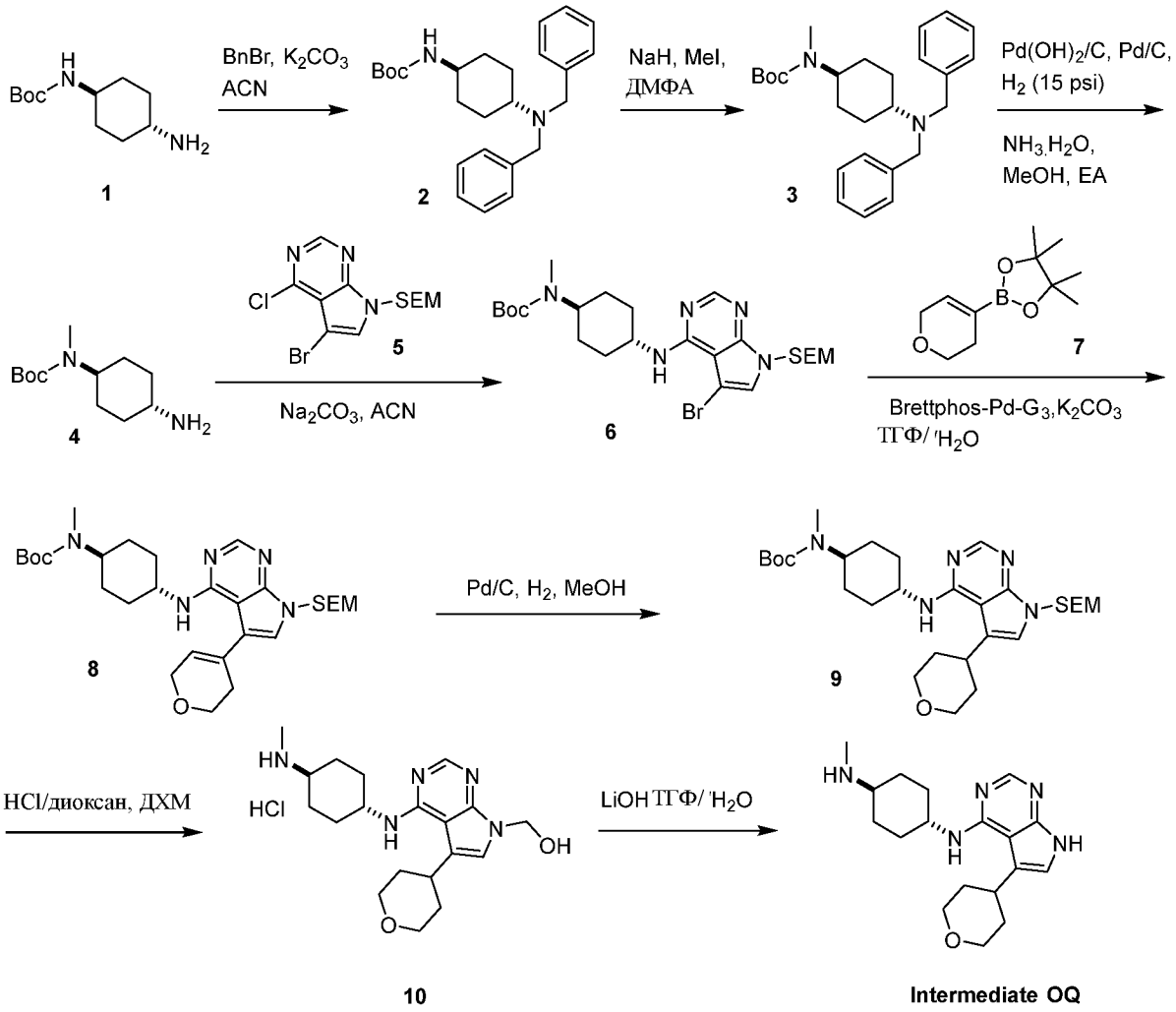
[003284] Стадия 6 - N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Промежуточное соединение OP)

[003285] К раствору трет-бутил-4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино] циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 345 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 минут. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (145 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 385,3 (M+H)$^+$.

[003286] Стадия 7 -1-[4-[4-[(5-Тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]этанон (10)

[003287] К раствору N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 4-амина (153 мг, 363 мкмоль, соль HCl) и AcOH (24,0 мг, 399 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (165 мг, 436 мкмоль). Затем добавляли DIPEA (187 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 3%-33%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (94,0 мг, 61% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 3,2, 10,8 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 10,8 Гц, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 6H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,43 - 2,39 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,87 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 427,3 (M+H)$^+$.

[003288] **N1-метил-N4-(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин (Промежуточное соединение OQ)**



[003289] **Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-(дибензиламино)циклогексил]карбамат (2)**

[003290] К раствору трет-бутил-N-(4-аминоциклогексил)карбамата (3,00 г, 14,0 ммоль, № CAS 177906-48-8) в ACN (50 мл) добавляли K_2CO_3 (5,80 г, 42,0 ммоль) и BnBr (7,18 г, 42,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,60 г, 83% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,38 - 7,26 (m, 8H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,32 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 1,78 (d, J = 10,4 Гц, 4H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,08 - 0,91 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 395,3 $(M+H)^+$.

[003291] **Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-(дибензиламино)циклогексил]-N-метилкарбамат (3)**

[003292] К раствору трет-бутил-N-[4-(дибензиламино)циклогексил]карбамата (4,00 г, 10,1 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли NaH (810 мг, 20,2 ммоль, 60% чистота) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа, и затем MeI (2,88 г, 20,2 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (60 мл) при 0°C, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растирали с ДМФА (8 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,70 г, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,2 Гц, 4H), 7,30 (t, *J* = 7,2 Гц, 4H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,72 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,58 - 1,30 (m, 14H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 409,2 $(M+H)^+$.

[003293] **Стадия 3 - Трет-бутил-N-(4-аминоциклогексил)-N-метилкарбамат (4)**

[003294] К раствору трет-бутил-N-[4-(дибензиламино)циклогексил]-N-метилкарбамата (2,60 г, 6,36 ммоль) в смешанном растворителе MeOH (10 мл) и ЭА (50 мл) добавляли $Pd(OH)_2$/C (200 мг, 10% чистота), Pd/C (200 мг, 10% чистота) и NH3•H2O (182 мг, 0,2 мл, 38% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 96% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,70 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 1,91 (d, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32 - 1,17 (m, 3H).

[003295] **Стадия 4 - Трет-бутил-N-[4-[[5-бром-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-N-метилкарбамат (6)**

[003296] К раствору трет-бутил-N-(4-аминоциклогексил)-N-метилкарбамата (1,25 г, 5,47 ммоль) и 2-[(5-бром-4-хлор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этилтриметилсилана (2,18 г, 6,02 ммоль, из **I-442**) в ACN (50 мл) добавляли

Na_2CO_3 (1,16 г, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,40 г, 79% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,06 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,49 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,08 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 4H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,81 (t, J = 8,0 Гц, 2H), -0,09 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 554,2 $(M+H)^+$.

[003297] **Стадия 5 - Трет-бутил-N-[4-[[5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-N-метилкарбамат (8)**

[003298] К смеси трет-бутил-N-[4-[[5-бром-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-N-метилкарбамата (1,20 г, 2,16 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,36 г, 6,49 ммоль, № CAS 287944-16-5) в смешанном растворителе ТГФ (20 мл) и H_2O (4 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G_3 (196 мг, 216 мкмоль) и K_2CO_3 (598 мг, 4,33 ммоль). Смесь дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 55 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток промывали водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (6 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,92 г, 76% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,24 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,84 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,49 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,09 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 4H), 1,45 - 1,35 (m, 11H), 0,81 (t, J = 8,0 Гц, 2H), -0,08 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 558,4 $(M+H)^+$.

[003299] **Стадия 6 - Трет-бутил-N-метил-N-[4-[[5-тетрагидропиран-4-ил-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (9)**

[003300] К раствору трет-бутил-N-[4-[[5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-N-метилкарбамата (200 мг, 358 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (60,0 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25°C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (195 мг, 88% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 560,3 $(M+H)^+$.

[003301] **Стадия 7-[4-[[4-(Метиламино)циклогексил]амино]-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метанол (10)**

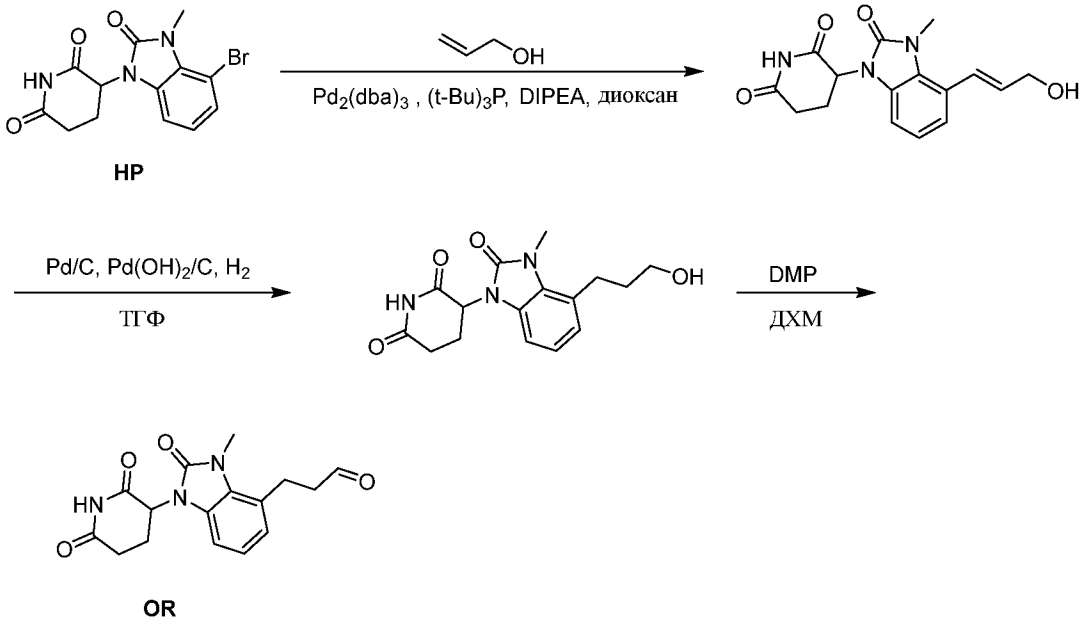
[003302] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[4-[[5-тетрагидропиран-4-ил-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (190 мг, 339 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 63% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 360,1 $(M+H)^+$.

[003303] **Стадия 8 - N1-метил-N4-(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин (Промежуточное соединение OQ)**

[003304] К раствору [4-[[4-(метиламино)циклогексил]амино]-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метанола (120 мг, 303 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (6 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (50,8 мг, 1,21 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 7, и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,1 мг, 12% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 3,2, 11,2 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 4H), 2,01 - 1,80 (m, 6H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,20 - 1,01 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 330,3 $(M+H)^+$.

[003305] **3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пропаналь (Промежуточное соединение OR)**



[003306] Стадия 1 - (E)-3-(4-(3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[003307] Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоль, промежуточное соединение HP), проп-2-ен-1-ола (0,500 г, 8,61 ммоль), DIPEA (764. мг, 5,91 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (271 мг, 296 мкмоль) и $P(t\text{-}Bu)_3$ (1,20 г, 591 мкмоль, 10% чистота в растворе гексана) в диоксане (50 мл) дегазировали и затем нагревали до 30 °C в течение 24 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (860 мг, 88% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 316,1 $(M + H)^+$.

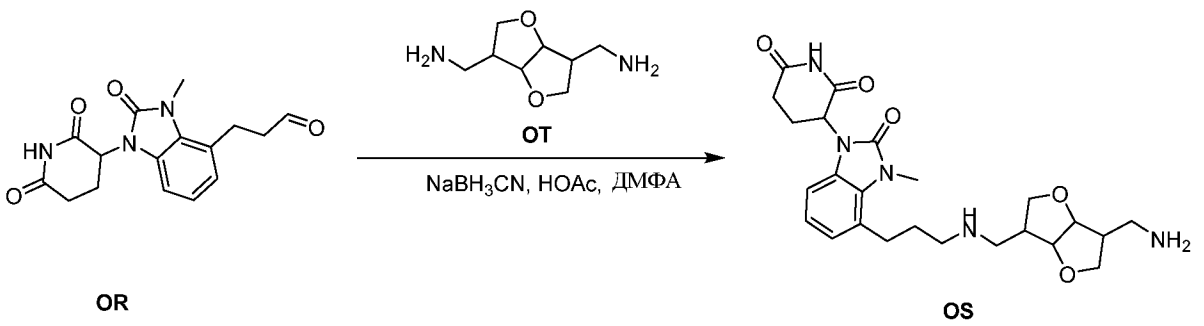
[003308] Стадия 2 - 3-(4-(3-Гидроксипропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин- 2,6-дион

[003309] К раствору 3-[4-[(E)-3-гидроксипроп-1-енил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (860 мг, 2,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 163 мкмоль) (10%, *масс.)* в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 44% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 318,1 $(M + H)^+$.

[003310] Стадия 3 - 3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пропаналь

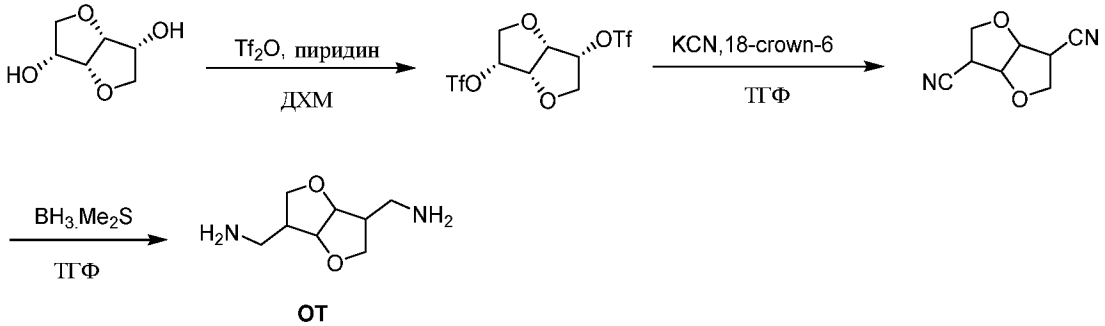
[003311] К раствору 3-[4-(3-гидроксипропил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (250 мг, 788 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (400 мг, 945 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным тиосульфатом натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 8,33 - 8,04 (m, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,21 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H).

[003312] **3-(4-(3-(((6-(Аминометил)гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил)метил)амино)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение OS)**



[003313] К раствору 3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропаналя (120 мг, 380 мкмоль, промежуточное соединение OR) и [6-(аминометил)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил]метанамина (328 мг, 1,90 ммоль, промежуточное соединение OT) в ДМФА (5 мл) добавляли 4Å МС (100 мг) и HOAc (45,7 мг, 761 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Затем $NaBH_3CN$ (47,8 мг, 761 мкмоль) добавляли. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 1%-25%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 23% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 472,3 $(M + H)^+$.

[003314] **[6-(Аминометил)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил]метанамин (Промежуточное соединение OT)**



[003315] Стадия 1 -[(3R,3aS,6R,6aS)-6-(Трифторметилсульфонилокси)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b] фуран-3-ил]трифторметансульфонат

[003316] К раствору (3R,3aR,6R,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3,6-диола (25,0 г, 171 ммоль, № CAS 641-74-7) и пиридин (32,4 г, 410 ммоль) в ДХМ (250 мл) при 0 °C по каплям добавляли Tf_2O (115 г, 410 ммоль, 67,74 мл). Затем смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. водного раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 3. Смесь промывали H_2O (3 X 50 мл). Органический слой подщелачивали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ до тех пор, пока pH не становился равен 8. Органический слой затем промывали солевым раствором (2 X 30 мл) и сушили над Na_2SO_4, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 г, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,28 - 5,19 (m, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 4H).

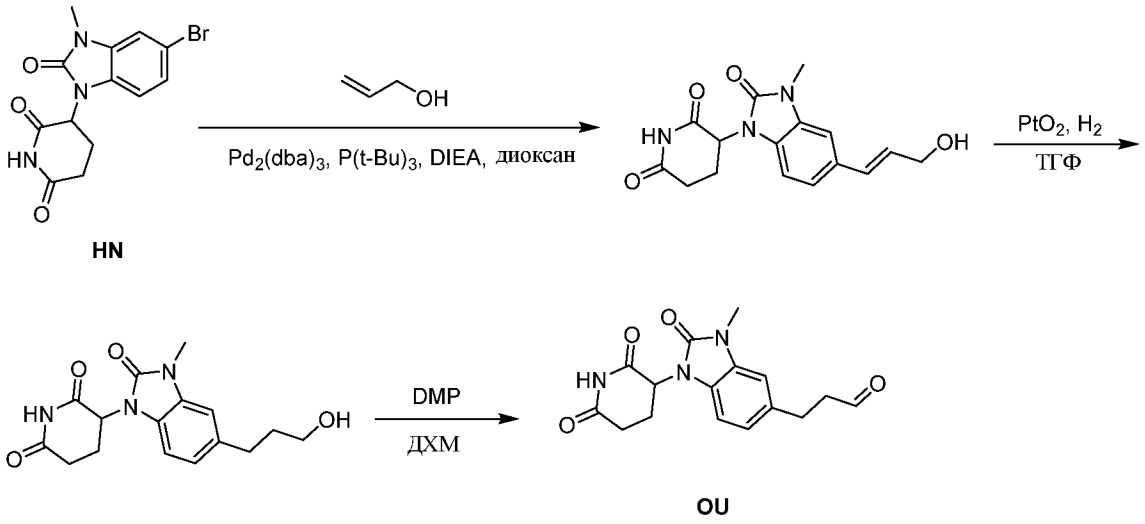
[003317] Стадия 2 - 2,3,3A,5,6,6a-Гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3,6-дикарбонитрил

[003318] К смеси 18-краун-6 (58,9 г, 223 ммоль) и KCN (48,4 г, 743 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли раствор [(3R,3aS,6R,6aS)-6-(трифторметилсульфонилокси)-2,3,3a,5,6,6a - гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил]трифторметансульфоната (61,0 г, 148 ммоль) в ТГФ (400 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем смесь вливали в холодную воду (200 мл) и подвергали экстракции хлороформом (5 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Mg_2SO_4, затем фильтровали. Фильтрат обесцвечивали активированным углем. После фильтрации через слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 20% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,03 (s, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 4H), 3,22 – 3,19 (m, 2H).

[003319] Стадия 3 - [6-(Аминометил)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил]метанамин

[003320] К раствору 2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3,6-дикарбонитрила-(2,50 г, 15,2 ммоль) в ТГФ (25,0 мл) по каплям добавляли BH_3-Me_2S (10,0 М, 25,0 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили MeOH (50 мл). Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,62 г, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4,30 - 3,86 (m, 1H), 3,71 - 3,47 (m, 4H), 3,12 - 2,91 (m, 3H), 2,68 - 2,50 (m, 2H), 1,68 - 1,40 (m, 2H).

[003321] **3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропаналь (Промежуточное соединение OU)**



HN

OU

[003322] Стадия 1 - 3-[5-(3-Гидроксипроп-1-енил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003323] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоль, промежуточное соединение HN) и проп-2-ен-1-ола (350 мг, 6,03 ммоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли $P(t\text{-}Bu)_3$ (1,20 г, 591 мкмоль, 10 масс. %), $Pd_2(dba)_3$ (270 мг, 295 мкмоль) и DIPEA (496 мг, 3,84 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (750 мг, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,80 - 9,62 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 - 6,93 (m, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,94 - 2,89 (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).

[003324] Стадия 2 - 3-[5-(3-Гидроксипропил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

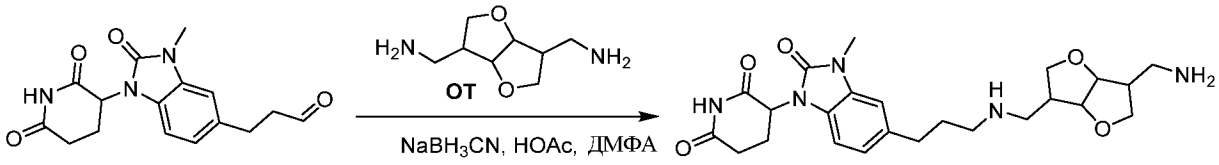
[003325] К раствору 3-[5-[(E)-3-гидроксипроп-1-енил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (750 мг, 2,38 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли PtO_2 (54,0 мг, 237 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали

под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 29% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 1H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,98 - 2,78 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 2H).

[003326] Стадия 3 - 3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропаналь

[003327] К раствору 3-[5-(3-гидроксипропил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (220 мг, 693 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли DMP (352 мг, 831 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 316,1(M+H)$^+$.

[003328] **3-[5-[3-[[3-(Аминометил)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]фуран-6-ил]метиламино]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение OV)**

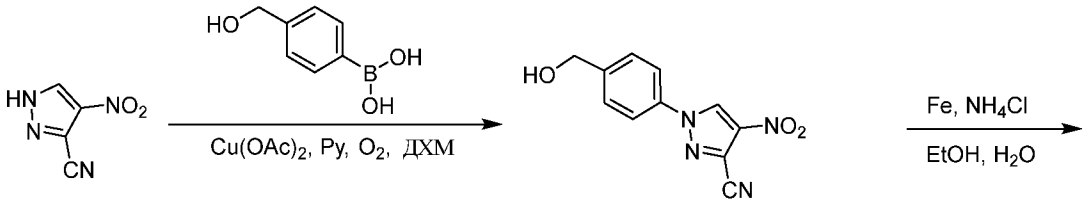


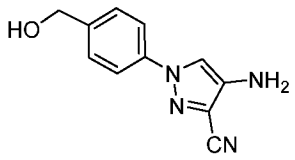
OU OV

[003329] К раствору 3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропаналя (190 мг, 602 мкмоль, промежуточное соединение OU), [6-(аминометил)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил]метанамина (518 мг, 3,01 ммоль, промежуточное соединение OT) в ДМФА (6,00 мл) добавляли HOAc (72,3 мг, 1,21 ммоль) и 4Å молекулярные сита (10,0 мг). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до 25 °C, затем добавляли $NaBH_3CN$ (75,7 мг, 1,21 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь гасили с

использованием H_2O (1 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 42% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,42 - 5,28 (m, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H), 2,47 - 2,46 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 6H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 2H).

[003330] **4-Амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбонитрила (Промежуточное соединение OW) (IRW-598)**





OW

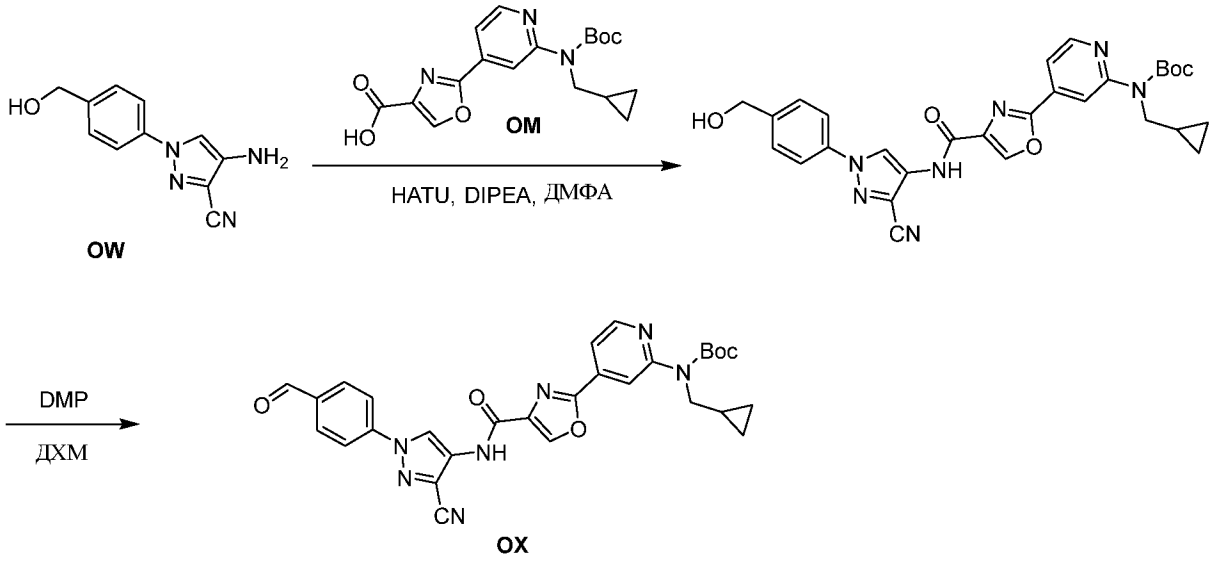
[003331] Стадия 1-1-[4-(Гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбонитрил

[003332] К смеси 4-нитро-1H-пиразол-3-карбонитрила (3,00 г, 21,7 ммоль, № CAS 61241-07-4) и [4-(гидроксилметил)фенил]бороновой кислоты (2,20 г, 14,4 ммоль, № CAS 59012-93-2) в смешанном растворителе пиридина (25 мл) и ДХМ (75 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (3,94 г, 21,7 ммоль) в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)), затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 78% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (s, 1H).

[003333] Стадия 2- 4-Амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбонитрил

[003334] К смеси 1-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбонитрила (3,00 г, 12,3 ммоль) в смешанном растворителе EtOH (120 мл) и H_2O (30 мл) добавляли NH_4Cl (6,57 г, 123 ммоль). Смесь нагревали до 65 °C. Затем порциями добавляли Fe (6,86 г, 123 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь охлаждали до 25 °C, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 42% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,25 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Гц, 2H).

[003335] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-циано-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (Промежуточное соединение OX)**



[003336] Стадия 1- Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-циано-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[003337] К смеси 4-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбонитрила (300 мг, 1,40 ммоль, промежуточное соединение OW) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (503 мг, 1,40 ммоль, промежуточное соединение OM) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (543 мг, 4,20 ммоль) и HATU (639 мг, 1,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (453 мг, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,72 (d, J = 1,2, 4,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,34 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,88 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,20 - 1,15 (m, 1H), 0,46 - 0,37 (m, 2H), 0,30 - 0,20 (m, 2H).

[003338] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-циано-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[003339] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[3-циано-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (350 мг, 630 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляли DMP (294 мг, 693 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения к смеси добавляли водный раствор тиосульфата натрия (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,14 - 9,02 (m, 2H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 8,14 - 8,08 (m, 2H), 7,72 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,26 - 1,11 (m, 1H), 0,49 - 0,37 (m, 2H), 0,30 - 0,21 (m, 2H).

[003340] **6-Бром-3H-1,3-бензоксазол-2-он (Промежуточное соединение OY)**

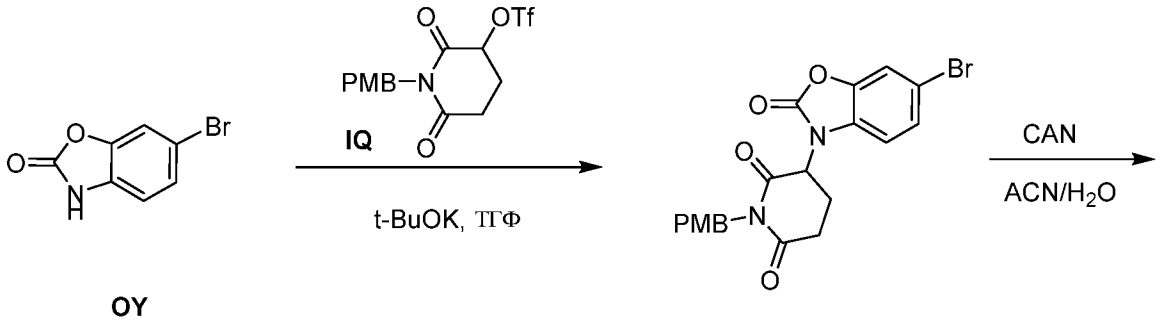


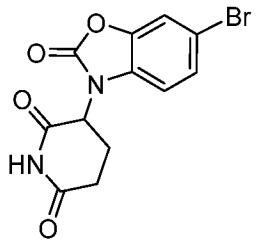
OY

[003341] К раствору 2-амино-5-бром-фенола (4,50 г, 23,9 ммоль, № CAS 38191-34-3) в ТГФ (120 мл) добавляли CDI (4,66 г, 28,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь добавляли в воду (240 мл) и pH

смеси доводили до значения, равного 6 ~ 7 с использованием 2,0 М водного раствора HCl, затем добавляли этилацетат (150 мл). Отделяли органический слой и промывали насыщенным раствором хлорида натрия(20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали в толуоле (60 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,75 г, 90% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,58 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 216,0 & 214,0 $(M + Na)^+$.

[003342] **3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение OZ)**





[003343] Стадия 1 - 3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

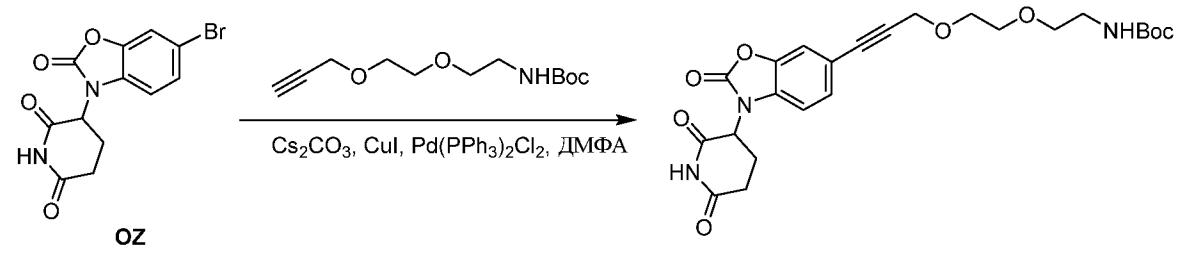
[003344] К раствору 6-бром-3H-1,3-бензоксазол-2-она (2,00 г, 9,35 ммоль, промежуточное соединение OY) в ТГФ (50 мл) добавляли t-BuOK (1,26 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После этого по каплям добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (4,81 г, 12,6 ммоль, промежуточное соединение IQ) в раствор ТГФ (30 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2. После

завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл), и подвергали экстракции с использованием этилацетата (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА: ДХМ = 5:1:2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,75 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 - 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,89 - 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 2H) 3,81 (s, 3H), 2,67 - 2,64 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,38 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 466,9 & 468,9 $(M + Na)^+$.

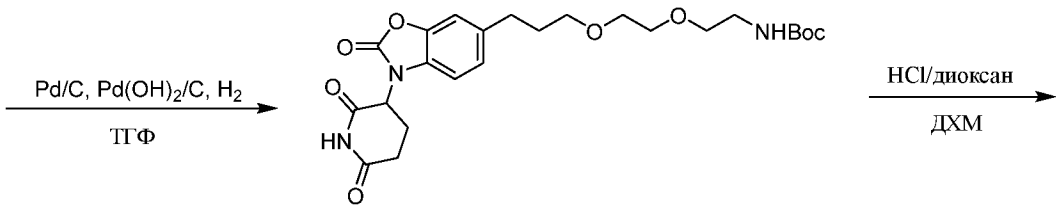
[003345] Стадия 2 - 3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион

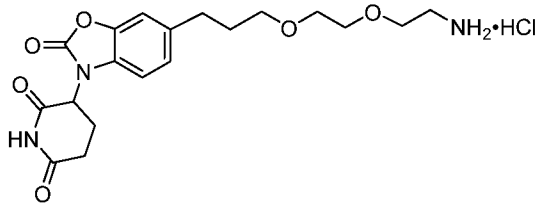
[003346] К смеси 3-(6-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 4,49 ммоль) в ACN (60 мл) добавляли CAN (7,39 г, 13,4 ммоль) в растворе H_2O (20 мл) и реакционную смесь дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 61% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,00 - 2,80 (m, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,18 - 2,15 (m Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 325,0 &327,0 $(M+H)^+$.

[003347] **2- 3-[6-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение PA)**



OZ





PA

[003348] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[003349] 3-(6-Бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (400 мг, 1,23 ммоль, промежуточное соединение OZ), трет-бутилN-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат (898 мг, 3,69 ммоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (86,3 мг, 123 мкмоль), CuI (23,4 мг, 123 мкмоль), 4Å MC (400 мг, 307 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,00 г, 6,15 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ACN), в результате чего получали продукт с примесями. Указанный продукт с примесями повторно очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 54% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8

Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,18 - 2,16 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,37 - 1,36 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 510,2 $(M + Na)^+$.

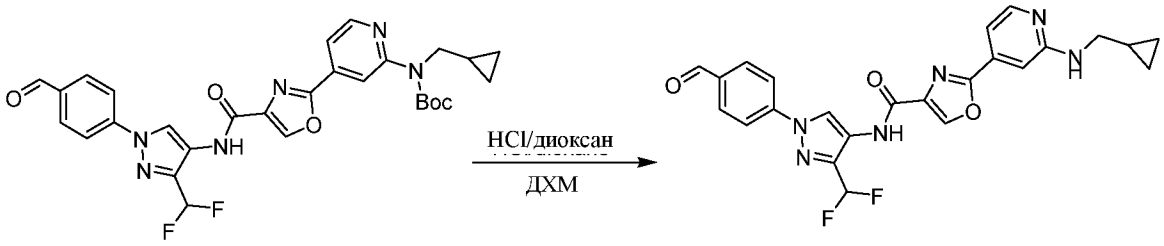
[003350] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[003351] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамата (420 мг, 861 мкмоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (0,1 г, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (440 мг, 93% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 3,46 - 3,43 (m, 4H), 3,13 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 4H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,43 - 1,42 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 514,2 $(M+ Na)^+$.

[003352] Стадия 3 -2- 3-[6-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003353] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (150 мг, 305 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 7,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 99% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 392,2 $(M+H)^+$.

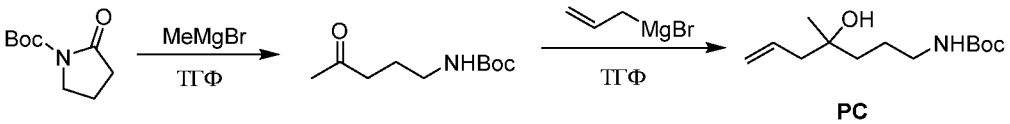
[003354] **2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид (Промежуточное соединение PB)**



GF PB

[003355] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (100 мг, 172 мкмоль, промежуточное соединение GF) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 3,00 мл) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 479,2 $(M+H)^+$.

[003356] **Трет-бутил-N-(4-гидрокси-4-метил-гепт-6-енил)карбамат (Промежуточное соединение PC)**



PC

[003357] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(4-оксопентил)карбамат

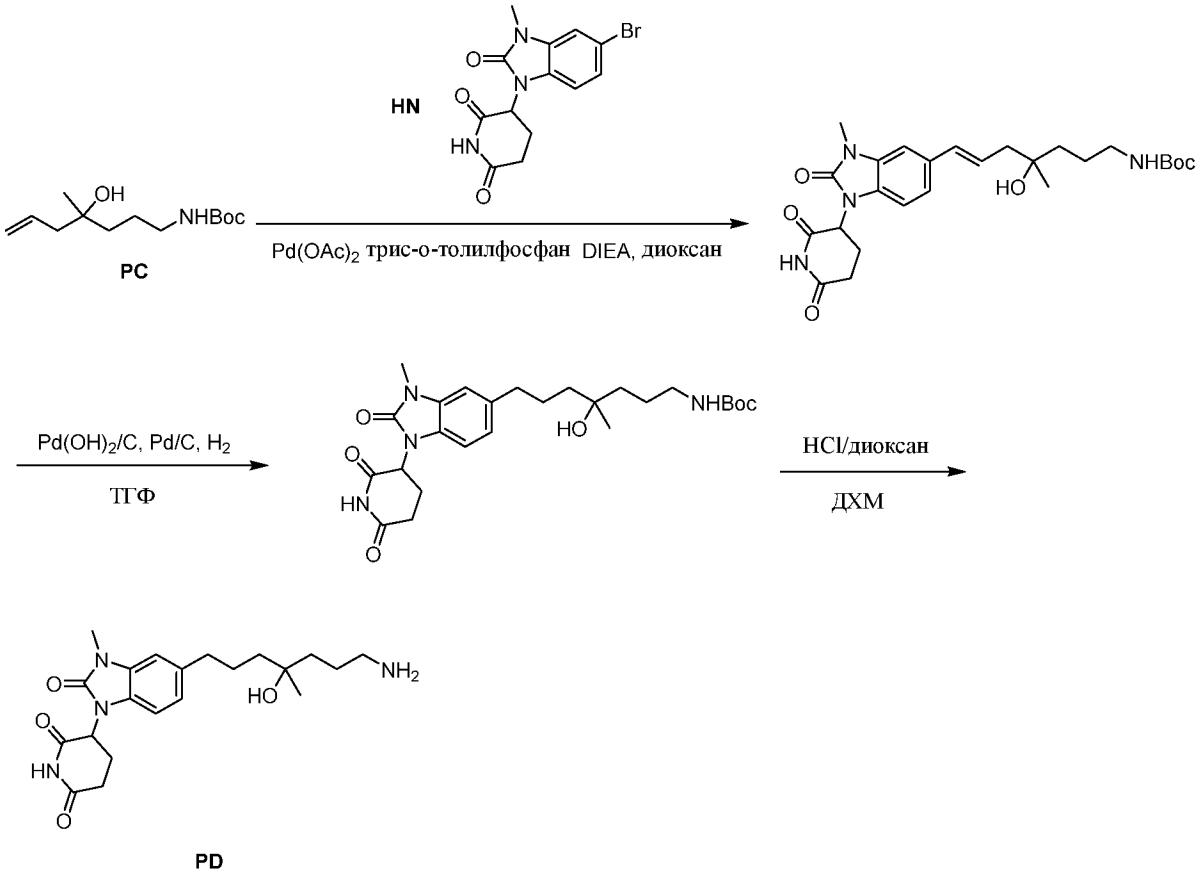
[003358] К раствору трет-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 26,9 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3,00 М, 10,8 мл) при -78 °C в атмосфере N_2 и полученную смесь перемешивали при -78 °C в течение 3 часов. После завершения смесь вливали в холодную воду (50 мл) и затем подвергали экстракции с использованием MTBE (2 X 50 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,45 г, 81% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,67 (s, 1H), 3,19 - 3,02 (m, 2H), 2,51 - 2,47 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[003359] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(4-гидрокси-4-метил-гепт-6-енил)карбамат

[003360] К раствору трет-бутил-N-(4-оксопентил)карбамат (2,00 г, 9,94 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) по каплям добавляли аллил(бром)магний (1,00 М, 12,9 мл) при -78 °C и

полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием MTBE (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (770 мг, 31% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,74 (s, 1H), 5,91 - 5,74 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,99 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,31 - 1,24 (m, 2H), 1,00 (s, 3H).

[003361] **<u>3-[5-(7-Амино-4-гидрокси-4-метил-гептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение PD)</u>**



[003362] <u>Стадия 1 - Трет-бутил-N-[(E)-7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]-4-гидрокси-4-метил-гепт-6-енил]карбамат</u>

[003363] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 591 мкмоль, промежуточное соединение HN), трет-бутил-N-(4-гидрокси-4-

метил-гепт-6-енил)карбамата (287 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение PC) в диоксане (12,0 мл) добавляли трис-о-толилфосфан (36,0 мг, 118 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (13,2 мг, 59,1 мкмоль) и DIPEA (1,53 г, 11,8 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,45 - 6,34 (m, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,40 - 5,30 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,92 - 2,89 (m, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,35 - 1,31 (m, 2H), 1,07 (s, 3H).

[003364] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-гидрокси -4-метил-гептил]карбамат

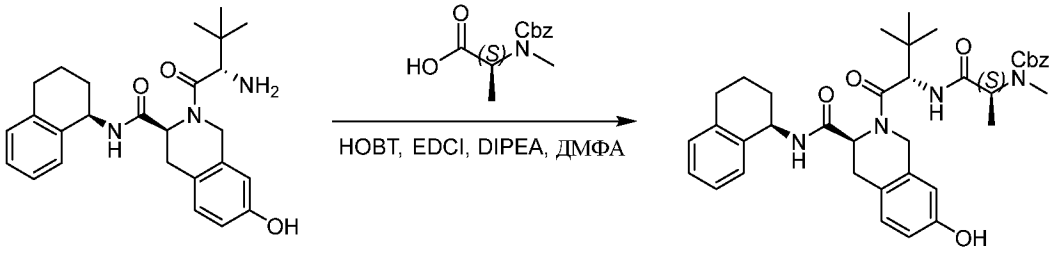
[003365] К раствору трет-бутил-N-[(E)-7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-гидрокси-4-метил-гепт-6-енил]карбамата (160 мг, 319 мкмоль) в ТГФ (8,00 мл) добавляли $Pd(OH)_2$/C (50,0 мг, 10 масс. %) и Pd/C (50 мг, 10 масс. %) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов в атмосфере H_2 газообразного (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,01 - 2,95 (m, 1H), 2,94 - 2,87 (m, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,68 - 2,64 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,48 - 1,43 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,40 - 1,36 (m, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,05 (s, 3H).

[003366] Стадия 3 - 3-[5-(7-Амино-4-гидрокси-4-метил-гептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003367] К раствору трет-бутил-N-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-гидрокси-4-метилгептил]карбамата (150 мг, 298 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 1,00 мл) при 0 °C и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 41% выход) в виде

твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,67 - 1,46 (m, 4H), 1,40 - 1,28 (m, 4H), 1,02 (s, 3H).

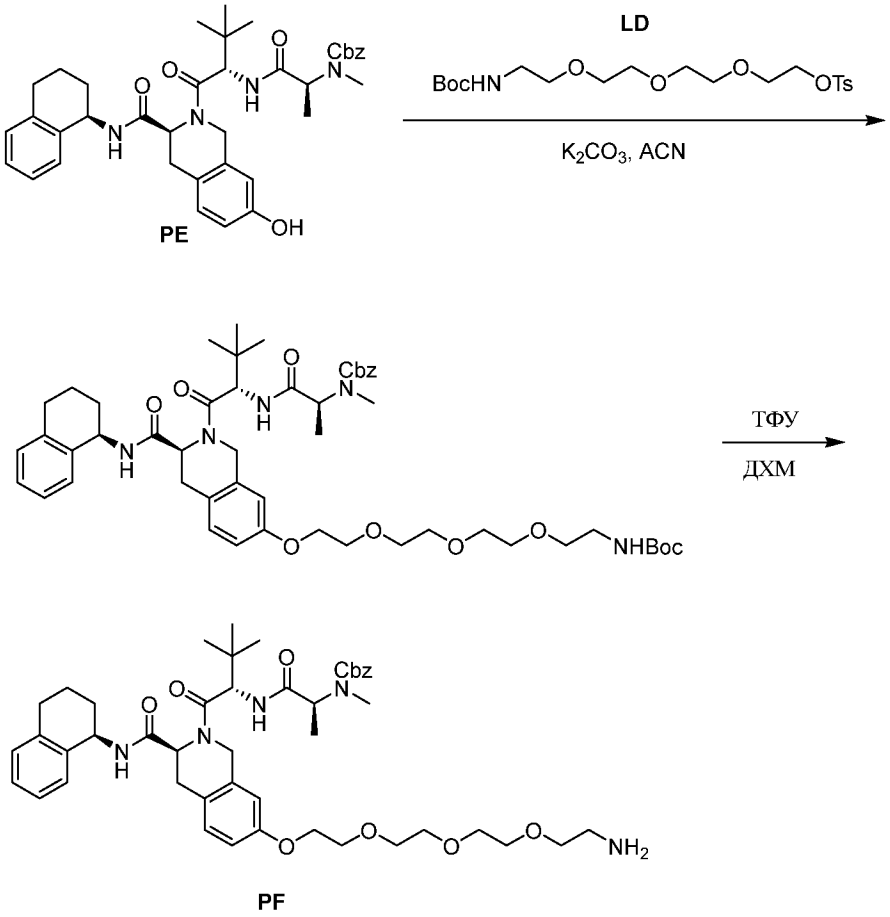
[003368] **Бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение ПЭ)**



PE

[003369] К раствору (S)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-7-гидрокси-N-((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида (13,45 г, 30,92 ммоль, синтезированного на стадиях 1-7 получения промежуточного соединения MH), (S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пропановой кислоты (7,70 г, 32,47 ммоль, № CAS 21691-41-8) в ДМФА (150 мл) добавляли HOBT (4,59 г, 34,01 ммоль), EDCI (6,53 г, 34,01 ммоль) и DIPEA (9,97 г, 77,30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь вливали в H_2O (200 мл), подвергали экстракции с использованием ЭА (3 x 100 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле и элюировали с использованием ДХМ/MeOH=10:1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,7 г, 63% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 655,4.

[003370] **Бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-1-[(3S)-7-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение PF)**



[003371] Стадия 1 - бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

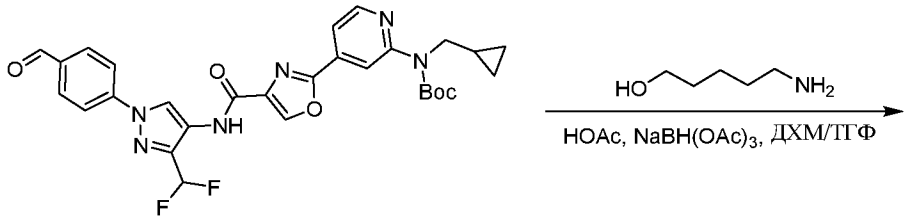
[003372] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,50 г, 2,29 ммоль, промежуточное соединение ПЭ) в CH_3CN (20 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфонат (1,23 г, 2,75 ммоль, промежуточное соединение LD) и K_2CO_3 (475 мг, 3,44 ммоль). Смесь перемешивали при 82 ^oC в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием

ДХМ/ЕА=1:1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,64 г, 77% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 931,4$.

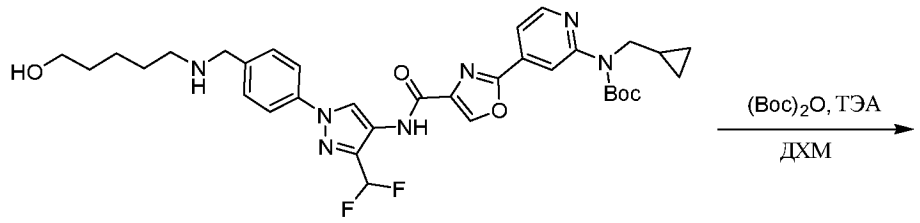
[003373] Стадия 2 - бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этокси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

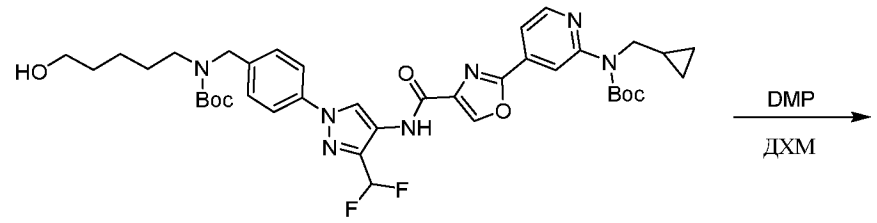
[003374] Раствор бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,37 г, 1,47 ммоль) в ТФУ/ДХМ=10 мл/5 мл перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 830,7$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (dd, J = 49,6, 8,8 Гц, 1H), 7,81 – 7,56 (m, 4H), 7,35 (s, 5H), 7,16 – 6,71 (m, 7H), 5,29 – 4,58 (m, 8H), 4,06 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,76 – 3,73 (m, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 10H), 3,05 – 2,91 (m, 3H), 2,87 – 2,80 (m, 2H), 2,78 – 2,61 (m, 3H), 1,91 – 1,50 (m, 4H), 1,20 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,12 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 0,99 (s, 6H), 0,92 (s, 3H).

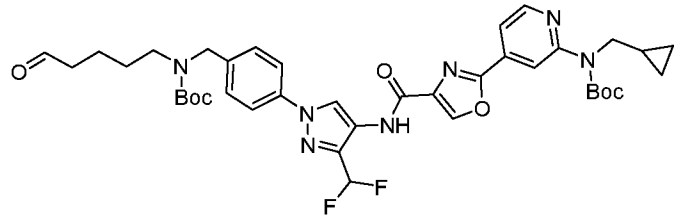
[003375] **Трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(5-оксопентил)карбамат (Промежуточное соединение PG)**



GF







PG

[003376] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[(5-гидроксипентил-амино)метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]

[003377] Раствор трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (700 мг, 1,21 ммоль, промежуточное соединение GF) и 5-аминопентан-1-ола (187 мг, 1,81 ммоль, № CAS 2508-29-4) в ДМФА (4 мл) и диоксан (20 мл) перемешивали при 100 °C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 25 °C, и добавляли AcOH (217 мг, 3,63 ммоль, 207 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (769 мг, 3,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли другую партию $NaBH(OAc)_3$ (256 мг,

1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение еще 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 300 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2 X 70 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,44 - 7,15 (m, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 4H), 3,38 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,63 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,54 - 1,28 (m, 13H), 1,25 - 1,13 (m, 1H), 0,48 - 0,39 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H).

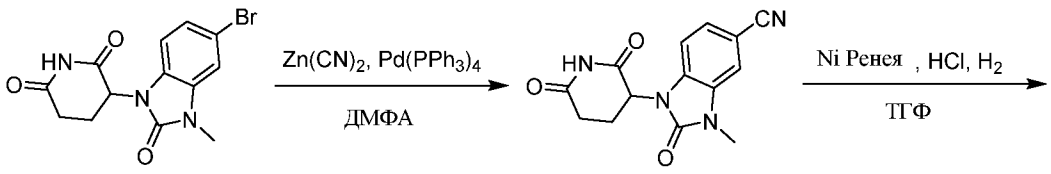
[003378] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(5-гидроксипентил)карбамат

[003379] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[(5-гидроксипентиламино)метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (450 мг, 675 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (147 мг, 675 мкмоль) и ТЭА (136 мг, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (60 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (70 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 4/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 483 мкмоль, 71% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,45 - 7,11 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,33 (s, 9H), 2,59 - 2,52 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,48 - 1,40 (m, 8H), 1,27 - 1,23 (m, 1H), 0,49 - 0,32 (m, 2H), 0,32 - 0,16 (m, 2H).

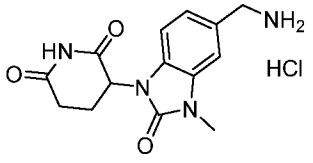
[003380] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(5-оксопентил)карбамат

[003381] К раствору трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-(5-гидроксипентил)карбамата (370 мг, 483 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (225 мг, 531 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (70 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 458 мкмоль, 94% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,08 - 8,99 (m, 1H), 8,83 - 8,74 (m, 1H), 8,65 - 8,52 (m, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,33 (s, 9H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 15H), 0,92 - 0,70 (m, 1H), 0,45 - 0,36 (m, 2H), 0,30 - 0,18 (m, 2H).

[003382] **3-[5-(Аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение PH)**



HN



PH

[003383] Стадия 1 - 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбонитрил

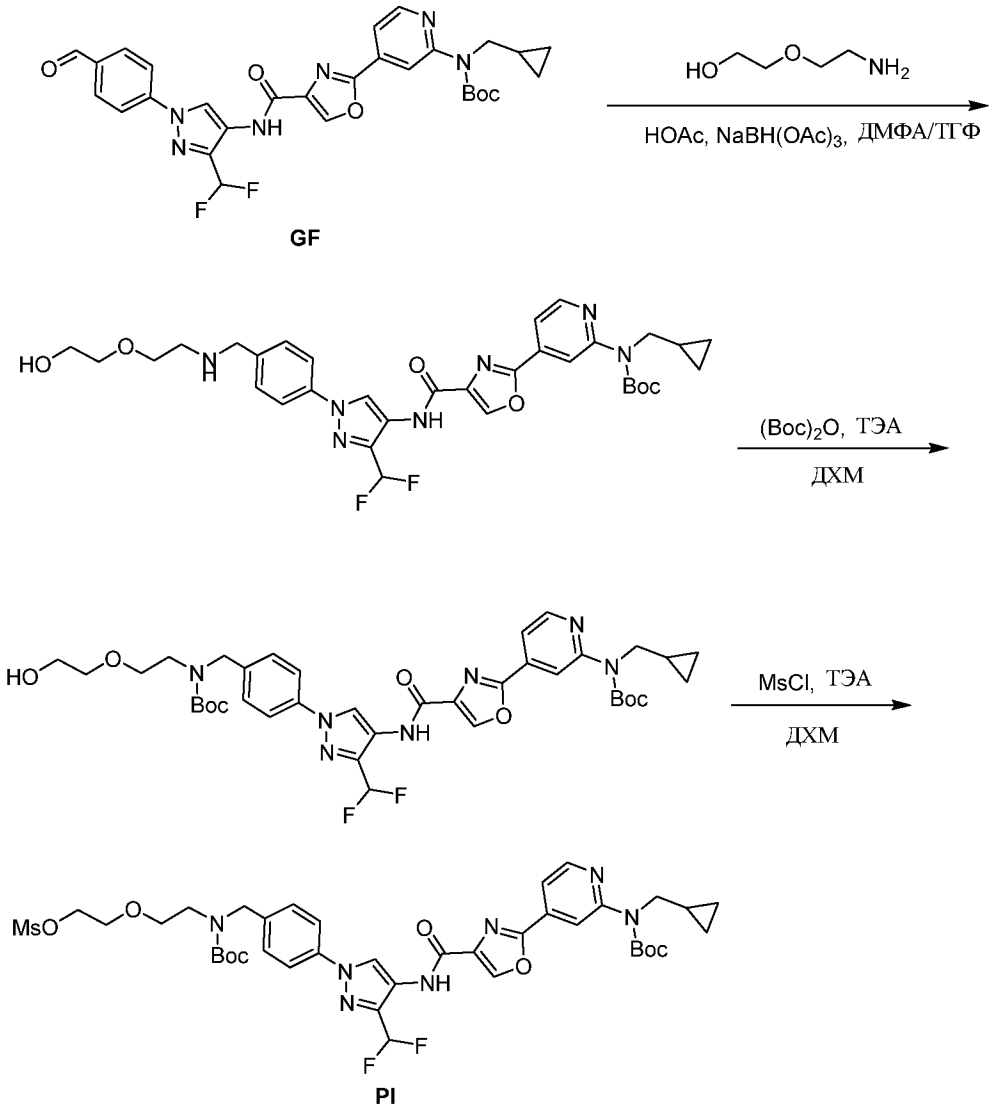
[003384] К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 8,87 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (30 мл) добавляли $Zn(CN)_2$

(1,04 г, 8,87 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,03 г, 887 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 59% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,31 - 11,00 (m, 1H), 11,15 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,49 - 5,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H).

[003385] Стадия 2 - 3-[5-(Аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003386] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбонитрила (1,40 г, 4,92 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли никель Ренея (421 мг, 4,92 ммоль) и смесь HCl/диоксан (4 М, 4,92 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 36 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали ДМФА (3 X 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 98% выход) в виде твердого вещества зеленого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 289,0 $(M+H)^+$.

[003387] **2-[2-[Трет-бутоксикарбонил-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]амино]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение PI)**



[003388] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-(2-гидроксиэтокси)этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[003389] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (600 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение GF) в смешанном растворителе ДМФА (10 мл) и ТГФ (100 мл) добавляли 2-(2-аминоэтокси)этанол (141 мг, 1,35 ммоль, № CAS 929-06-6) и HOAc (124 мг, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем $NaBH(OAc)_3$ (659 мг, 3,11 ммоль) добавляли. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили

водой (1 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (FA, 0,1 %), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 57% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,87 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 2,81 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,24 - 1,12 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 0,45 - 0,38 (m, 2H), 0,27 - 0,22 (m, 2H).

[003390] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамат

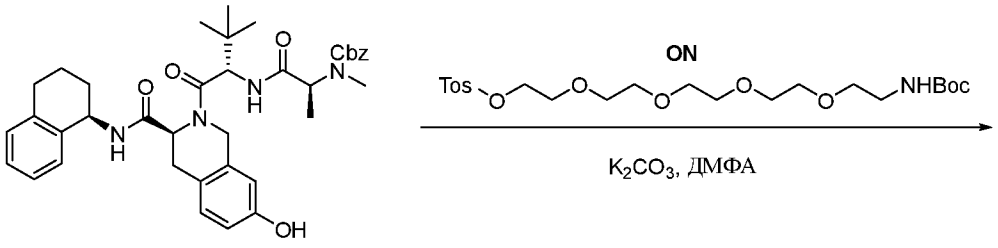
[003391] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-(2-гидроксиэтокси)этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (400 мг, 599 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (181 мг, 1,80 ммоль) и Boc_2O (156 мг, 718 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 768,1 $(M+H)^+$.

[003392] Стадия 3 -2-[2-[Трет-бутоксикарбонил-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]амино]этокси]этилметансульфонат

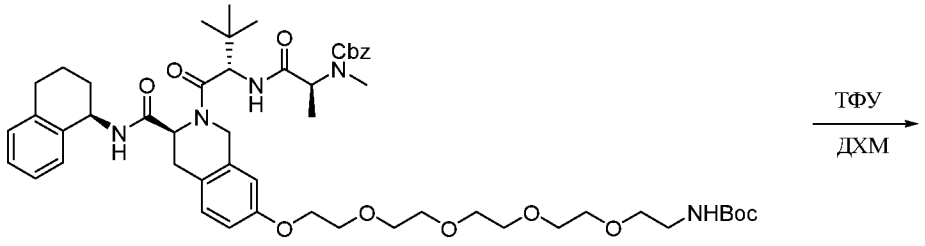
[003393] К раствору трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]карбамата (400 мг, 520 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (158 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Затем к смеси медленно по каплям добавляли MsCl (119 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и подвергали

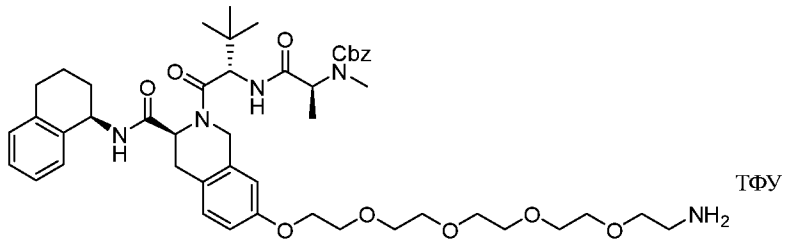
экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 846,2 $(M+H)^+$.

[003394] **Бензил-N-[(1*S*)-2-[[(1*S*)-1-[(3*S*)-7-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-3-[[(1*R*)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение PJ)**



PE





PJ

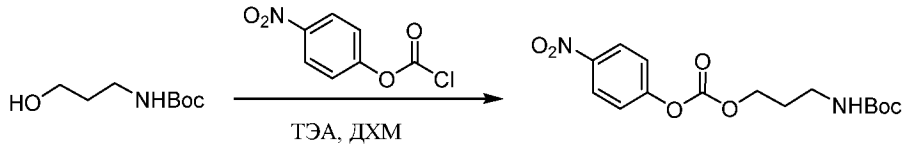
[003395] Стадия 1 - бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

[003396] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,0 г, 1,53 ммоль, промежуточное соединение ПЭ) в CH_3CN (50 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил-4-метилбензолсульфонат (901 мг, 1,84 ммоль, промежуточное соединение ON) и K_2CO_3 (317 мг, 2,3 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc / петролейный эфир), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,08 г, 73% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 974,68$.

[003397] Стадия 2 - <u>бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат 2,2,2-трифторацетат</u>

[003398] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,4 г, 1,43 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN / H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,341 г, 94,8 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ: 8,30 – 8,15 (m, 1H), 7,77 – 7,56 (m, 4H), 7,40 – 7,35 (m, 5H), 7,18 – 6,70 (m, 7H), 5,28 – 4,23 (m, 9H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 3,74 (t, J = 4,5 Гц, 2H), 3,69 – 3,23 (m, 14H), 3,02 – 2,64 (m, 8H), 1,95 – 1,45 (m, 4H), 1,21 – 1,11 (m, J3H), 0,99 - 0,91 (m, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 874,55$.

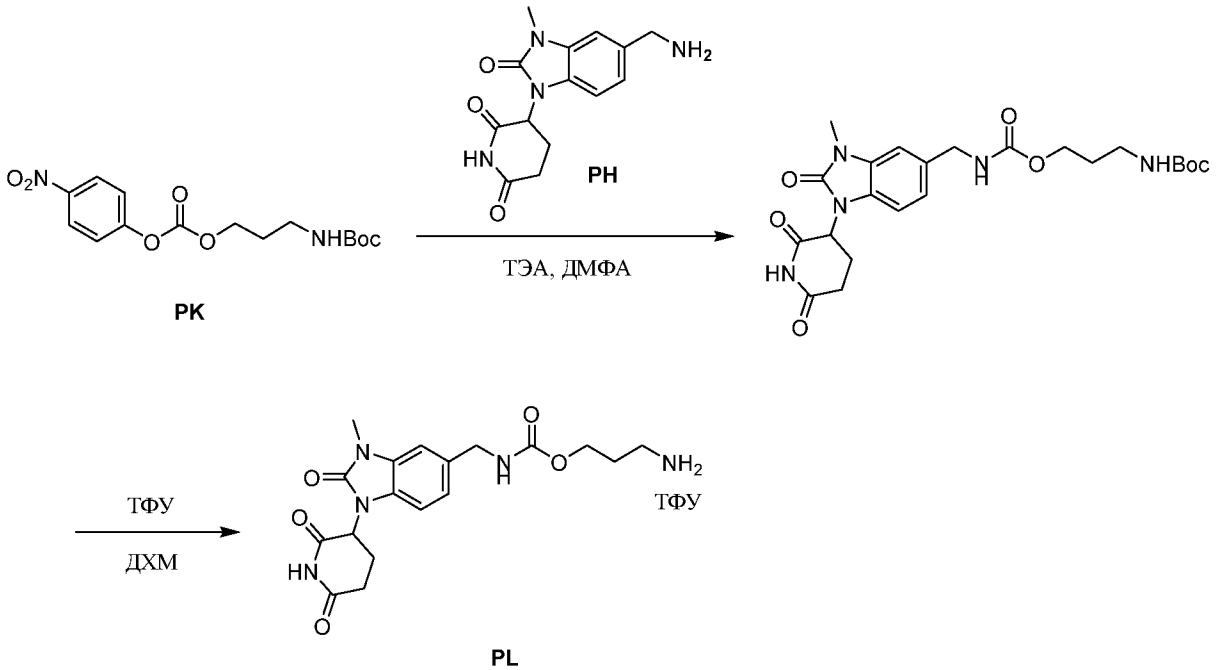
[003399] **<u>3-(Трет-бутоксикарбониламино)пропил-(4-нитрофенил)карбонат (Промежуточное соединение PK)</u>**



PK

[003400] К раствору трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (0,600 г, 3,42 ммоль, № CAS 58885-58-8) и (4-нитрофенил)хлорформиата (759 мг, 3,77 ммоль, № CAS 7693-46-1) в ДХМ (25 мл) добавляли ТЭА (866 мг, 8,56 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. После завершения смесь гасили водой (10 мл), затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (520 мг, 45% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 - 8,25 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,36 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,29 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[003401] **<u>3-Аминопропил-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]карбамата (Промежуточное соединение PL)</u>**



PL

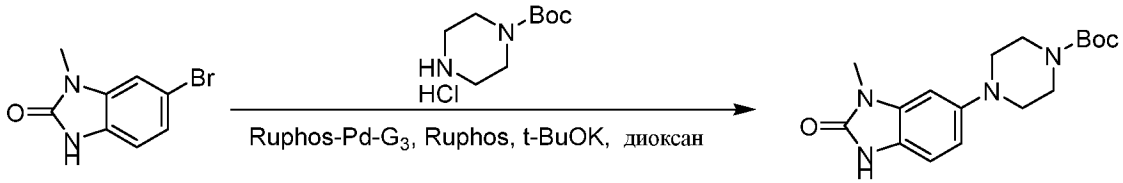
[003402] <u>Стадия 1 - 3-(Трет-бутоксикарбониламино)пропил N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]карбамат</u>

[003403] К раствору 3-[5-(аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (120 мг, 416 мкмоль, промежуточное соединение PH) и 3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил-(4-нитрофенил)карбоната (170 мг, 500 мкмоль, промежуточное соединение PK) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЭА (84,2 мг, 832 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 54% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,86 - 6,78 (m, 1H), 5,43 - 5,29 (m, 1H), 4,19 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 512,3 $(M+Na)^+$.

[003404] Стадия 2 - 3-Аминопропил N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]карбамат

[003405] К раствору 3-(трет-бутоксикарбониламино)пропил-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]карбамата (140 мг, 286 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 97% выход, ТФУ) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 390,2 $(M+H)^+$

[003406] **Трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение PM)**

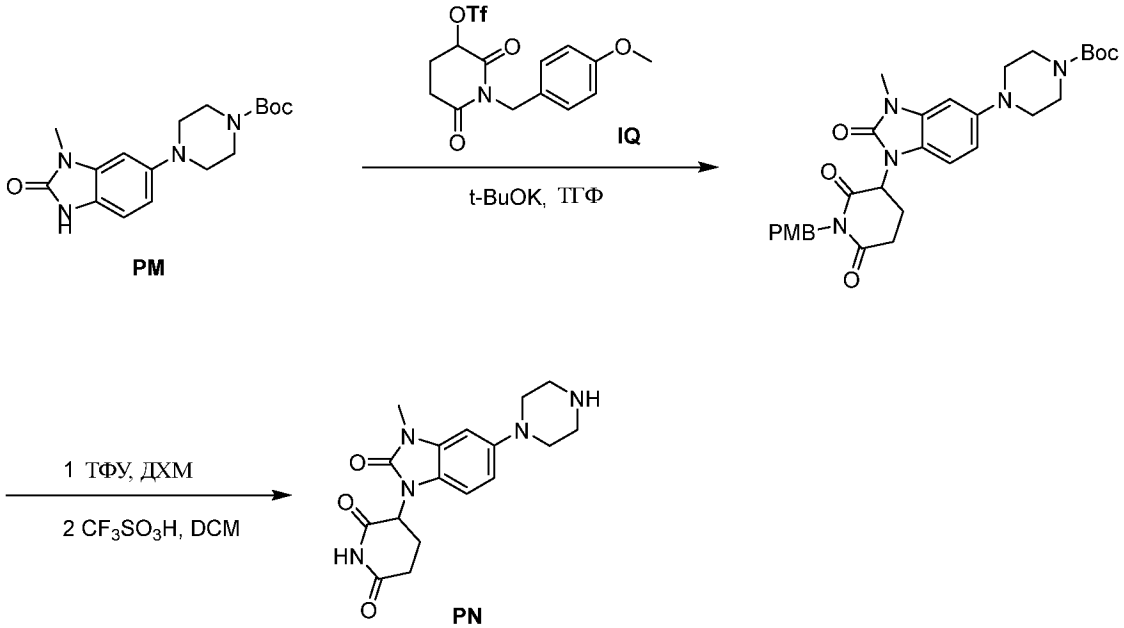


IP **PM**

[003407] К раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (4,00 г, 17,6 ммоль, промежуточное соединение IP), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (4,92 г, 26,4 ммоль, № CAS 1433238-38-4) и t-BuOK (4,35 г, 38,8 ммоль), добавляли RuPhos (822 мг, 1,76 ммоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]-хлор-палладий;дициклогексил-[2-(2,6-

диизопропоксифенил)фенил]фосфан (1,37 г, 1,76 ммоль) в диоксане (100 мл) и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После завершения остаток разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. Остаток растирали с использованием ПЭ: ЭА (10:1, 50 мл), фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,80 г, 65% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,78 (d, J = 2,20 Гц, 1 H), 6,60 (dd, J = 8,4, Гц, 1 H), 3,43 - 3,50 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 2,98 - 3,03 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H), ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 333,1 $(M+H)^+$.

[003408] **3-(3-Метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение PN)**



[003409] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

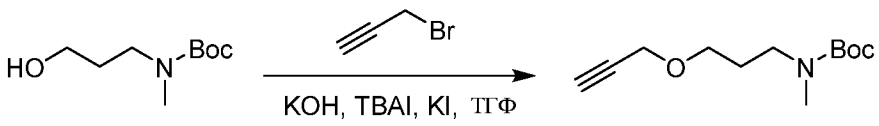
[003410] К раствору трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,80 г, 11,4 ммоль, промежуточное соединение PM) в ТГФ (100 мл) добавляли t-BuOK (2,57 г, 22,9 ммоль); затем добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (8,72 г, 22,86 ммоль, промежуточное

соединение IQ) в ТГФ (20 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. После завершения остаток разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. Остаток растирали с использованием ПЭ: ЭА (10:1, 50 мл), фильтровали и осадок на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 37% выход, 80% чистота) в виде твердого вещества синего цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 564,3 $(M+H)^+$.

[003411] Стадия 2 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[003412] К раствору трет-бутил-4-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,50 г, 4,44 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли ТФУ (38,5 г, 338 ммоль, 25,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 часа. Затем добавляли метансульфоновую кислоту (33,8 г, 351 ммоль, 25 мл) и смесь перемешивали при 15 °С в течение 25 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 40% выход) в виде твердого вещества синего цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,89 - 11,20 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,89 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 6,67 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,8, 5,6 Гц, 1 H), 3,21 (d, J = 3,6 Гц, 4 H), 3,15 (s, 4 H), 2,85 - 2,95 (m, 1 H), 2,63 - 2,75 (m, 2 H), 1,96 - 2,04 (m, 1 H), ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 344,1 $(M+H)^+$.

[003413] **Трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат (Промежуточное соединение PO)**

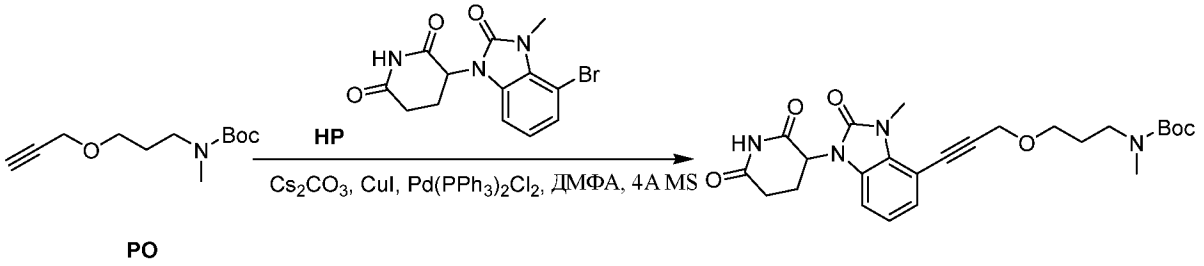


PO

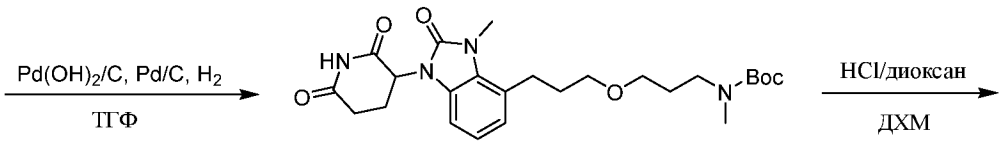
[003414] К раствору 3-бромпроп-1-ина (1,32 г, 11,1 ммоль, № CAS 106-96-7) и трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)-N-метилкарбамата (2,00 г, 10,6 ммоль, № CAS 98642-44-5) в

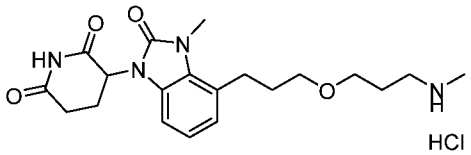
ТГФ (20 мл) добавляли TBAI (234 мг, 634 мкмоль) и KI (263 мг, 1,59 ммоль). Затем к указанной выше смеси добавляли KOH (698 мг, 10,6 ммоль, 85% чистота). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя, остаток разбавляли водой (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 40 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,15 г, 48% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,15 - 4,11 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 3,29 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,42 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[003415] **3-[3-Метил-4-[3-[3-(метиламино)пропокси]пропил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион (Промежуточное соединение PP)**



PO





PP

[003416] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пропил]-N-метилкарбамат

[003417] 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (300 мг, 887 мкмоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-

иноксипропил)карбамат (504 мг, 2,22 ммоль, промежуточное соединение PO), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (125 мг, 177 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,44 ммоль), CuI (33,8 мг, 177 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (150 мг) в ДМФА (8 мл) нагревали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 40% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 507,3 $(M+Na)^+$.

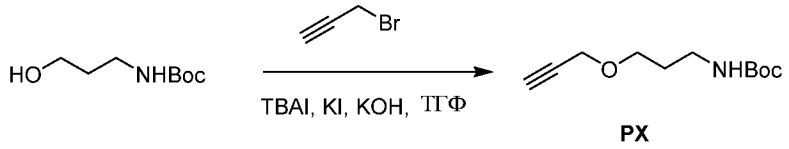
[003418] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил-N-метилкарбамат

[003419] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 351 мкмоль) в ТГФ (6 мл) добавляли Pd/C (0,100 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (0,100 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 93% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,44 - 5,24 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,44 - 3,40 (m, 4H), 3,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 511,3 $(M+Na)^+$.

[003420] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[3-(метиламино)пропокси]пропил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион

[003421] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 327 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 5,44-5,24 (dd, *J* = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 4H), 3,00 - 2,91 (m, 4H), 2,74 - 2,53 (m, 6H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 389,2 $(M+H)^+$.

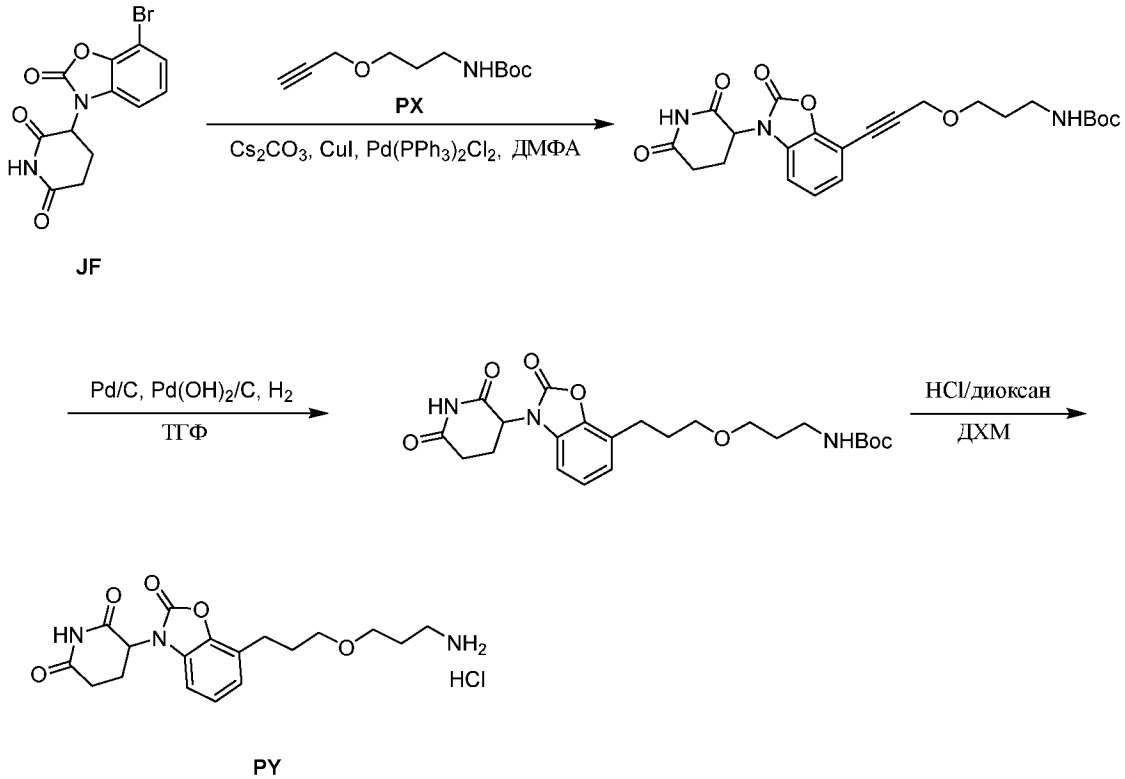
[003422] **Трет-бутил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат (Промежуточное соединение PX)**



PX

[003423] К смеси трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (10,0 г, 57,1 ммоль, № CAS 58885-58-8), 3-бромпроп-1-ина (8,15 г, 68,5 ммоль, № CAS 106-96-7) в ТГФ (150 мл) добавляли TBAI (1,26 г, 3,42 ммоль) KOH (3,20 г, 57,07 ммоль) и KI (1,42 г, 8,56 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,80 г, 55% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,76 (s, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,16 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,37 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[003424] **3-[7-[3-(3-Аминопропокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение PY)**



[003425] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-иноксиј]пропил]карбамат

[003426] К смеси 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 9,23 ммоль, промежуточное соединение JF) и трет-бутил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамата (4,92 г, 23,0 ммоль, промежуточное соединение PX) в ДМФА (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (15,0 г, 46,1 ммоль), CuI (175 мг, 922 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (647 мг, 922 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 63 % выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 480,2 $(M+Na)^+$.

[003427] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]пропил]карбамат

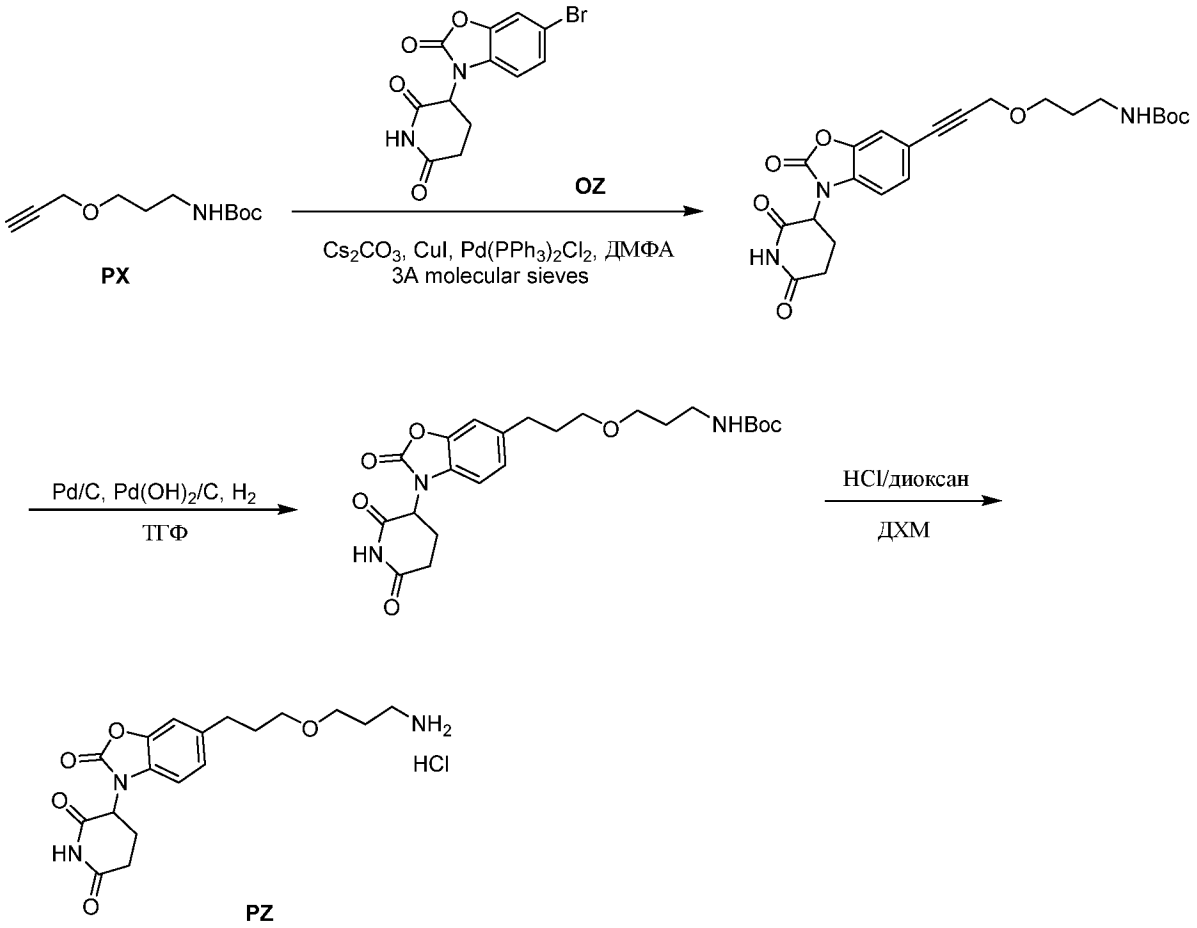
[003428] К смеси was трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-иноксиј]пропил]карбамата (2,30 г, 5,03 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли Pd/C (0,6 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (0,6 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,30 г, 99% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 484,2 $(M+Na)^+$.

[003429] Стадия 3 - 3-[7-[3-(3-Аминопропокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003430] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]пропил]карбамата (2,30 г, 4,98 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1

часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 90% выход, соль HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,78 (m, 2H).

[003431] **3-[6-[3-(3-Аминопропокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение PZ)**



[003432] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]проп-2-инокси]пропил]карбамат

[003433] К смеси 3-(6-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (1,20 г, 3,69 ммоль, промежуточное соединение OZ) и трет-бутил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамата (1,57 г, 7,38 ммоль, промежуточное соединение PX) в ДМФА (30

мл) добавляли CuI (210 мг, 1,11 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (777 мг, 1,11 ммоль), Cs_2CO_3 (6,01 г, 18,5 ммоль) и 3Å молекулярные сита (100 мг, 3,69 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь охлаждали до 25 °C. Затем смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (868 мг, 42% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,07 (d, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[003434] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]пропил]карбамат

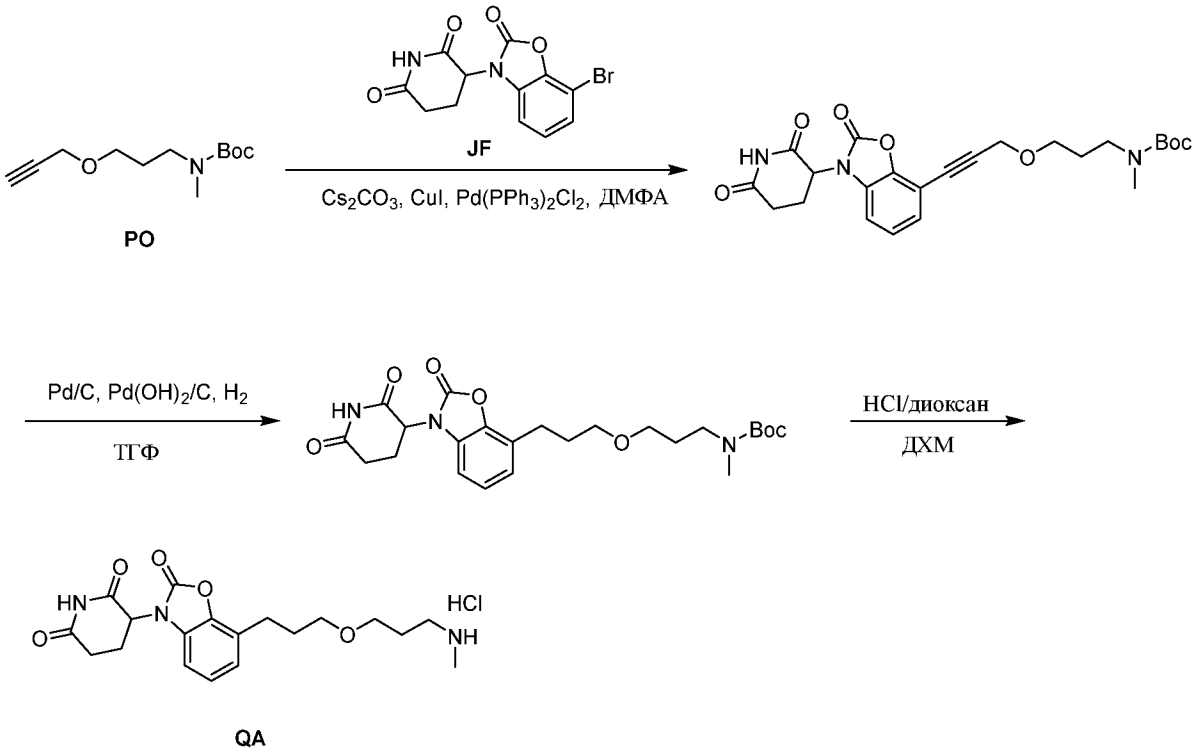
[003435] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]проп-2-иноксиl]пропил]карбамата (868 мг, 1,90 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (200 мг, 10 масс. %). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (835 мг, 95% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,37 - 5,32 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 5H), 2,34 (d, *J* = 1,6Гц, 3H), 2,16 – 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[003436] Стадия 3 - 3-[6-[3-(3-Аминопропокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003437] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]пропил]карбамата (680 мг, 1,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (580 мг, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 362,1 $(M+H)^+$.

[003438] **3-[7-[3-[3-(Метиламино)пропокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение QA)**



[003439] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-иноксиl]пропил]-N-метилкарбамат

[003440] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамата (1,05 г, 4,61 ммоль, промежуточное соединение PO) и 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,54 ммоль, промежуточное соединение JF) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (215 мг, 307 мкмоль), CuI (58,5 мг, 307 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,51 г, 7,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часа в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (440 мг, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 5,39 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,45 (s,

2H), 3,53 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,23 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 372,1 (M +H–100)$^+$.

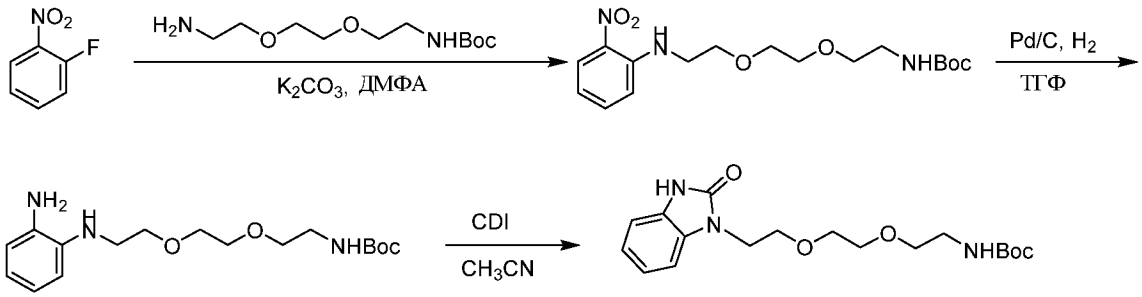
[003441] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамат

[003442] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инокси]пропил]-N-метилкарбамата (440 мг, 933 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (150 мг, 10 масс. %) и Pd/C (150 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,21 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 5H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 489,2 (M+Na)$^+$.

[003443] Стадия 3 - 3-[7-[3-[3-(Метиламино)пропокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003444] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамата (400 мг, 841 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 376,2(M+H)$^+$.

[003445] **2-Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксо-3H-бензимидазол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение QB)**



QB

[003446] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-нитроанилино)этокси]этокси]этил]карбамат

[003447] К смеси 1-фтор-2-нитро-бензола (2,84 г, 20,1 ммоль, 2,12 мл, № CAS 127723-77-7) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (5,00 г, 20,1 ммоль, № CAS 153086-78-3) в ДМФА (50 мл) добавляли K_2CO_3 (8,35 г, 60,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,40 г, 99% выход) в виде масла красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,80 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 4H), 3,59 - 3,49 (m, 4H), 3,88 - 3,27 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

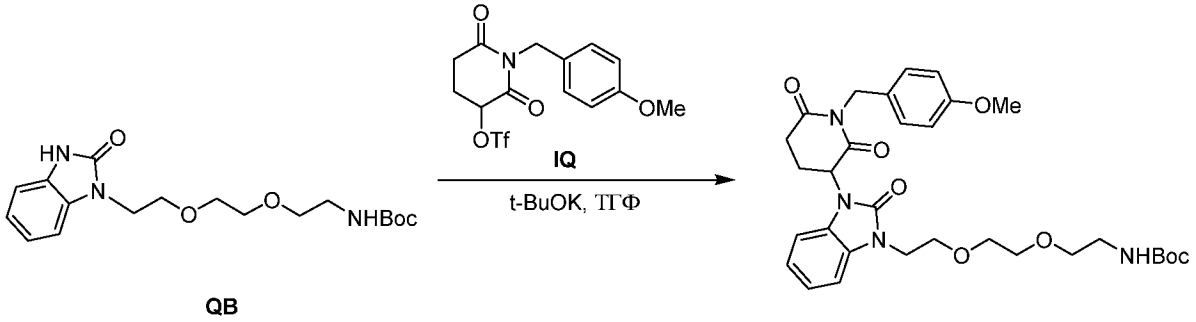
[003448] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-аминоанилино)этокси]этокси]этил]карбамат

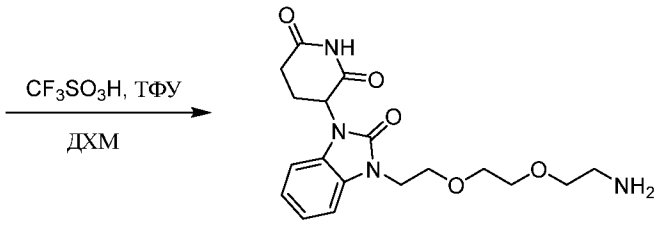
[003449] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-нитроанилино)этокси]этокси]этил]карбамата (7,00 г, 18,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли Pd/C (3,00 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,40 г, 99% выход) в виде масла красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 3H), 5,32 (s, 1H), 3,76 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 4H), 3,54 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,35 - 3,27 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

[003450] Стадия 3 -2-Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксо-3H-бензимидазол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамат

[003451] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-аминоанилино)этокси]этокси]этил]карбамата (6,70 г, 19,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли CDI (11,8 г, 73,0 ммоль) и DIPEA (9,44 г, 73,0 ммоль, 12,7 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,20 г, 99% выход) в виде масла красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 3,93 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,65 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 4H), 3,32 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,10 - 2,94 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

[003452] **3-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение QC)**





[003453] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

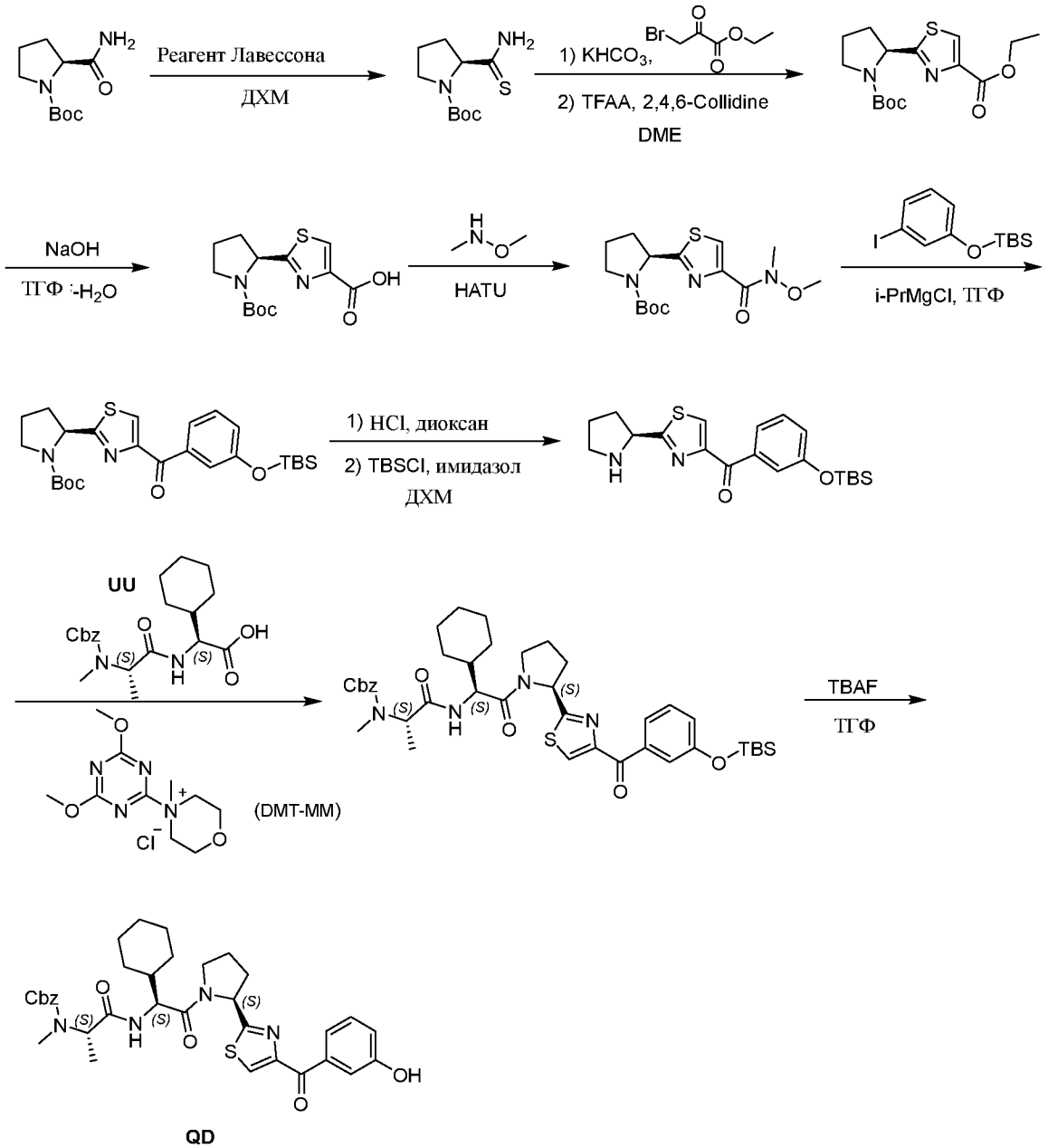
[003454] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-оксо-3H-бензимидазол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамата (3,00 г, 8,21 ммоль, промежуточное соединение QB) в ТГФ

(50 мл) добавляли t-BuOK (1,38 г, 12,3 ммоль), смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (4,70 г, 12,3 ммоль, промежуточное соединение IQ) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 81% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,57 - 5,48 (m, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 2H), 4,02 - 3,98 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,86 - 2,69 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

[003455] Стадия 2 - 3-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003456] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамата (1,00 1,68 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,00 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли CF_3SO_3H (4,25 г, 28,3 ммоль, 2,50 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора K_2CO_3 до тех пор, пока pH не становился равен 8-9, затем раствор подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Водную фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1 % условия HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 52% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,25 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 5,41 - 5,33 (m, 1H), 4,01 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,70 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,58 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 4H), 2,94 - 2,85 (m, 3H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H).

[003457] **Бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение QD)**



[003458] Стадия 1 - (S)-трет-бутил-2-карбамотиоилпирролидин-1-карбоксилат

[003459] К перемешиваемому раствору Boc-D-пролинамида (50,0 г, 234,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) при комнатной температуре добавляли реагент Лавессона (62,2 г, 140,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем промывали $NaHCO_3$ (насыщенный, 500

мл). Органический слой промывали солевым раствором, и сушили над безводным Na_2SO_4. Маслянистый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с использованием градиента 0-10% MeOH в CH_2Cl_2, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (42 г, 78% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 9,08 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 8,4, 3,3 Гц, 1H), 3,47 – 3,46 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,27 – 2,09 (m, 1H), 1,92 – 1,65 (m, 3H), 1,37 (m, 9H).

[003460] Стадия 2 - этил(S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)тиазол-4-карбоксилат

[003461] Этилбромпируват (4,15 г, 21,3 ммоль) по каплям добавляли с помощью шприца к смеси (S)-трет-бутил-2-карбамотиоилпирролидин-1-карбоксилата (3,5 г, 15,2 ммоль) и бикарбоната калия (50,5 г, 504 ммоль) в 35 мл диметоксиэтане при 23 °C. Полученную смесь перемешивали энергично в течение 25 минут, и затем смесь охлаждали до 0 °C. Затем по каплям добавляли смесь трифторуксусного ангидрида (ТФУА) (3,19 г, 15,2 ммоль, 1 эквив.) и 2,4,6-коллиидина (2,94 г, 24,3 ммоль, 1,6 эквив.) через канюлю к полученной выше смеси желтого цвета при 0 °C. После этого добавления получали три дополнительные порции чистого ТФУА (3,19 г, 15,2 ммоль, 1 эквив.) и 2,4,6-коллиидина (2,94 г, 24,3 ммоль, 1,6 эквив.) и последовательно по каплям добавляли через канюлю к реакционной смеси желтого цвета при 0° C. Полученную смесь желтого цвета энергично перемешивали при 0 °C в течение 3 ч. Затем добавляли воду (1,000 мл) и раствор подвергали экстракции дихлорметаном (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали 0,5 н. водным раствором HCl (100 мл), промывали солевым раствором (100 мл), и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета. Это твердое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1:9 до 2:3 этилацетат:гексаны), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета. Это твердое вещество растирали с использованием эфира (20 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (2,2 г, 44% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 2 H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 327,3.

[003462] Стадия 3 - (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)тиазол-4-карбоновая кислота

[003463] Раствор (S)-этил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)тиазол-4-карбоксилата (14,5 г, 44,5 ммоль, 1 эквив.) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли к раствору гидроксида натрия (5,33 г, 134,5 ммоль, 3 эквив.) в воде (40 мл) при 23 °C. Полученную смесь энергично перемешивали при 23 °C. в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали до 20 мл. Концентрированную смесь охлаждали до 0 °C и значение pH доводили до 3 путем добавления по каплям концентрированного раствора HCl. Большое количество образовавшегося твердого вещества белого цвета и твердого вещества собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (10,4 г, 74% выход). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 299,4$.

[003464] Стадия 4 - трет-бутил(S)-2-(4-(метокси(метил)карбамоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

[003465] (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)тиазол-4-карбоновую кислоту (22,6 г, 75,8 ммоль), O,N-диметилгидроксиламина гидрохлорид (11,9 г, 122,7 ммоль), диизопропилэтиламин (45,0 мл, 243 ммоль) и HATU (46,2 г, 122,0 ммоль) в ДМФА (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой, и слои отделяли. Водный слой подвергали экстракции с использованием EtOAC (100 мл×3), и объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,, элюирование с использованием смеси гексаны/этилацетат (1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде масла (23,0 г, 89% выход). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 342,2$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52 – 3,35 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,50-1,20 (d, 9H).

[003466] Стадия 5 - (S)-трет-бутил-2-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

[003467] К раствору трет-бутил(3-иодфенокси)диметилсилана (6,9 г, 20,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли раствор хлорида изопропилмагния (9,27 мл, 2,0 М в ТГФ) при -10 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем эту полученную в результате смесь, из которой образовался (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)магния иодид, по каплям добавляли с помощью шприца к

раствору амид-трет-бутил(S)-2-(4-(метокси(метил)карбамоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата Вайнреба (3,9 г, 11,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 ° С в течение 30 мин затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до -5 °С и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл). Смесь распределяли между водой (30 мл) и этилацетатом (100 мл). Отделяли органическую фазу и водную фазу дополнительно подвергали экстракции с использованием этилацетата (3х 100 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и концентрировали, в результате чего получали масло светло-желтого цвета. Это масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1:30 до 1:10 этилацетат:гексаны), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (5,13 г, 92,1%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,30-5,19 (m, 1H), 3,66 – 3,41 (m, 2H), 2,42 – 2,19 (m, 2H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,02 – 0,98 (m, 9H), 0,28 – 0,14 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 489,5.

[003468] Стадия 6 - (S)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)(2-(пирролидин-2-ил)тиазол-4-ил)метанон

[003469] К раствору (S)-трет-бутил-2-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (12,0 г, 20,5 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) по каплям добавляли HCl-диоксан (40 мл) (4 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали непосредственно без дополнительной очистки, в результате чего получали (S)-(3-гидроксифенил)(2-(пирролидин-2-ил)тиазол-4-ил)метанон соль HCl (8,0 г). К раствору (S)-(3-гидроксифенил)(2-(пирролидин-2-ил)тиазол-4-ил)метанона соли HCl (8,00 г, 25,7 ммоль) в ДХМ (80 мл) медленно добавляли имидазол (5,2 г, 57,2 ммоль) при 0° С. Затем медленно добавляли TBSCl (3,89 г, 34,3 ммоль, в 20 мл ДХМ) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 130 мин. Реакционную смесь гасили водой, подвергали экстракции с использованием этилацетата (3х 100 мл), промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали, и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (1:100 до 1:40 метанол / ДХМ), в результате

чего получали указанное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета (8,0 г, 84% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 4,51 (dd, J = 8,3, 4,9 Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,27 – 2,10 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

[003470] Стадия 7 - бензил-((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

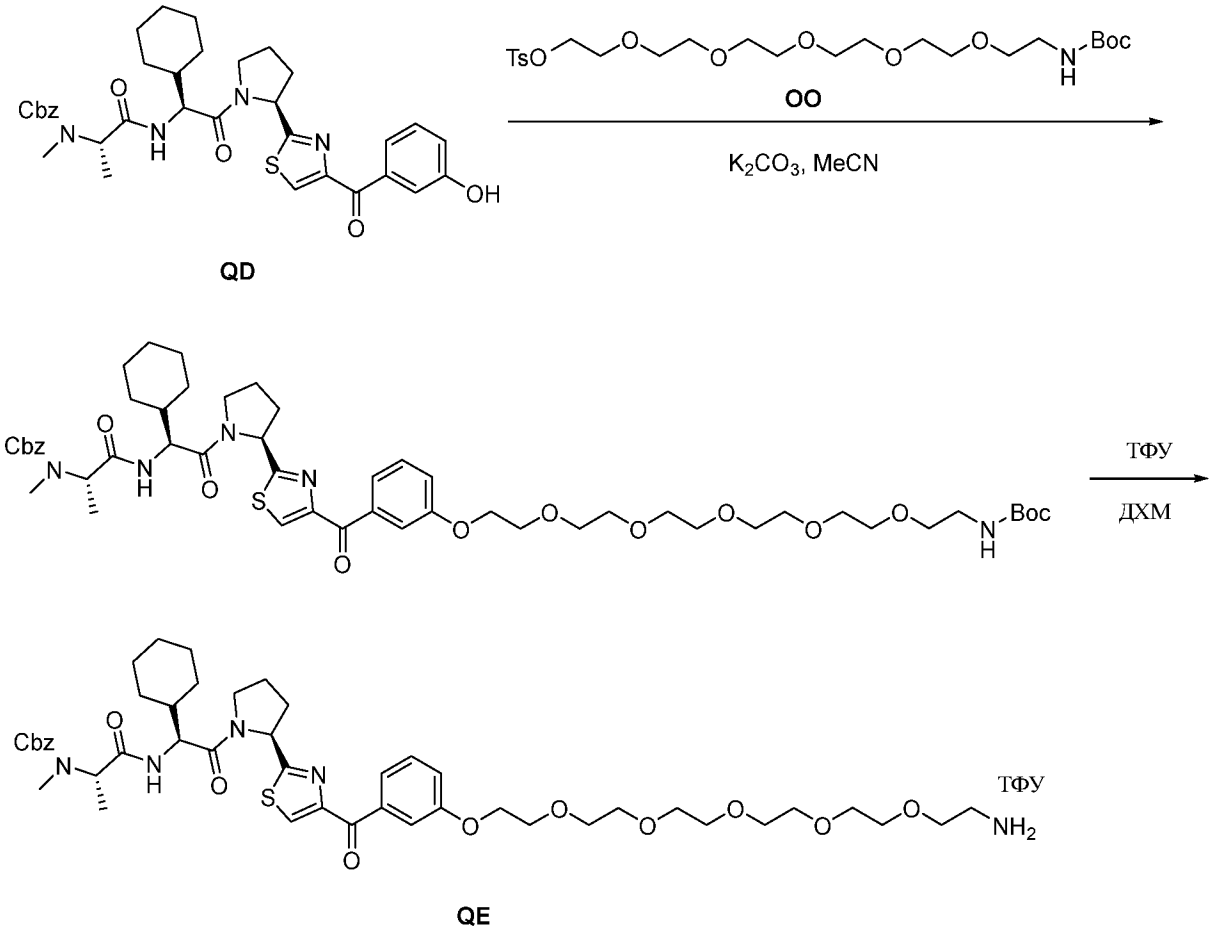
[003471] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (S)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)(2-(пирролидин-2-ил)тиазол-4-ил)метанон (7,5 г, 19,3 ммоль), (S)-2-((S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пропанамидо)-2-циклогексилуксусную кислоту (9,5 г, 25,1 ммоль, промежуточное соединение UU) и 4-метилморфолин (3,90 г, 38,60 ммоль) в EtOAc (100 мл) при 0 °C. Затем добавляли DMT-MM (6,94 г, 25,1 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0 °C. Затем добавляли H_2O (40 мл), и полученный раствор подвергали экстракции с использованием EtOAC (3 x 50 мл) . Объединенные органические слои промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонки с силикагелем, элюировали с использованием смеси этилацетат/петролейный эфир (1 :2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета. (7,3 г, 60% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 7,95 (d, J = 39,4 Гц, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 5 H), 7,16 (dd, J = 8,0, 2,5 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 7,6, 2,2 Гц, 1H), 5,08 – 5,01 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,37 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,33-2,14 (m, 2 H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,07 – 0,89 (m, 14H), 0,22 (s, 6H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 747,6.

[003472] Стадия 8 - бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

[003473] К перемешиваемому раствору бензил-((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (5,0 г, 6,68 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли TBAF (8,0 мл, 8,0 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли H_2O (20 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ / EtOAc = 5% - 80%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,2 г, 76% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 2,3, 1,7 Гц, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 6H), 7,05 (ddd, J = 8,1, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 5,50 – 5,39 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,90 – 3,86 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 4H), 1,72 – 1,56 (m, 6H), 1,37 (d, J = 5,2Гц, 3H), 1,16 – 0,88 (m, 5H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 633,5$(M+H)^+$.

[003474] **Бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксо-этил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение QE)**



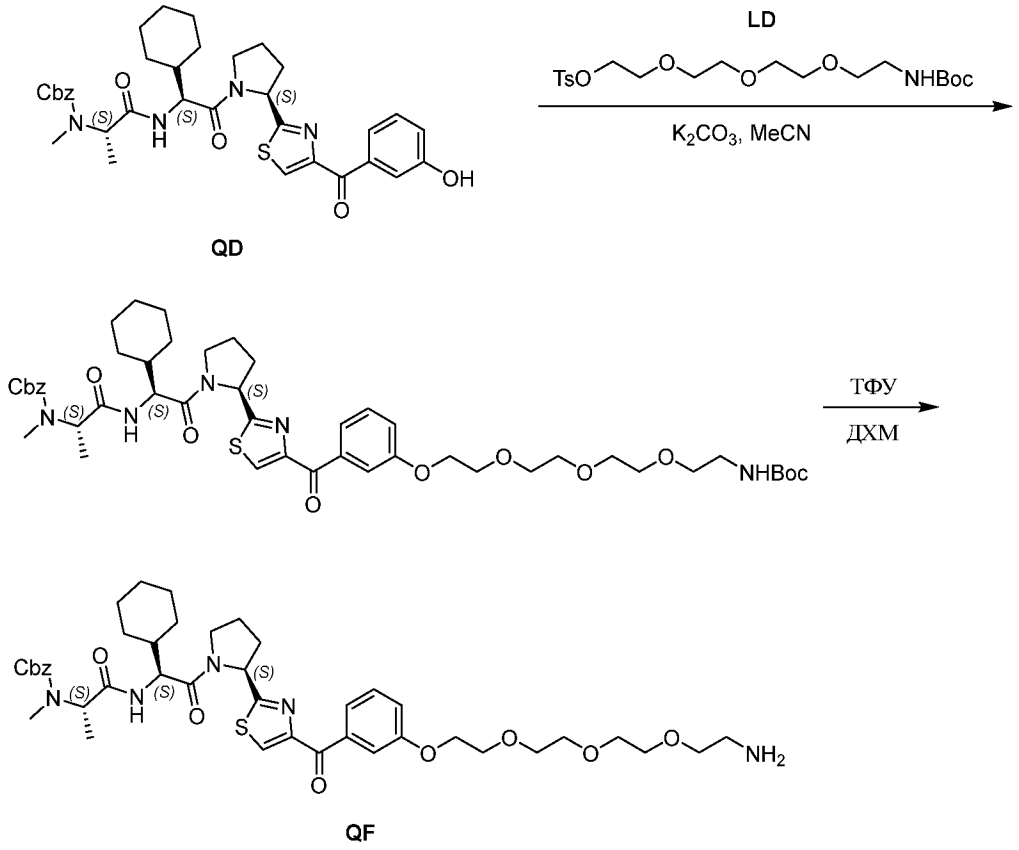
[003475] Стадия 1 - бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

[003476] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,3 г, 2,06 ммоль, промежуточное соединение QD) в CH_3CN (100 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил-4-метилбензолсульфоната (1,32 г, 2,47 ммоль, промежуточное соединение OO) и K_2CO_3 (340,9 мг, 2,47 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Растворитель реакционной смеси удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc / петролейный эфир), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,71 г, 84 % выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 997,56$.

[003477] Стадия 2 - бензил-((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-((17-амино-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат 2,2,2-трифторацетат

[003478] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,6 г, 1,61 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем растворитель реакционной смеси удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN / H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,4 г, 86% выход) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,32 (s, 1H), 7,86 – 7,67 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 – 7,13 (m, 6H), 5,62 – 5,47 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,73 – 4,68 (m, 1H), 4,59 – 4,34 (m, 1H), 4,24 – 4,22 (m, 2H), 4,07 – 3,79 (m, 4H), 3,79 – 3,52 (m, 18H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,94 – 2,77 (m, 3H), 2,62 – 1,91 (m, 4H), 1,88 – 1,49 (m, 6H), 1,37 – 1,35 (m, 3H), 1,23 – 0,82 (m, 5H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 896,57.

[003479] **Бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[3-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксо-этил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение QF)**



[003480] Стадия 1 - бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

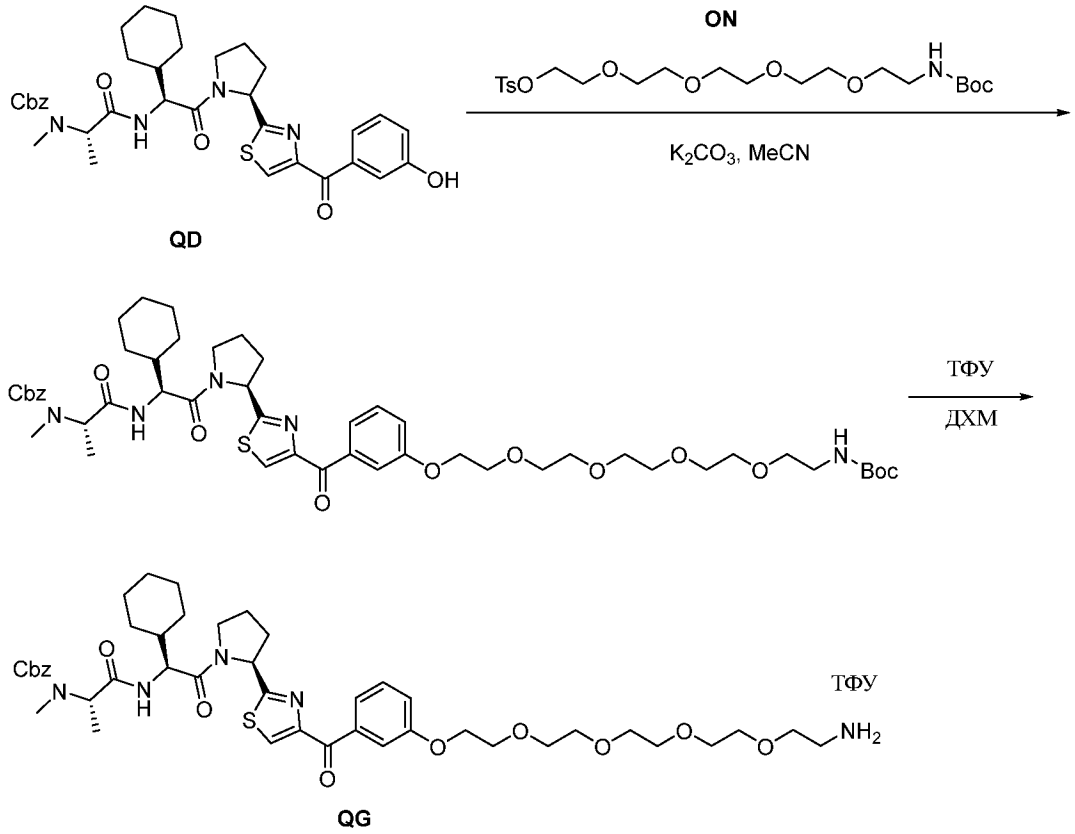
[003481] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,50 г, 2,38 ммоль, промежуточное соединение QD) в CH_3CN (100 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил-4-метилбензолсульфонат (1,30 г, 3,09 ммоль, промежуточное соединение LD) и K_2CO_3 (346,4 мг, 2,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / петролейный эфир=1/1-ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 80% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, J = 40,8 Гц, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 5H), 7,26 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,73 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 5,09 – 5,06

(m, 2H), 4,70 – 4,65 (m, 1H), 4,38 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 3,85 – 3,73 (m, 4H), 3,62 – 3,59 (m, 2H), 3,55 –3,47 (m, 6H), 3,36 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,05 (q, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 2,08 –2,01 (m, 2H), 1,66 – 1,44 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,26 (ушир. s, 3H), 1,09 – 0,86 (m, 5H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 908,6$.

[003482] Стадия 2 - бензил-((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этокси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

[003483] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,8 г, 1,47 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,8 г, 100% выход, соль ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,80 (ушир. s, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 5H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 5,3, 3,8 Гц, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,89 – 3,86 (m, 3H), 3,76 – 3,72 (m, 2 H), 3,70 – 3,66 (m, 8H), 3,12 – 3,08 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,40 – 2,19 (m, 3 H), 2,17 – 2,09 (m, 1 H), 1,72 – 1,57 (m, 6H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,19 – 0,94 (m, 5H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 808,6$.

[003484] **Бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[3-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксо-этил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение QG)**



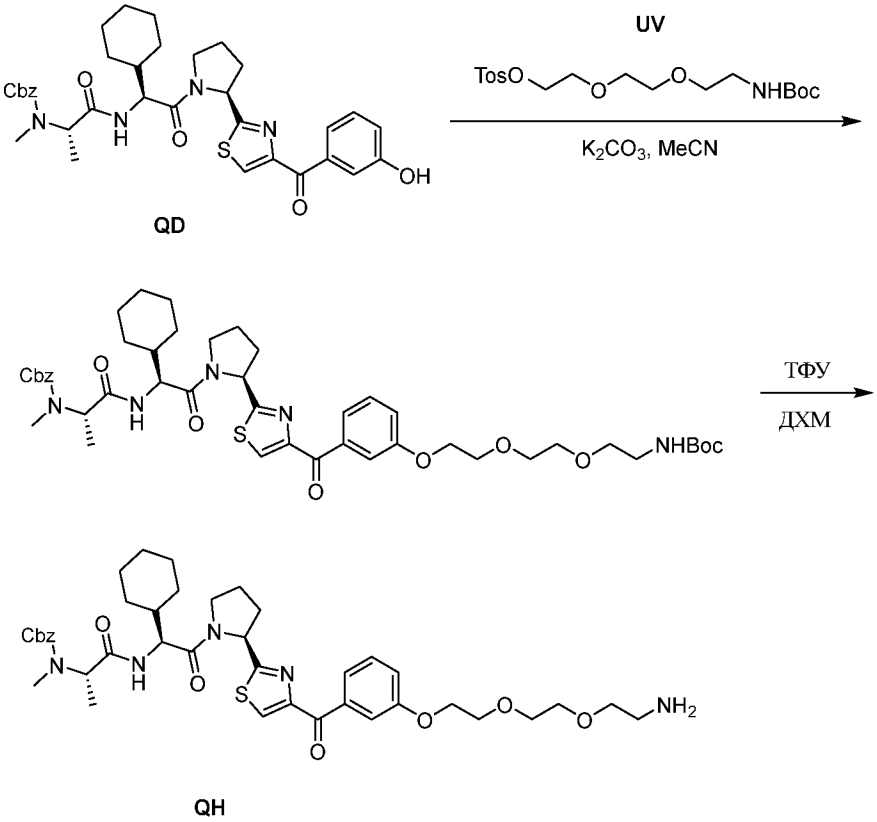
[003485] Стадия 1 - бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

[003486] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,32 г, 2,09 ммоль, промежуточное соединение QD) в CH_3CN (100 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил-4-метилбензолсульфонат (1,23 г, 2,51 ммоль, промежуточное соединение ON) и K_2CO_3 (346,4 мг, 2,51 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / петролейный эфир), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,68 г, 85% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 953,7$.

[003487] Стадия 2 - бензил-((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-((14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат 2,2,2-трифторацетат

[003488] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17-пентаокса-5-азанонадекан-19-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,4 г, 1,47 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN / H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 84% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ: 8,33 (s, 1H), 7,90 – 7,68 (m, 3H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 5H), 5,67 – 5,30 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,29 – 4,12 (m, 2H), 4,05 – 3,79 (m, 4H), 3,78 – 3,52 (m, 14H), 3,10 – 3,07 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,57 – 1,95 (m, 4H), 1,85 – 1,46 (m, 6H), 1,40 – 1,29 (m, 3H), 1,27 – 0,86 (m, 5H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 852,7.

[003489] **Бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-1-циклогексил-2-оксо-этил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение QH)**



[003490] Стадия 1 - бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

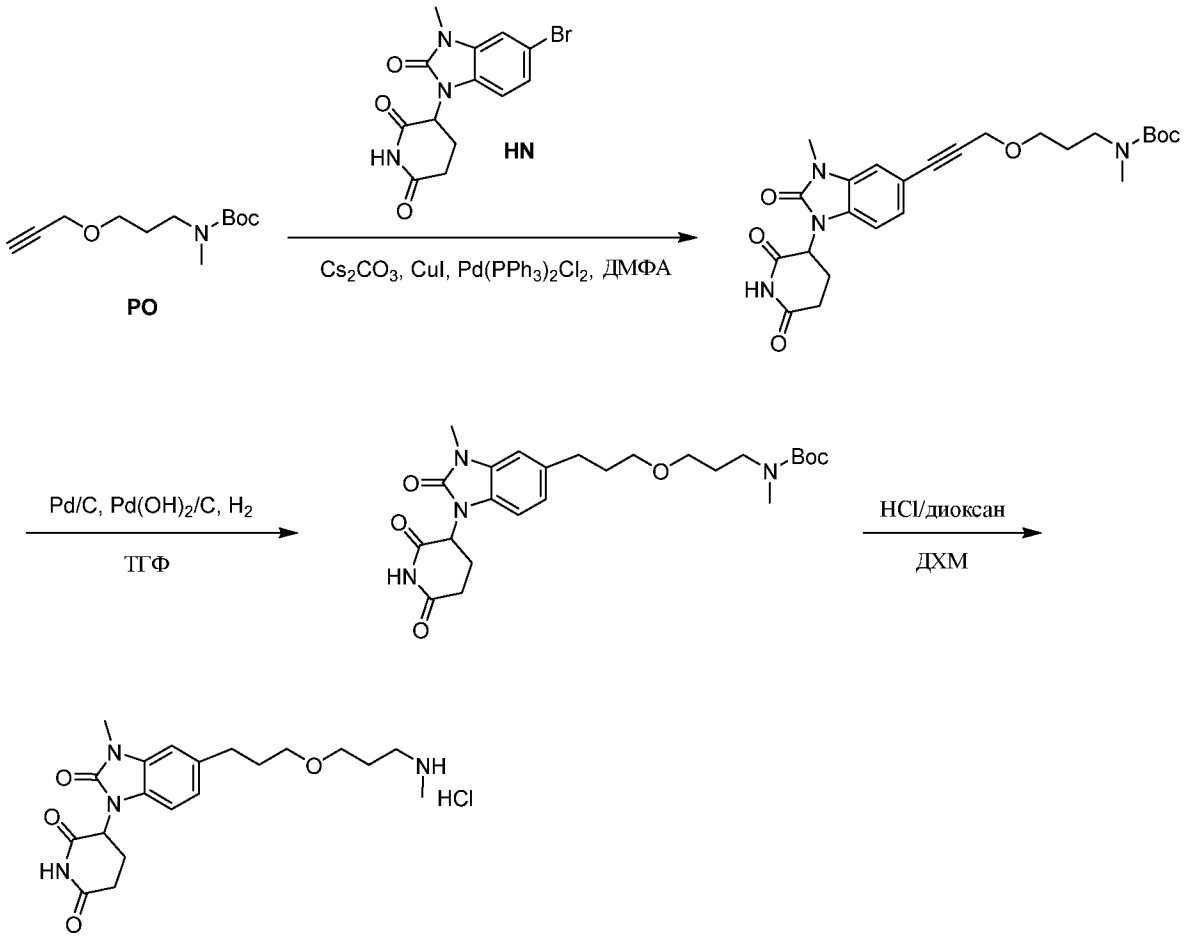
[003491] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,30 г, 2,05 ммоль, промежуточное соединение QD) в CH_3CN (25 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил-4-метилбензолсульфонат (1,20 г, 2,46 ммоль, промежуточное соединение UV) и K_2CO_3 (368 мг, 2,67 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / петролейный эфир=1/1-ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 68 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,73 – 7,71 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 5H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 5,47 – 5,46 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,69 (ушир. s, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 4,22 – 4,18 (m, 2H), 4,00 – 3,93

(m, 1H), 3,89 – 3,87 (m, 3H), 3,73 – 68 (m, 2H), 3,66 – 3,61 (m, 2H), 3,52 – 3,49 (m, 2H), 3,23 – 3,19 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,36 – 2,20 (m, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,76 – 1,50 (m, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,36 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,17 – 0,96 (m, 5H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 864,6.

[003492] Стадия 2 - бензил-((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

[003493] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,2 г, 1,39 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 100 % выход, соль ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 5H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 5,47 – 5,46 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,73 – 4,64 (m, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 2H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,90 – 3,88 (m, 3H), 3,77 – 3,74 (m, 2H), 3,72 – 3,69 (m, 4H), 3,11(t, J = 4,8 Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,39 – 2,11 (m, 4H), 1,75 – 1,54 (m, 6H), 1,36 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,16 – 0,99 (m, 5H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 764,6.

[003494] **[3-Метил-5-[3-[3-(метиламино)пропокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение QI)**



[003495] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]пропил]-N-метилкарбамат

[003496] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамата (604 мг, 2,66 ммоль, промежуточное соединение PO) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (450 мг, 1,33 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (186 мг, 266 мкмоль), CuI (50,6 мг, 266 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,17 г, 6,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часа в атмосфере N2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 85% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 5,39 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,18 (m,

2H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,80 - 2,59 (m, 7H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 507,1 $(M+Na)^+$.

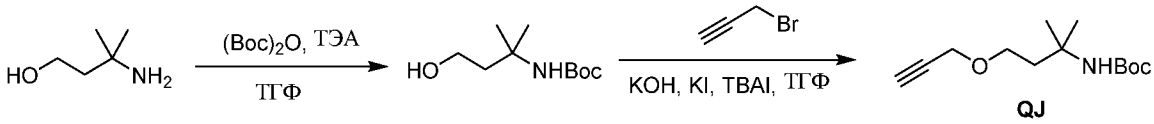
[003497] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамат

[003498] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиl]пропил]-N-метилкарбамата (530 мг, 1,09 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (200 мг, 10 масс. %) и Pd/C (200 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 38%-65%, 9 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 56% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,73 - 2,60 (m, 4H), 2,03 - 1,98 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 389,2 $(M + H-100)^+$.

[003499] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[3-[3-(метиламино)пропокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003500] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамата (50,0 мг, 102 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 мг, 92% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H),6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,72 - 2,58 (m, 4H), 2,56 - 2,52 (m, 3H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 389,2$(M+H)^+$.

[003501] **Трет-бутил-(2-метил-4-(проп-2-ин-1-илокси)бутан-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение QJ)**



QJ

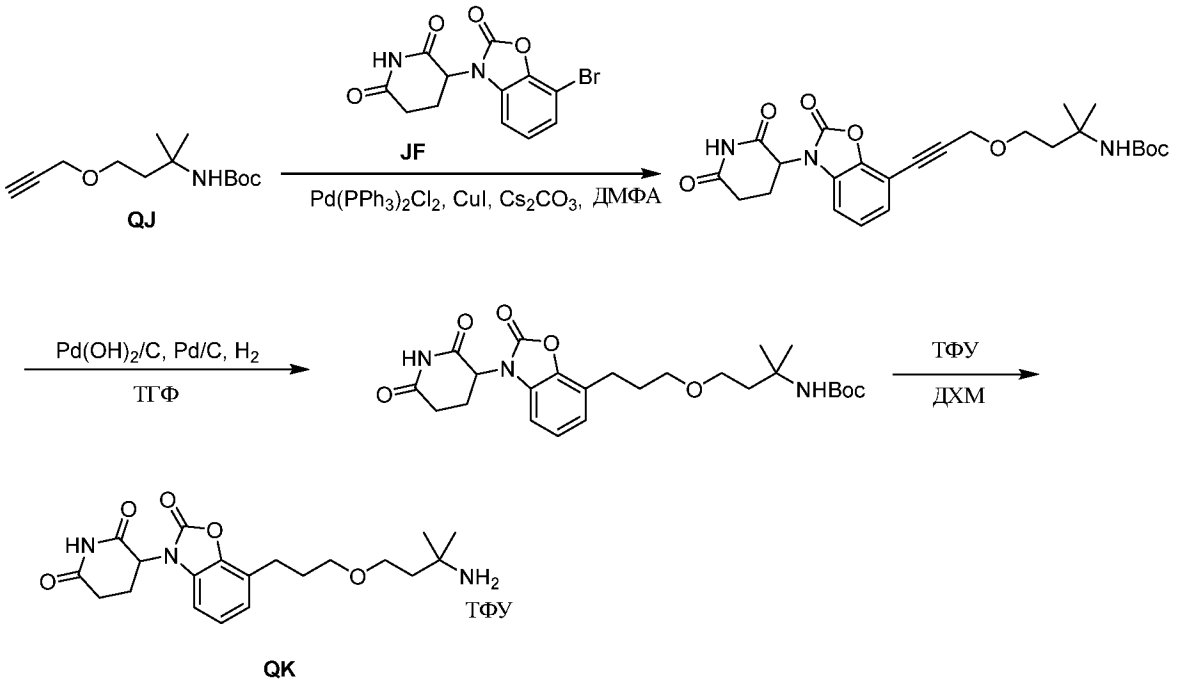
[003502] Стадия 1 - Трет-бутил-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)карбамат

[003503] К раствору 3-амино-3-метилбутан-1-ола (4,0 г, 38,8 ммоль, № CAS 42514-50-1) и ТЭА (3,92 г, 38,8 ммоль, 5,4 мл) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли $(Boc)_2O$ (9,31 г, 9,8 мл, 42,6 ммоль) при 20 °C и смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (15 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/ЭА = 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 19% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,90 (s, 1H), 3,76 (q, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,88 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (s, 6H).

[003504] Стадия 2 - Трет-бутил-(2-метил-4-(проп-2-ин-1-илокси)бутан-2-ил)карбамат

[003505] К раствору трет-бутил-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)карбамата (1,40 г, 6,89 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (1,23 г, 10,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли KI (171 мг, 1,03 ммоль), TBAI (152 мг, 0,41 ммоль) и KOH (463 мг, 8,26 ммоль) при 30 °C. Затем смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/ЭА = 30:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,40 г, 84% выход) в виде жидкости светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,84 (s, 1H), 4,12 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,62 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,42 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,91 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,31 (s, 6H).

[003506] **3-[7-[3-(3-Амино-3-метил-бутокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение QK)**



[003507] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инокси]-1,1-диметилпропил]карбамат

[003508] К раствору 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (320 мг, 0,98 ммоль, промежуточное соединение JF) и трет-бутил-(2-метил-4-(проп-2-ин-1-илокси)бутан-2-ил)карбамата (593 мг, 2,46 ммоль, промежуточное соединение QJ) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,28 г, 3,94 ммоль), CuI (37,49 мг, 0,2 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (138 мг, 0,2 ммоль) и 4Å молекулярные сита (80 мг) при 25 °C в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (10 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (30 мл, 3 X 10 мл). Объединенные органические слои и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат= 2/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 69% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,73 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,91 - 2,66 (m, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 1,97 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,35 (s, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 386,0 (M+H-100)$^+$.

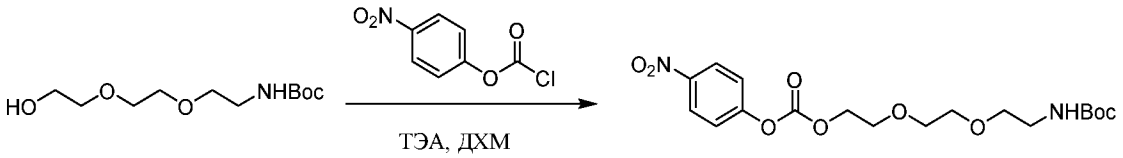
[003509] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]-1,1-диметилпропил]карбамат

[003510] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инокси]-1,1-диметилпропил]карбамата (130 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (127 мг, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 390,2 $(M+H-100)^+$.

[003511] Стадия 3 - 3-[7-[3-(3-Амино-3-метил-бутокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003512] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]-1,1-диметилпропил]карбамата (127 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (591 мг, 0,52 ммоль, 0,38 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 60 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (126 мг, 96% выход, ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (s, 1H), 7,13 (t, J = 16 Гц, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,14 - 5,09 (m, 1H), 3,67 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,99 - 2,71 (m, 6H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,84 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 1,40 (s, 6H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 390,1 $(M+H)^+$.

[003513] **2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этил-(4-нитрофенил)карбонат (Промежуточное соединение QL)**

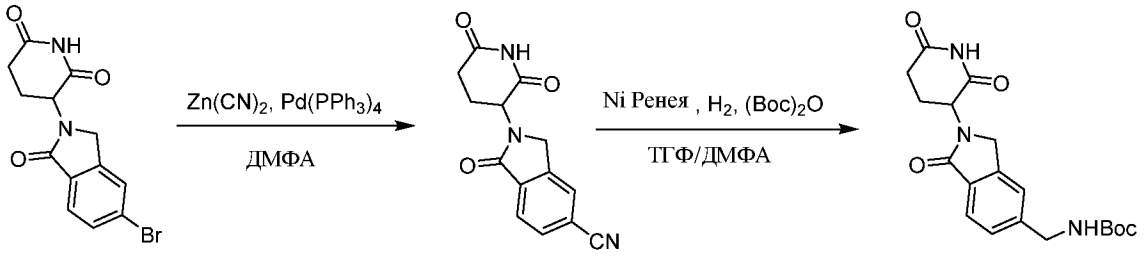


QL

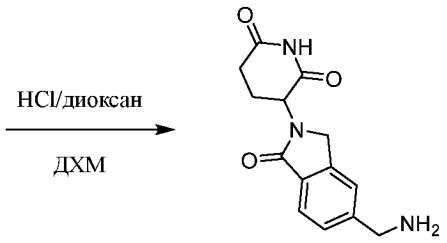
[003514] К раствору (4-нитрофенил)хлорформиата (711 мг, 3,53 ммоль, № CAS 7693-46-1) и трет-бутил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (800 мг, 3,21 ммоль, № CAS 139135-92-7) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (812 мг, 8,02 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. После

завершения смесь гасили водой (10 мл), и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 90% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 437,2 $(M+Na)^+$.

[003515] **3-[5-(Аминометил)-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение QM)**



KC



QM

[003516] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил

[003517] К раствору 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,70 г, 5,26 ммоль, промежуточное соединение KC) и $Zn(CN)_2$ (370 мг, 3,16 ммоль) в ДМФА (30,0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (607 мг, 526 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл), затем смесь фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом. Твердое вещество растирали с использованием ПЭ:ЭА=5:1 (50 мл), фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 77% выход) в виде твердого вещества пурпурного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 5,20 - 5,09 (m, 1H), 4,59 - 4,37 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 1H).

[003518] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат

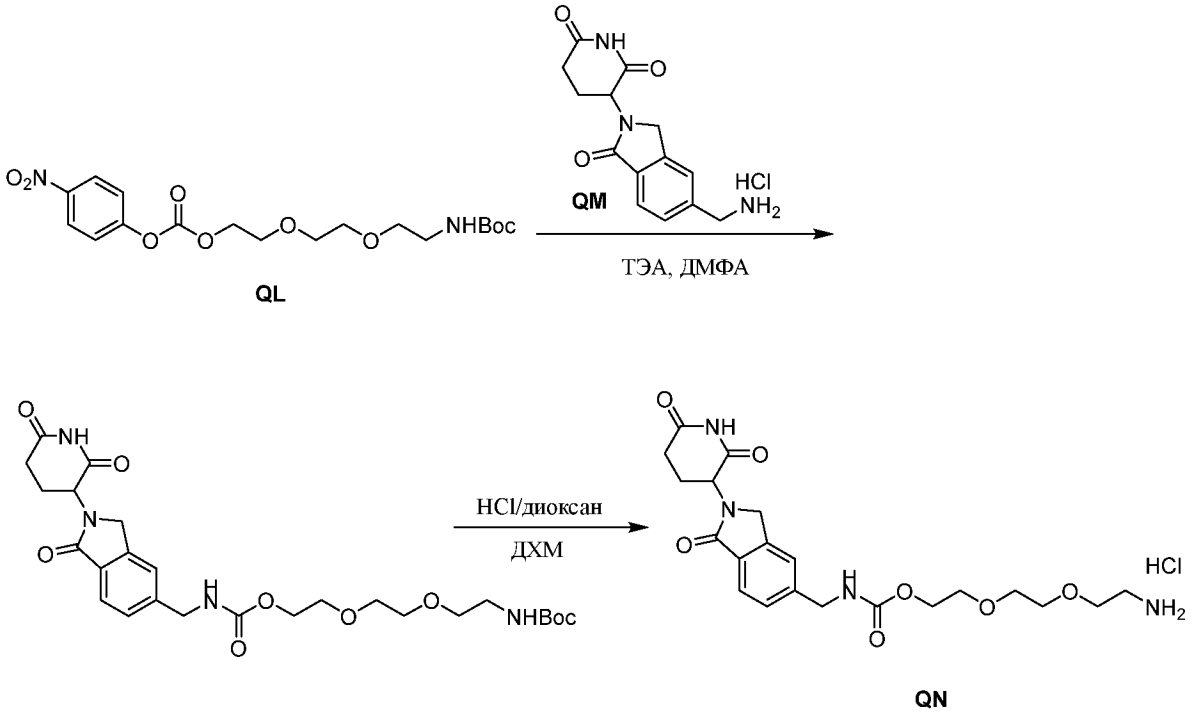
[003519] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрила (1,50 г, 5,57 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) и ДМФА (15,0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1,34 г, 6,13 ммоль)

и никель Ренея (750 мг, 8,75 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 40 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА= 1: 2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 43% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 1H), 4,48 - 4,27 (m, 2H), 4,24 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

[003520] Стадия 3 - 3-[5-(Аминометил)-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион

[003521] К раствору трет-бутил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамата (200 мг, 535 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,00 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 274,1 $(M+H)^+$.

[003522] **2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат (Промежуточное соединение QN)**



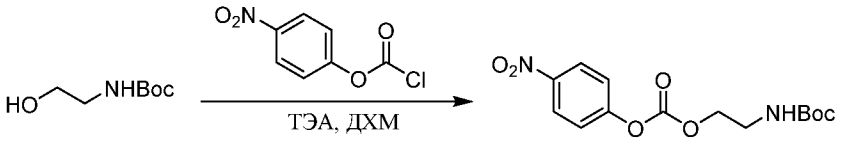
[003523] Стадия 1 -2-[2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилN-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1- оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат

[003524] К раствору 3-[5-(аминометил)-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 323 мкмоль, HCl, промежуточное соединение QM) и 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этил-(4-нитрофенил)карбоната (268 мг, 646 мкмоль, промежуточное соединение QL) в ДМФА (3 мл) добавляли ТЭА (163 мг, 1,61 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 3H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 4H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,05 (q, J = 5,6 Гц, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 549,3 $(M+H)^+$.

[003525] Стадия 2 - 2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат

[003526] К раствору 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамата (150 мг, 273 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 449,2 $(M+H)^+$.

[003527] **2-(Трет-бутоксикарбониламино)этил-(4-нитрофенил)карбонат (Промежуточное соединение QO)**

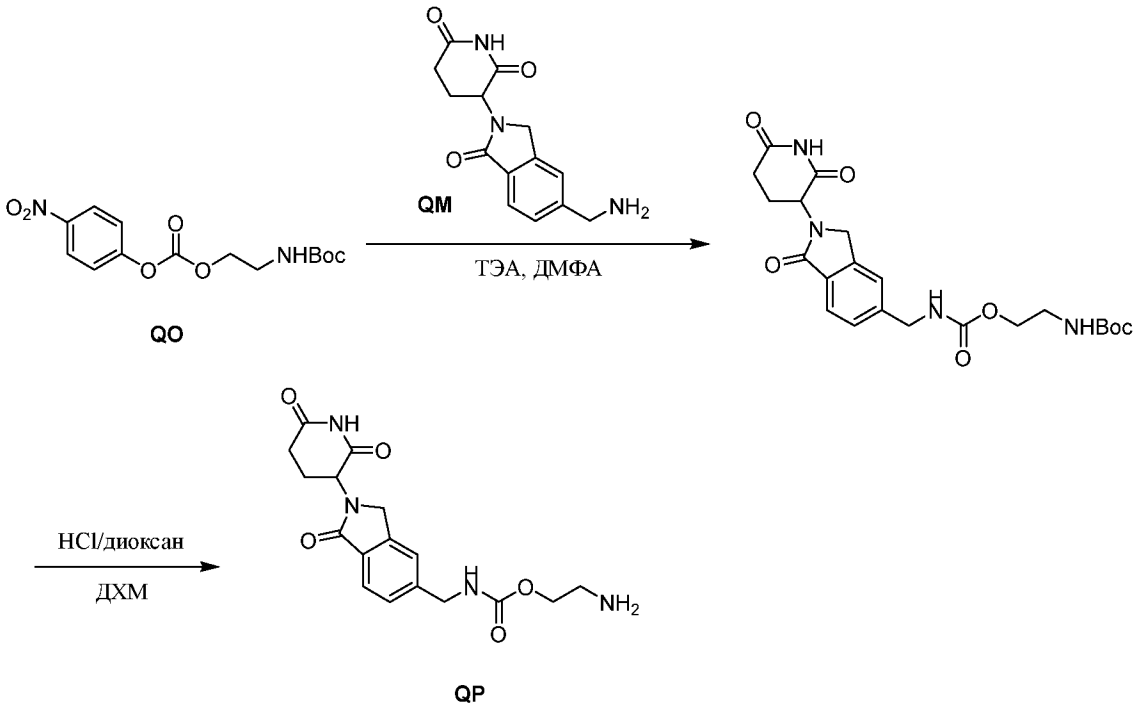


QO

[003528] К раствору трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (500 мг, 3,10 ммоль), (4-нитрофенил)хлорформиата (687 мг, 3,41 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли ТЭА (784 мг,

7,75 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 349,1 $(M+Na)^+$.

[003529] **2-Аминоэтил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат (Промежуточное соединение QP)**



[003530] Стадия 1 - 2-(Трет-бутоксикарбониламино)этил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат

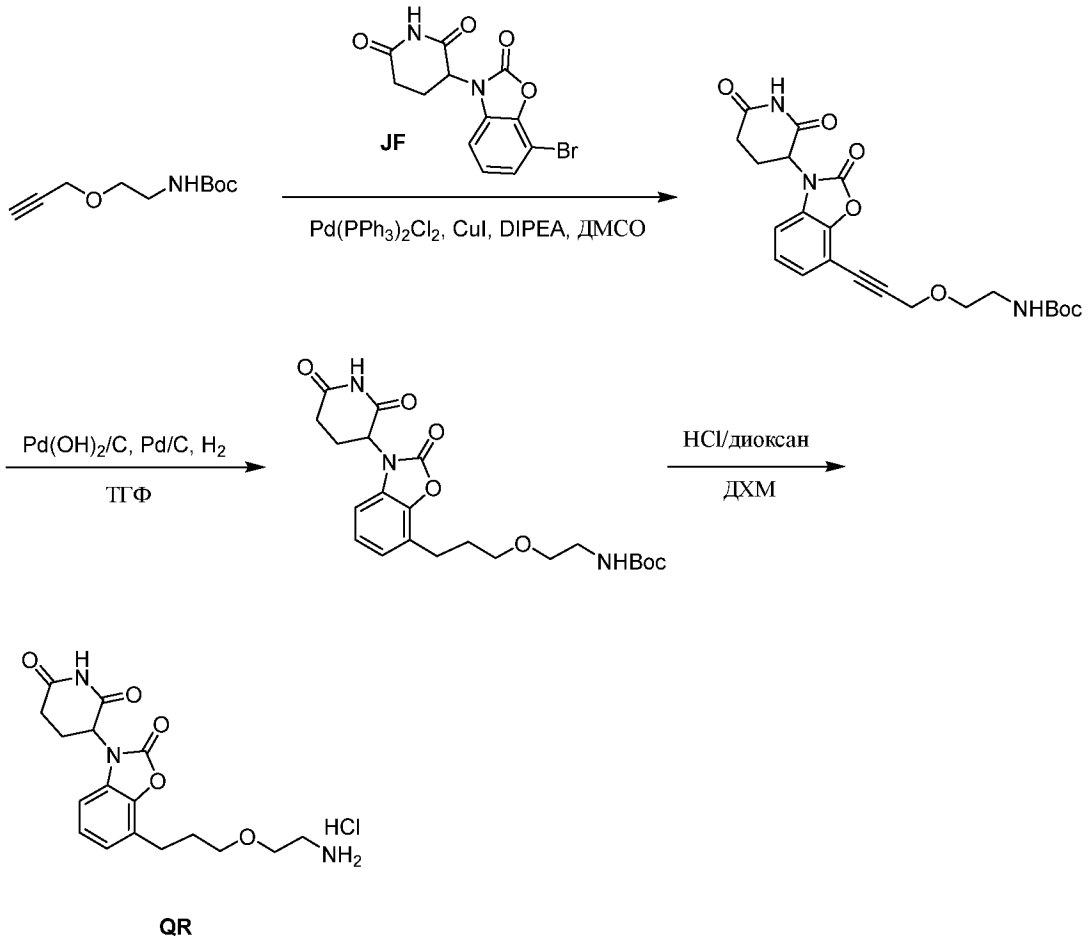
[003531] К раствору 3-[5-(аминометил)-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 645 мкмоль, HCl, промежуточное соединение QM) и 2-(третбутоксикарбониламино)этил-(4-нитрофенил)карбоната (421 мг, 1,29 ммоль, промежуточное соединение QO) в ДМФА (10,0 мл) добавляли ТЭА (326 мг, 3,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 26%-56%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 53% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ

11,00 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

[003532] Стадия 2 - 2-Аминоэтил N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамат

[003533] К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)этил-N-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]карбамата (140 мг, 304 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 14,0 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 361,2 $(M+H)^+$.

[003534] **3-[7-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение QR)**



[003535] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-иноксиэтил]карбамат

[003536] К раствору трет-бутил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (689 мг, 3,46 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CP) и 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (450 мг, 1,38 ммоль, промежуточное соединение JF) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (194 мг, 276 мкмоль), CuI (52,7 мг, 277 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,25 г, 6,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (510 мг, 83% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 7,2 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,92 - 6,77 (m, 1H), 5,46 - 5,32 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,0 Гц, 3H),

3,12 (q, J = 5,6 Гц, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 344,1 $(M + H - 100)^+$.

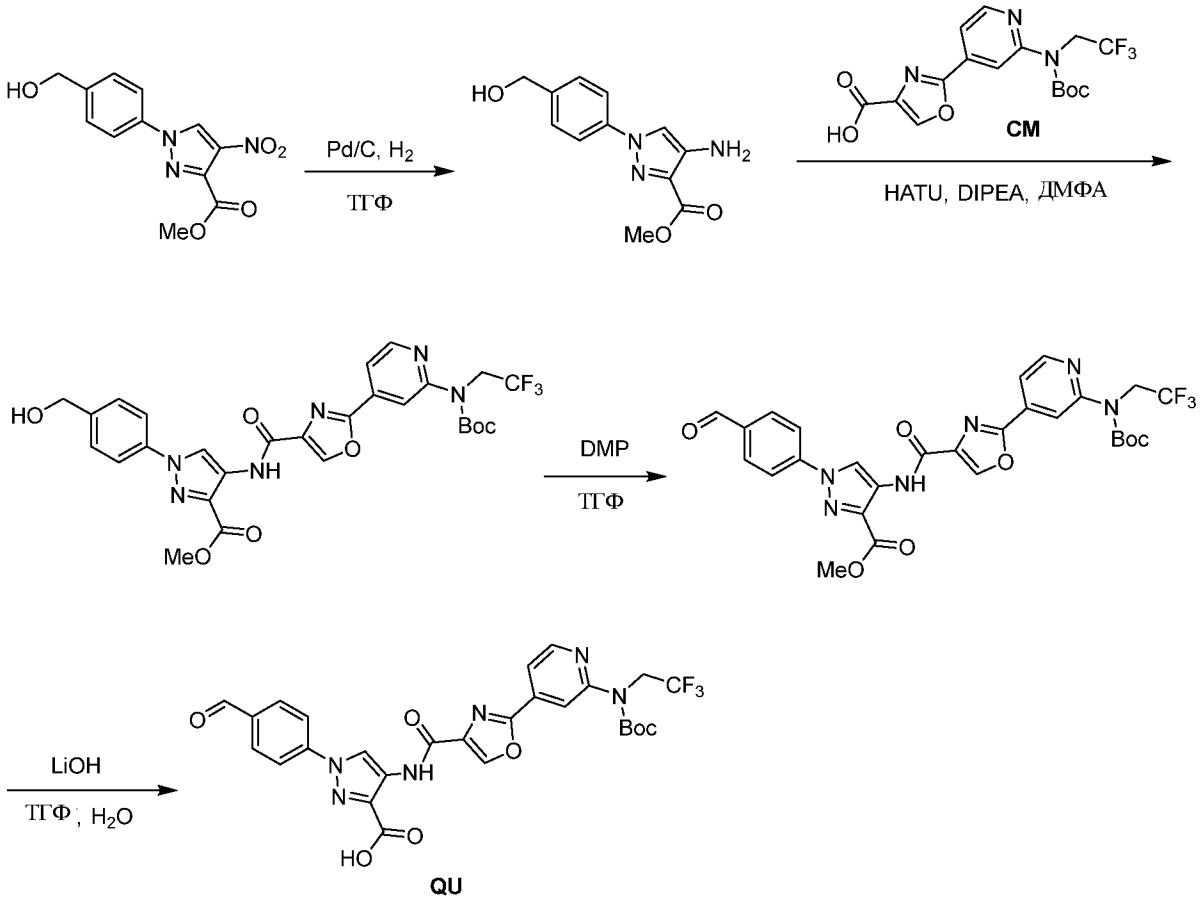
[003537] Стадия 2 - Трет-бутилN-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]этил]карбамат

[003538] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инокси]этил]карбамата (340 мг, 766 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (150 мг, 10 масс. %) и Pd/C (150 мг, 50 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 90% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 348,1 $(M + H-100)^+$.

[003539] Стадия 3 - 3-[7-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003540] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропокси]этил]карбамата (70,0 мг, 156 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 99 % выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 348,1$(M+H)^+$.

[003541] **4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-(4-формилфенил)пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение QU)**



[003542] Стадия 1 - Метил-4-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксилат

[003543] К раствору метил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (15,0 г, 54,1 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения GB) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (5,00 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,0 г, 97% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,27 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,53 (d, J =5 .6 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H).

[003544] Стадия 2 - Метил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксилат

[003545] К раствору метил-4-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксилата (4,10 г, 16,5 ммоль) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (5,14 г, 13,2 ммоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (100 мл) добавляли DIPEA (4,29 г, 33,1 ммоль) и HATU (6,31 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (500 мл) и реакционную смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (2 X 100 мл), MeOH (2 X 10 мл) и затем сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 639,0 $(M+Na)^+$.

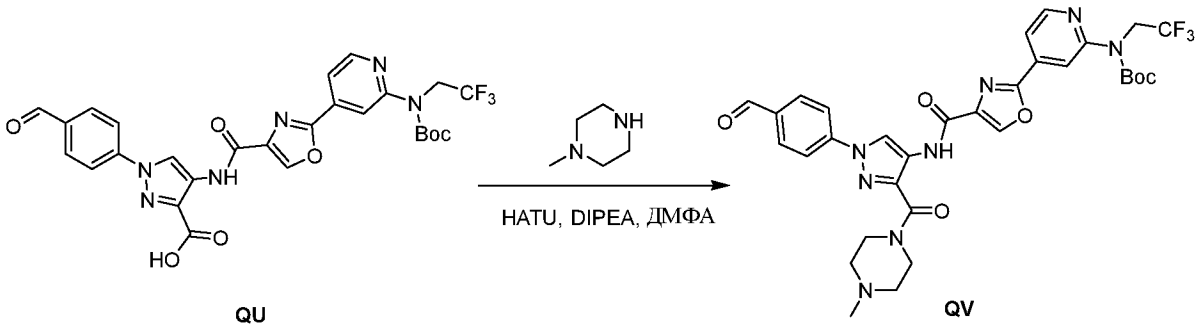
[003546] Стадия 3 - Метил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-(4-формилфенил)пиразол-3-карбоксилат

[003547] К раствору метил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксилата (7,00 г, 11,3 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли DMP (5,78 г, 13,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли ДХМ (300 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,00 г, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,15 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 2H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,78 -7,75 (m, 1H), 4,91 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,35 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 637,0 $(M+Na)^+$.

[003548] Стадия 4 - 4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-(4-формилфенил)пиразол-3-карбоновая кислота

[003549] К раствору метил-4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-(4-формилфенил)пиразол-3-карбоксилата (4,00 г, 6,51 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (467 мг, 19,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (0,5 н.) до pH=6 и фильтровали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 76% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 601,0 $(M+H)^+$.

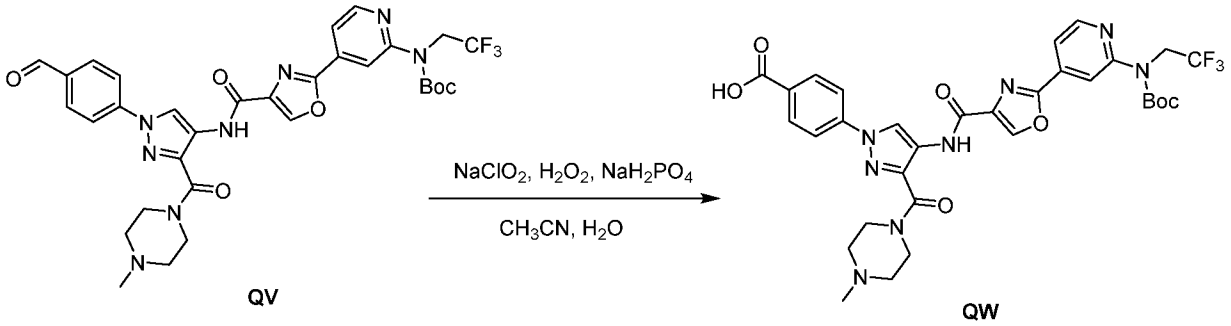
[003550] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-(4-формилфенил)-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение QV)**



QU QV

[003551] К раствору 4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-(4-формилфенил)пиразол-3-карбоновой кислоты (1,50 г, 2,50 ммоль, промежуточное соединение QU) и 1-метилпиперазина (200 мг, 2,00 ммоль, № CAS 109-01-3) в ДМФА (50 мл) добавляли DIPEA (968 мг, 7,49 ммоль) и HATU (949 мг, 2,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (100 мл), фильтровали и промывали водой (2 X 30 мл), в результате чего получали остаток на фильтре. Остаток на фильтре затем очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 58% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 - 11,06 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,11 (s, 1H),8,66 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 3H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 4,91 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 683,1 $(M+H)^+$.

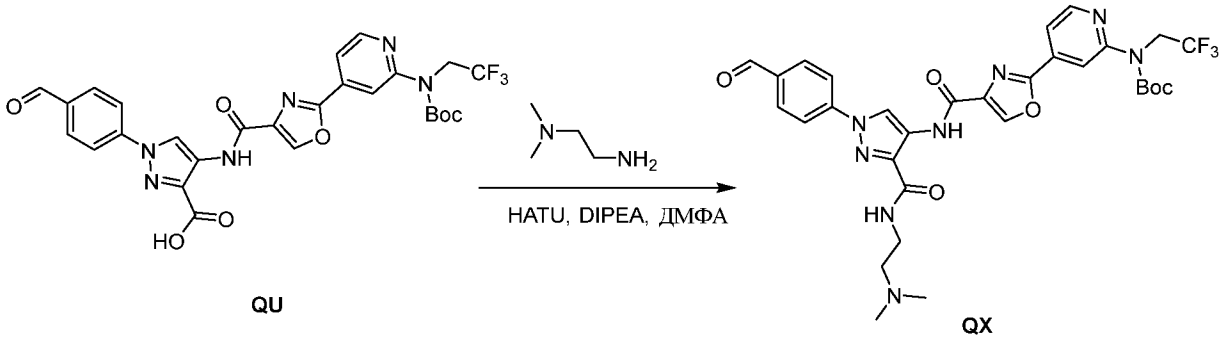
[003552] **4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение QW)**



QV QW

[003553] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-(4-формилфенил)-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (100 мг, 146 мкмоль, промежуточное соединение QV) и NaH_2PO_4 (87,8 мг, 732 мкмоль) в ACN (1 мл) добавляли H_2O_2 (33,2 мг, 292 мкмоль, 30% раствор) при 0 °C. Затем по каплям добавляли хлорит натрия (92,7 мг, 1,03 ммоль) в H_2O (1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью HCl (0,5 N) до значения pH, равного 6, и фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 699,1 $(M+H)^+$.

[003554] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение QX)**

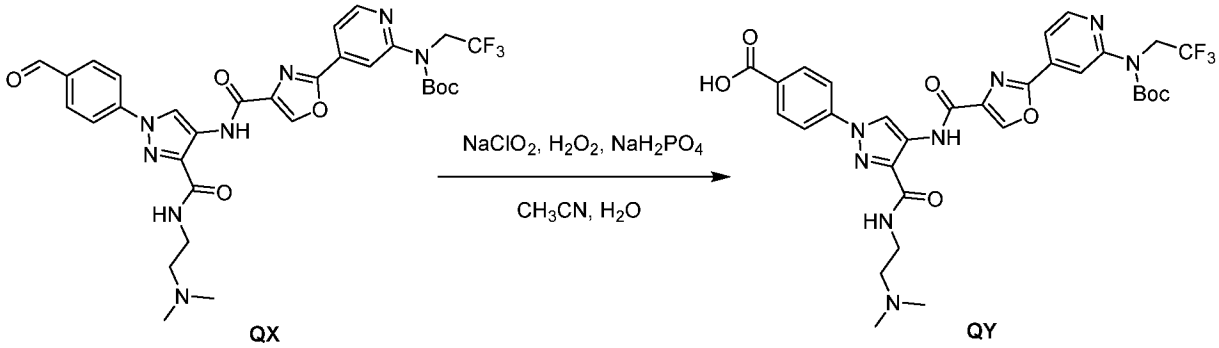


QU QX

[003555] К раствору 4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-(4-формилфенил)пиразол-3-карбоновой кислоты (800 мг, 1,33 ммоль, промежуточное соединение QU) и N',N'-диметилэтан-1,2-диамина (117 мг, 1,33 ммоль, 145 мкл, № CAS 108-00-9) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (607 мг, 1,60 ммоль) и DIPEA (860 мг, 6,66 ммоль, 1,16 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C

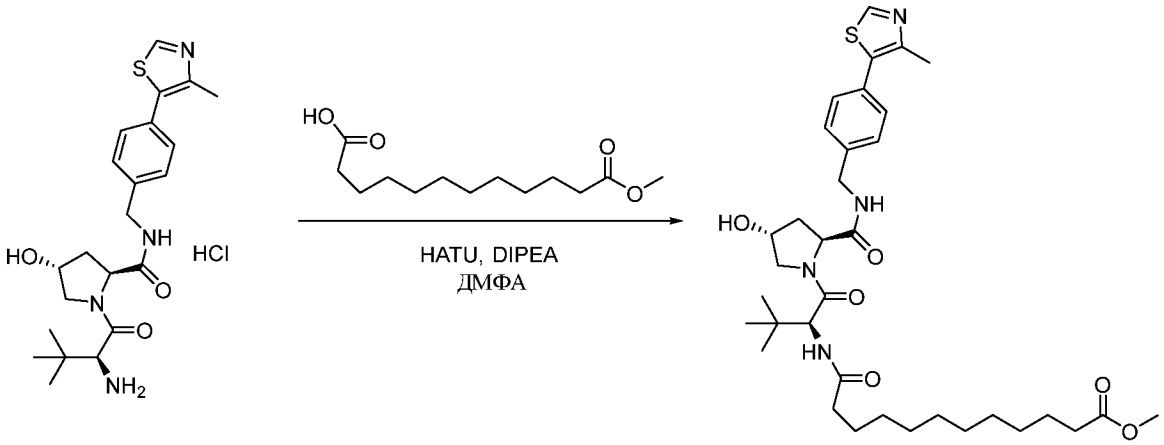
в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 25% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,70 (t, J = 5,2, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 - 8,08 (m, 5H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 4,90 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,54 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 671,3 $(M+H)^+$.

[003556] **4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]пиразол-1-ил]бензойная кислота (Промежуточное соединение QY)**

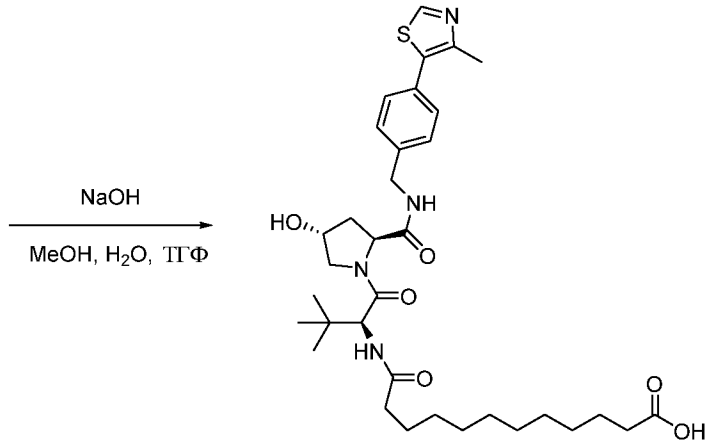


[003557] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[2-(диметиламино)этилкарбамоил]-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (150 мг, 223 мкмоль, промежуточное соединение QX) в CH_3CN (10 мл) добавляли раствор NaH_2PO_4 (134 мг, 1,12 ммоль и $NaClO_2$ (141 мг, 1,57 ммоль) в H_2O (10 мл) при 0 °C, затем к смеси добавляли H_2O_2 (126 мг, 1,12 ммоль, 107 мкл, 30% раствор). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь разбавляли 0,5 н. HCl (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 40 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 78% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 687,2$(M+H)^+$.

[003558] **12-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-12-оксо-додекановая кислота (Промежуточное соединение QZ)**



G



QZ

[003559] Стадия 1 - метил-12-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-12-оксододеканоат

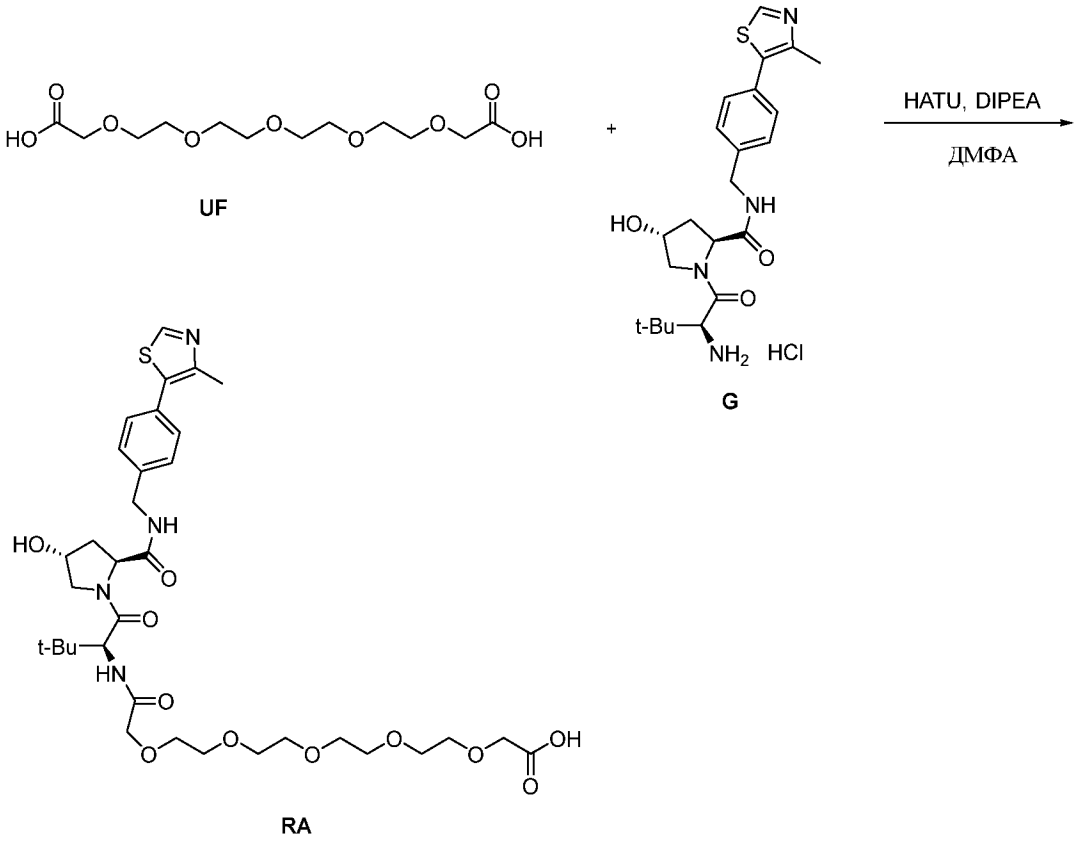
[003560] К раствору 12-метокси-12-оксододекановой кислоты (0,623 г, 2,55 ммоль, № CAS 3909-40-0) в ДМФА (20 мл) добавляли HATU (0,989 г, 2,55 ммоль) и DIPEA (0,599 г, 4,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли раствор (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида соли HCl (1 г, 2,32 ммоль, промежуточное соединение G) в ДМФА (10 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения к смеси добавляли H_2O (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на

колонке (ПЭ/ЭА = 1/1 до ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 50 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1 H), 7,39-7,31 (m, 5H), 6,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,73 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,61-4,48 (m, 3H), 4,34 (dd, *J* = 1,6 Гц, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (dd, *J* = 3,6 Гц, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,29 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,21-2,10 (m, 3H), 1,62-1,57 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 11H), 0,93 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 657,6.

[003561] Стадия 2 - 12-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-12-оксододекановая кислота

[003562] К раствору метил-12-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-12-оксододеканоата (2,4 г, 3,65 ммоль) в MeOH (30 мл), H_2O (30 мл) и ТГФ (30 мл) добавляли NaOH (877 мг, 21,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. К смеси затем добавляли 0,06 н. HCl до тех пор, пока pH не становился равен 6,5, затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,3 г, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* 8,89 (s, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,20 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,74-4,64 (m, 3H), 4,58 (s, 1H), 4,33 (dd, *J* = 4,8 Гц, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4,21 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,69 (dd, *J* = 4,0 Гц, *J* = 12 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,35 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,26-2,19 (m, 3H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,34-1,28 (m, 12H), 0,95 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 643,3.

[003563] **2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение RA)**

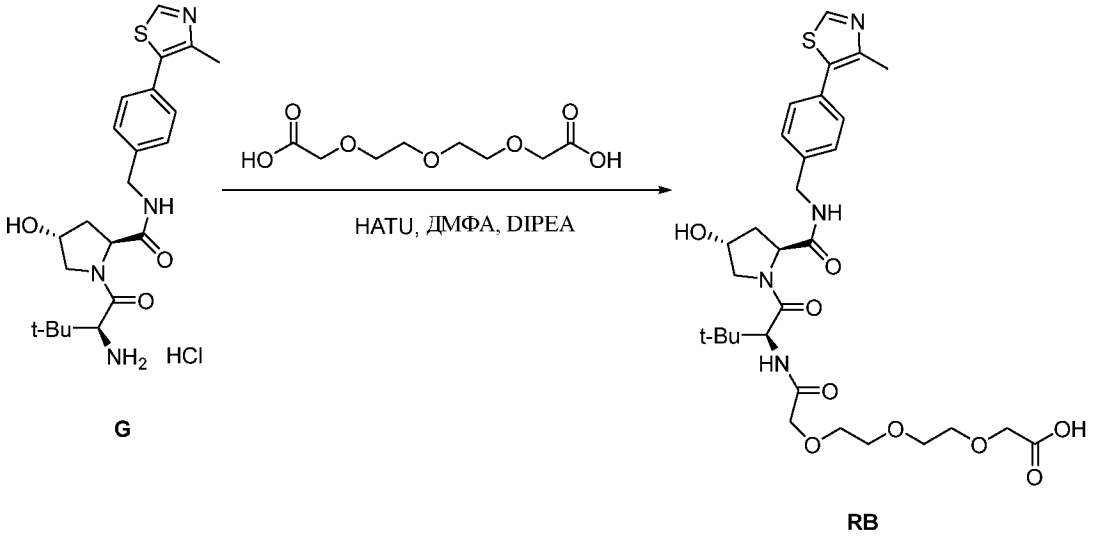


[003564] Стадия 1 - (S)-19-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-20,20-диметил-17-оксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18-азагеникозановая кислота

[003565] К смеси 3,6,9,12,15-пентаоксагептадекандиовой кислоты (1,04 г, 3,36 ммоль, промежуточное соединение UF), DIPEA(289 мг, 2,24 ммоль) в ДМФА(15 мл) добавляли HATU (511 мг, 1,344 ммоль). Затем по каплям добавляли к раствору (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (500 мг, 1,12 ммоль, промежуточное соединение G) в ДМФА (5 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь вливали в воду, подкисляли до pH＜6 путем добавления 1M HCl, затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (311 мг, 38% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ

9,05 (s, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 4,74 - 4,70 (m, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 3H), 4,38 (d, *J*=15,51 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,08 (d, *J*=3,13 Гц, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 16H), 2,52 (s, 3H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 1,07 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 723,2$.

[003566] **2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]уксусная кислота, представляющая собой промежуточное соединение RB)**

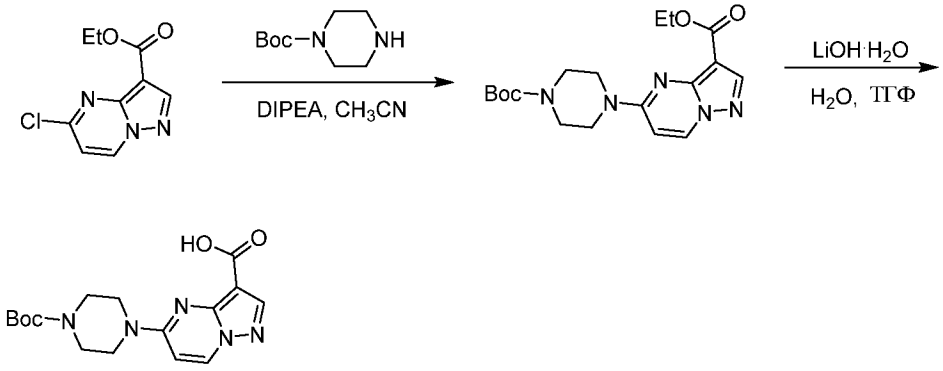


[003567] Стадия 1 - (S)-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекановая кислота

[003568] К смеси 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))диуксусной кислоты (1,36 г, 4,3 ммоль, № CAS 13887-98-4), DIPEA (415 мг, 3,23 ммоль) в ДМФА(5 мл) добавляли HATU (488 мг, 1,29 ммоль). Затем к смеси по каплям добавляли (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (500 мг, 1,12 ммоль, промежуточное соединение G) в ДМФА(5 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь вливали в воду, подкисляли до pH＜6 путем добавления 1M HCl, затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (125 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 9,10 (ушир. s., 1H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 4,60 (s, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 3H), 4,26 (d, J=15,51 Гц, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 4H), 3,79 – 3,68 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,16 – 1,93 (m, 2H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 635,1.

[003569] **5-(4-Трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение RC)**



RC

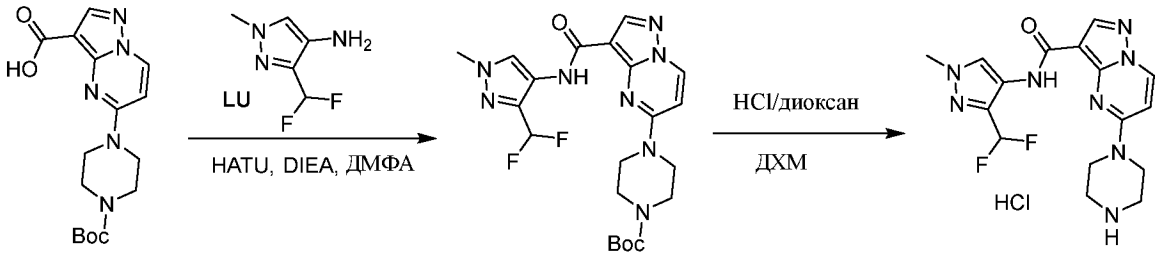
[003570] Стадия 1 - Этил 5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилат

[003571] К смеси этил-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилата (0,50 г, 2,22 ммоль, № CAS 1224944-77-7) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (619 мг, 3,32 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляли DIPEA (857 мг, 6,63 ммоль, 1,16 мл) и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (30 мл) и подкисляли с помощью газообразного HCl (1 н.) до тех пор, пока pH не становился равен 5, затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали соединение (0,81 г, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,31 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,43 - 6,41 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,59 - 3,56 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,41 - 1,37 (m, 3H).

[003572] Стадия 2 - 5-(4-Трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновая кислота

[003573] К раствору этил-5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (0,80 г, 2,13 ммоль) в ТГФ (16,0 мл) добавляли раствор $LiOH•H_2O$ (223 мг, 5,33 ммоль) в H_2O (4,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов, затем дополнительно добавляли раствор $LiOH•H_2O$ (1,00 г, 23,8 ммоль) в H_2O (4,00 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 8 часов. Затем смесь нагревали до 45 °C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали экстракции с использованием ЭА (20 мл) с удалением органических примесей. Затем водную фазу подкисляли с помощью 1 н. HCl (вод.) до тех пор, пока pH не становился равен 4, и подвергали экстракции ЭА/MeOH (10/1, 2 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,72 г, 97% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 - 8,72 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 3,75 - 3,74 (m, 4H), 3,46 - 3,43 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

[003574] **N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение RD)**



[003575] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5 -ил]пиперазин-1-карбоксилат

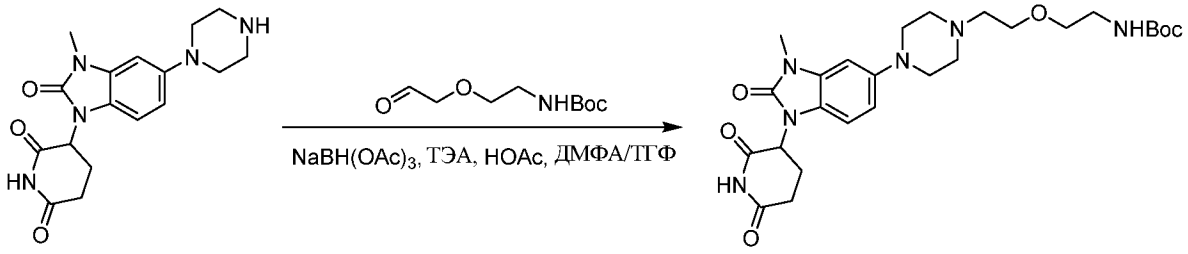
[003576] К смеси 3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-амина (847 мг, 5,76 ммоль, промежуточное соединение LU), 5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (2,00 г, 5,76 ммоль, промежуточное соединение RC) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (2,23 г, 17,3 ммоль) и HATU (2,63 г, 6,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в воду (60 мл). Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали

солевым раствором (2 X 30 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, этилацетат), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (734 мг, 26% выход) в виде твердого вещества красновато-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 6,70 (t, *J* = 54,0 Гц, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 4H), 3,59 - 3,49 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

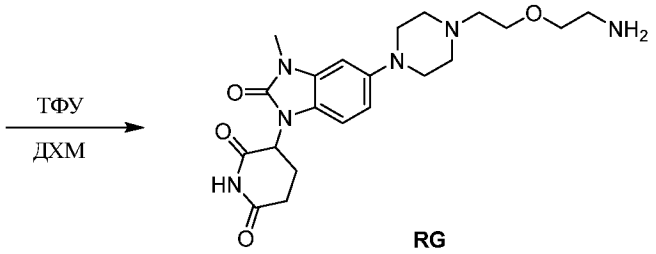
[003577] Стадия 2- N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

[003578] К смеси трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (684 мг, 1,44 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 717 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (575 мг, 91% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,65 (s, 2H), 9,33 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,35 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 7,13 (t, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (s, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 377,2$(M + H)^+$.

[003579] **3-[5-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RG)**



PN



RG

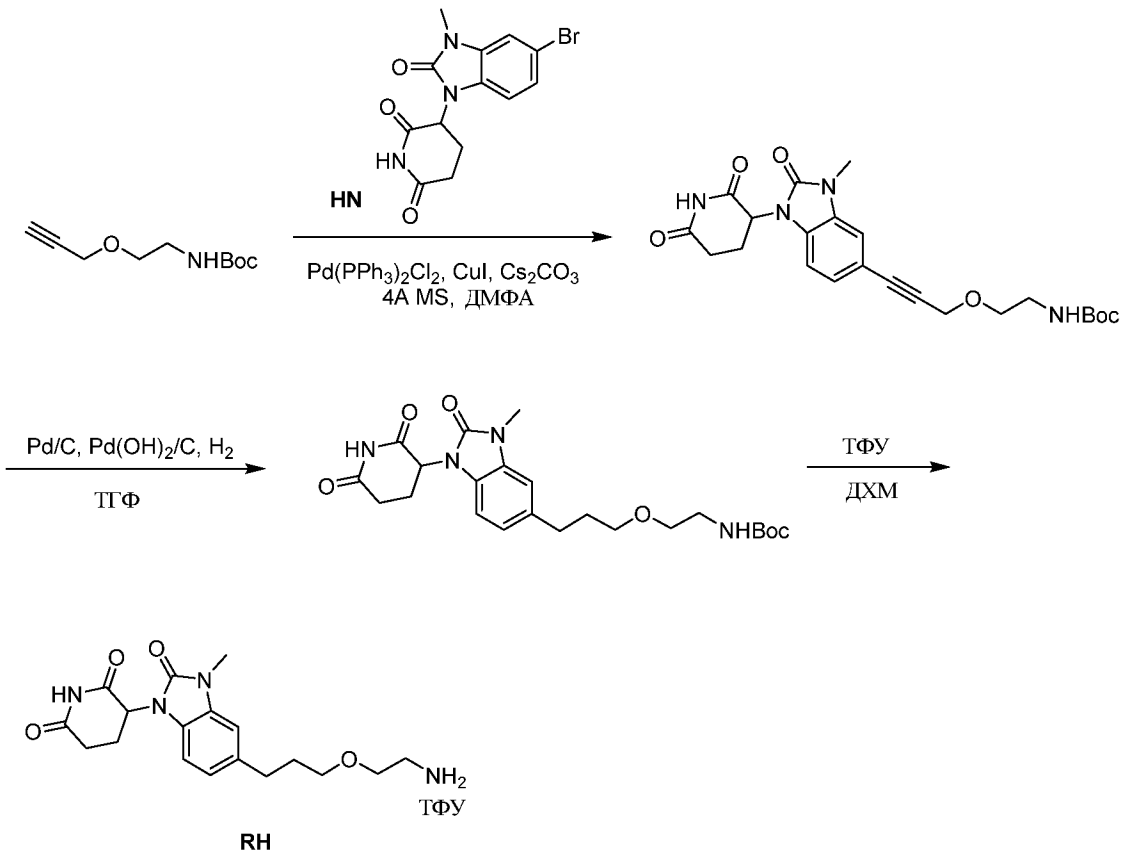
[003580] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-зил]этокси]этил]карбамат

[003581] К смеси 3-(3-метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (20,0 мг, 582 мкмоль, промежуточное соединение PN) в ТГФ (4 мл) и ДМФА (4 мл) добавляли ТЭА (589 мг, 5,82 ммоль, 811 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Затем к указанному выше раствору добавляли трет-бутил-N-[2-(2-оксоэтокси)этил]карбамат (500 мг, 2,46 ммоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения FS) и HOAc (385 мг, 6,41 ммоль, 366 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (247 мг, 1,16 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 19% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 531,3 $(M+H)^+$.

[003582] Стадия 2 - 3-[5-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этил]пиперазин-1-ил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003583] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (60,0 мг, 113 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,5 ммоль, 3,00 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 95% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 431,2 $(M+H)^+$.

[003584] **3-[5-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RH)**



RH

[003585] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этил]карбамат

[003586] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HN) и трет-бутил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (883 мг, 4,44 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CP) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,31 г, 7,10 ммоль), CuI (67,5 мг, 354 мкмоль), 4Å молекулярное сито (20 мг) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (249 мг, 354. мкмоль). Смесь нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (30 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (650 мг, 80% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,90 - 6,78 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц,

1H), 4,37 (s, 2H), 4,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,50 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 357,2 (M+H-100)$^+$.

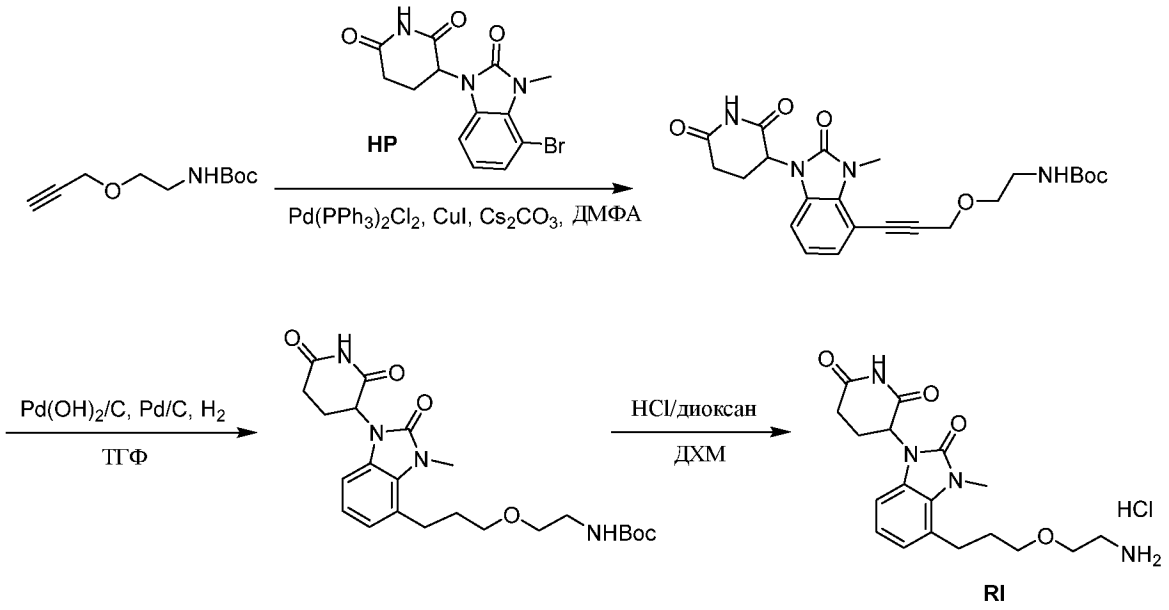
[003587] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этил]карбамат

[003588] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этил]карбамата (600 мг, 1,31 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (150 мг, 10 масс. %) и Pd/C (150 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 6,77 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 4H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 483,1 (M+Na)$^+$.

[003589] Стадия 3 - 3-[5-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003590] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этил]карбамата (150 мг, 325 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 97% выход, ТФУ) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 361,1 (M+H)$^+$.

[003591] **4-3-[4-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RI)**



[003592] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этил]карбамат

[003593] К смеси трет-бутил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (4,42 г, 22,1 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CP) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 8,87 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (14,4 г, 44,3 ммоль), CuI (168 мг, 887 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (622 мг, 887 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 66% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 5,45 - 5,36 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,52 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

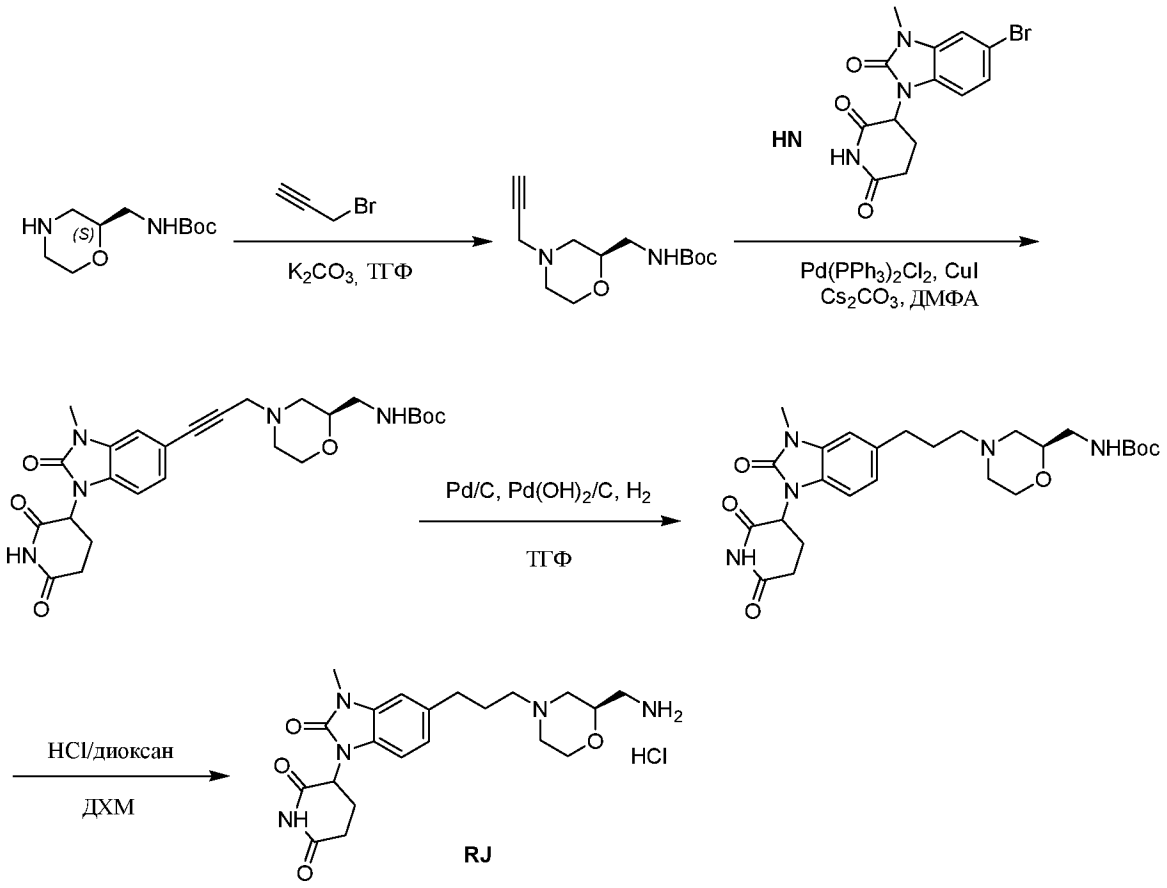
[003594] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этил]карбамат

[003595] К смеси трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]2-иноксиэтил]карбамата (200 мг, 438 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 99% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,40 - 3,38 (m, 2H), 3,09 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[003596] Стадия 3 - 4-3-[4-[3-(2-Аминоэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003597] К смеси трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этил]карбамата (200 мг, 434 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (172 мг, 99% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 361,1 $(M+H)^+$.

[003598] **3-[5-[3-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RJ)**



[003599] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамат

[003600] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (1,00 г, 4,62 ммоль, № CAS 875551-59-0) и 3-бромпроп-1-ина (550 мг, 4,62 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,28 г, 9,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1 до 2/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 68% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,93 (s, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,68 (dt, *J* = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (1H), 2,39 (dt, *J* = 3,6, 11,2 Гц, 1H), 2,27 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,13 (t, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

[003601] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003602] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (846 мг, 3,33 ммоль) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (450 мг, 1,33 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,17 г, 6,65 ммоль), CuI (25,3 мг, 133 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (93,4 мг, 133 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часа в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,79 (t, J = 13,2 Гц, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,01 - 2,92 (m, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 512,2 $(M + H)^+$.

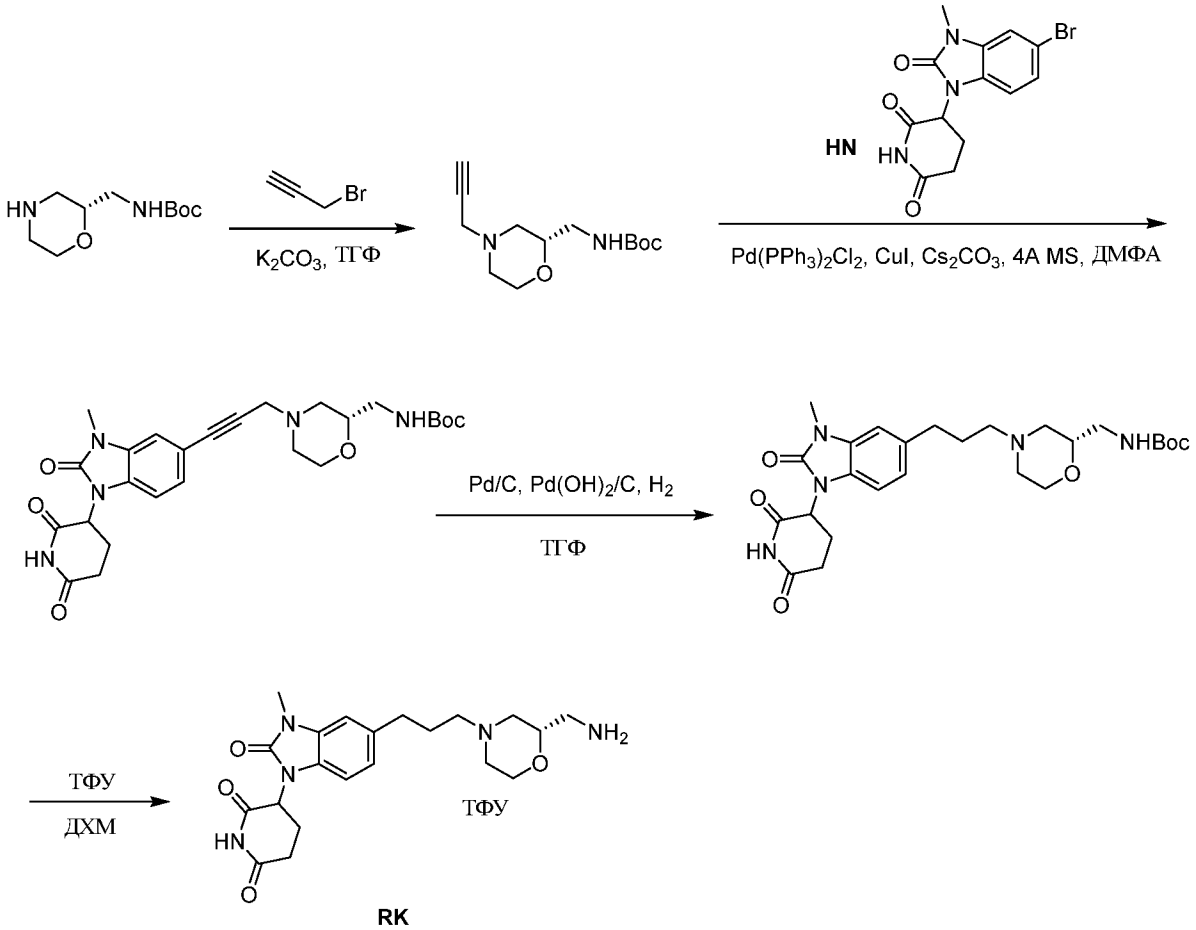
[003603] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003604] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (300 мг, 586 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 1%-31%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 39% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 3H), 2,73 - 2,58 (m, 6H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 3H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 516,3 $(M+H)^+$.

[003605] Стадия 4 - 3-[5-[3-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003606] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (120 мг, 232 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 416,2$(M+H)^+$.

[003607] **3-[5-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RK)**



[003608] Стадия 1 -Трет-бутил-N-[[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамат

[003609] К смеси трет-бутил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (3 г, 13,8 ммоль, № CAS 186202 -57-3) и 3-бромпроп-1-ина (1,98 г, 16,6 ммоль) в ТГФ (60 мл)

добавляли K_2CO_3 (3,83 г, 27,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=4/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,4 г, 68% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,90 (s, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 1H), 3,74 - 3,50 (m, 2H), 3,33 -3,25 (m, 3H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,26 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,13 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H).

[003610] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003611] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (265 мг, 784 мкмоль, промежуточное соединение HN) и трет-бутил-N-[[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (299 мг, 1,18 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли CuI (29,9 мг, 157 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110 мг, 157 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,02 г, 3,13 ммоль) и 4Å молекулярные сита (20 мг) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой (30 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 67% выход) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,20 - 5,16 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,72 - 3,71 (m, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,99 - 2,99 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,89 - 2,61 (m, 6H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,17 (t, *J* = 3,6 Гц, 1H), 1,43 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 512,3 $(M+H)^+$.

[003612] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5–ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

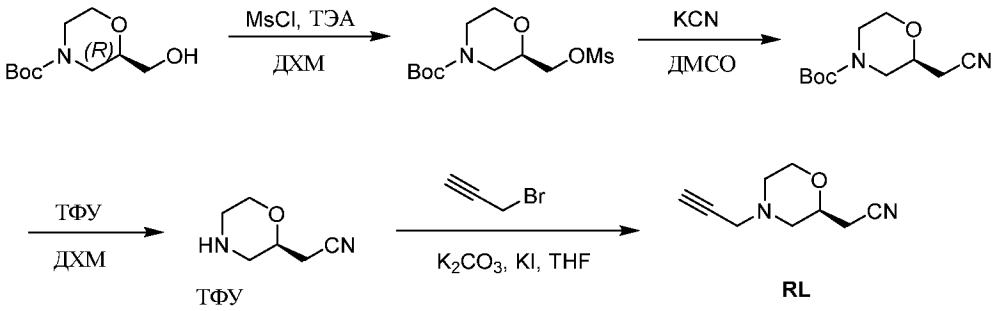
[003613] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (270 мг, 528 мкмоль)

в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (120 мг, 528 мкмоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (110 мг, 528 мкмоль, 10 масс. %) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 85% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 516,1 $(M+H)^+$.

[003614] Стадия 4 - 3-[5-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003615] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (130 мг, 252 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1,67 г, 14,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 95% выход, ТФУ) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 416,3$(M+H)^+$.

[003616] **2-[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]ацетонитрила (Промежуточное соединение RL)**



[003617] Стадия 1 - Трет-бутил-(2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилат

[003618] К раствору трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (10,0 г, 46,0 ммоль, № CAS 135065-71-3) и ТЭА (9,32 г, 92,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли MsCl (6,36 г, 55,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили с использованием

безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,5 г, 99% выход) в виде бесцветного масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 4,06 - 3,77 (m, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,01 - 2,88 (m, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 1,49 - 1,42 (m, 9H).

[003619] Стадия 2 - Трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)морфолин-4-карбоксилат

[003620] К раствору трет-бутил-(2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (13,0 г, 44,0 ммоль) и KI (10,9 г, 66,0 ммоль) в ДМСО (200 мл) добавляли KCN (3,15 г, 48,4 ммоль, 2,07 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1 до 6/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 80% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,10 - 3,78 (m, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 2,97 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 2,84 - 2,65 (s, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[003621] Стадия 3 -2-[(2S)-Морфолин-2-ил]ацетонитрил

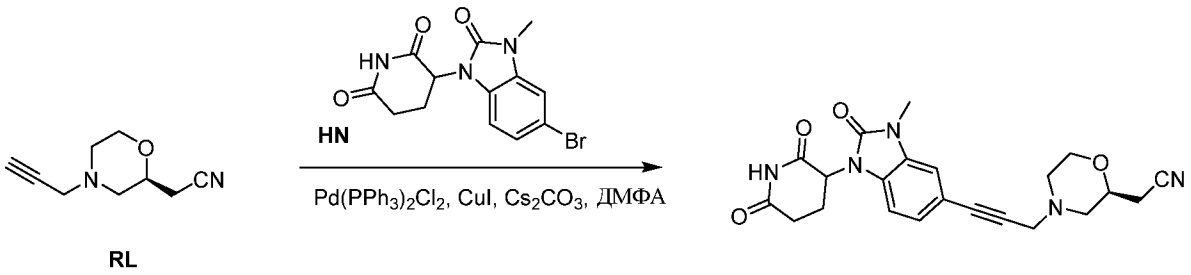
[003622] К раствору трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)морфолин-4-карбоксилата (4,50 г, 19,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (138 г, 1,22 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,70 г, 98% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,29 - 8,83 (m, 2H), 4,05 - 3,88 (m, 2H), 3,77 - 3,63 (m, 1H), 3,31 - 3,15 (m, 2H), 3,03 - 2,76 (m, 3H), 2,41 - 2,18 (m, 1H).

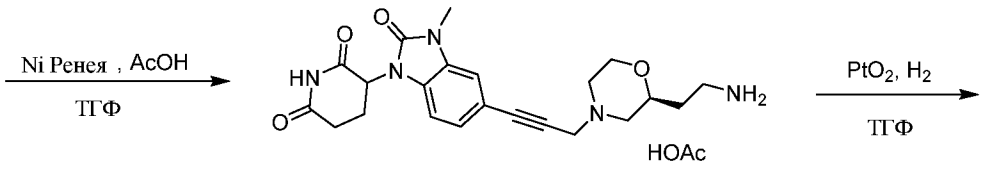
[003623] Стадия 4 -2-[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]ацетонитрил

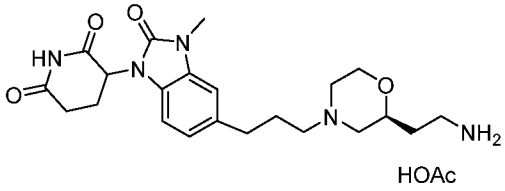
[003624] К раствору 2-[(2S)-морфолин-2-ил]ацетонитрил-(4,70 г, 19,5 ммоль, ТФУ) и 3-бромпроп-1-ина (3,49 г, 29,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли KI (324 мг, 1,96 ммоль) и K_2CO_3 (8,11 г, 58,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (500 мл) и фильтровали, в результате

чего получали фильтрат. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1 до 6/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 46% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,70 (dt, *J* = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,33 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,44 (dt, *J* = 3,2, 11,2 Гц, 1H), 2,29 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,35 (t, *J* = 10,0 Гц, 1H).

[003625] **3-[5-[3-[(2S)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RM)**







RM

[003626] Стадия 1 - 2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил] морфолин-2-ил]ацетонитрил

[003627] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоль, промежуточное соединение HN) и 2-[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]ацетонитрила (971 мг, 5,91 ммоль, промежуточное соединение RL) в ДМСО (50 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (415 мг, 591 мкмоль), DIPEA (1,91 г, 14,7 ммоль) и

CuI (112 мг, 591 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли ЭА (30 мл), вливали в воду (300 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Органический слой промывали водой (2 X 200 мл), солевым раствором (200 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (FA, 0,1%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 422,2 $(M+H)^+$.

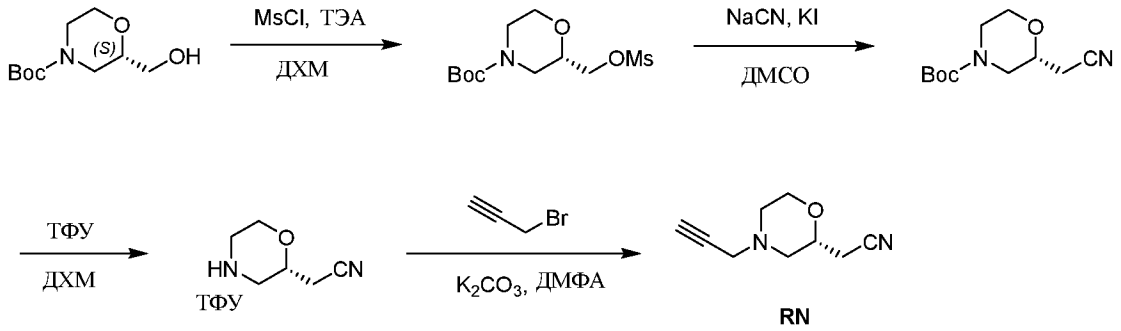
[003628] Стадия 2 - 3-[5-[3-[(2S)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003629] К раствору 2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]ацетонитрила (600 мг, 1,42 ммоль) и AcOH (170 мг, 2,85 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли никель Ренея (50,0 мг, 583 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали. Остаток на фильтре растирали с использованием воды (3 X 30 мл) и фильтровали, в результате чего получали фильтрат. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 100% выход, HOAc) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 426,1 $(M+H)^+$.

[003630] Стадия 3 - 3-[5-[3-[(2S)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003631] К раствору 3-[5-[3-[(2S)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (550 мг, 1,13 ммоль, HOAc) в ТГФ (30 мл) добавляли PtO_2 (51,4 мг, 226 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали, в результате чего получали фильтрат и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 100% выход, HOAc) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 430,2 $(M+H)^+$.

[003632] **2-[(2R)-4-Проп-2-инилморфолин-2-ил]ацетонитрил (Промежуточное соединение RN)**



[003633] Стадия 1 - Трет-бутил-(2S)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилат

[003634] К смеси трет-бутил-(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (5,00 г, 23,0 ммоль, № CAS 135065-76-8) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЭА (3,03 г, 29,9 ммоль) и MsCl (6,06 г, 52,9 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь вливали в ледяную воду (50 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл).Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,50 г, 95% выход) в виде масла белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 3H), 3,69- 3,65 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,01 - 2,95 (m, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

[003635] Стадия 2 - Трет-бутил-(2R)-2-(цианометил)морфолин-4-карбоксилат

[003636] К смеси трет-бутил-(2S)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (6,50 г, 22,0 ммоль) в ДМСО (80 мл) добавляли KCN (1,50 г, 23,1 ммоль) и KI (5,48 г, 33,0 ммоль) при 25 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь вливали в ледяную воду (50 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,30 г, 46% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,04-3,83

(m, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,93 - 2,90 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

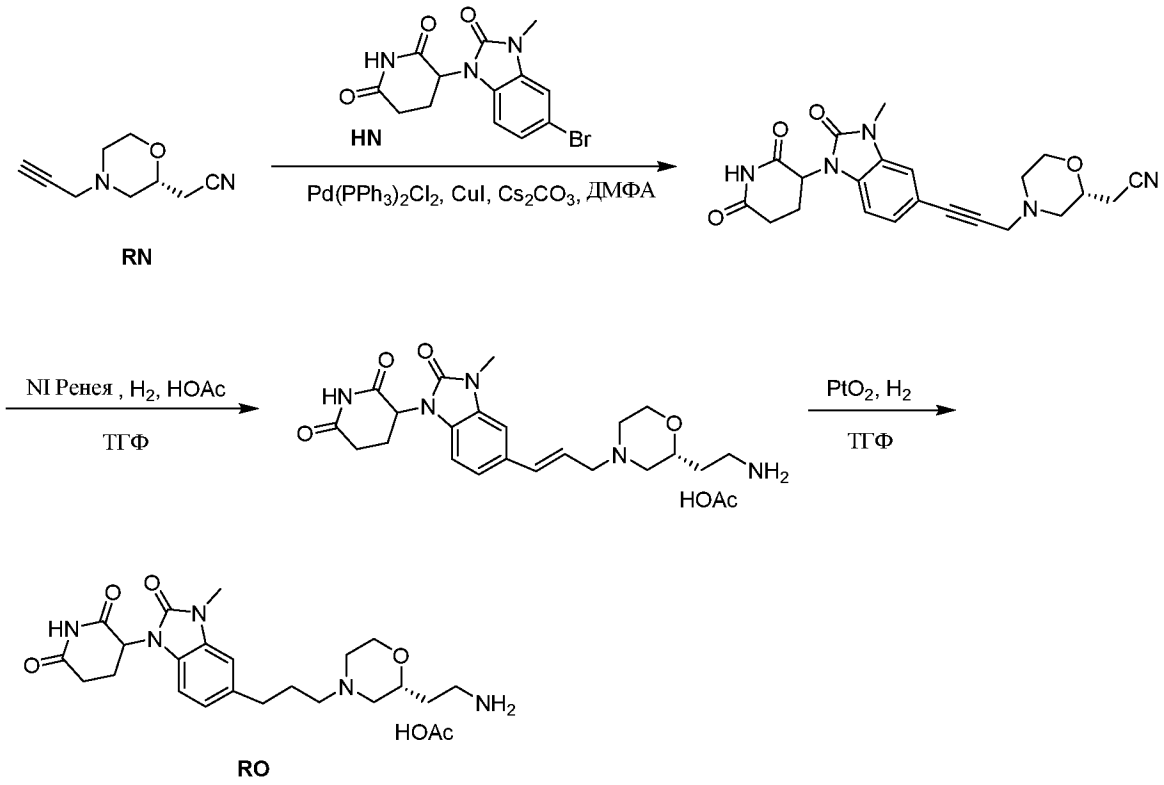
[003637] Стадия 3 -2-[(2R)-Морфолин-2-ил]ацетонитрил

[003638] К раствору трет-бутил-(2R)-2-(цианометил) морфолин-4-карбоксилата (1,00 г, 4,42 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,06 г, 95% выход, ТФУ) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (s, 2H), 4,04 - 4,01 (m, 1H), 4,00 - 3,91(m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,34 - 3,16 (m, 2H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 2H).

[003639] Стадия 4 -2-[(2R)-4-Проп-2-инилморфолин-2-ил]ацетонитрил

[003640] К смеси 2-[(2R)-морфолин-2-ил]ацетонитрила (1,06 г, 4,41 ммоль, ТФУ) и K_2CO_3 (1,83 г, 13,2 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 3-бромпроп-1-ин (577 мг, 4,85 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и осадок промывали с использованием ЭА (20 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА= 20:1-5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (650 мг, 89% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,93 (m, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,57 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 2H).

[003641] **3-[5-[3-[(2R)-2-(2-Аминоэтил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RO)**



[003642] Стадия 1-2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил] морфолин-2-ил]ацетонитрил

[003643] Смесь 2-[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]ацетонитрила (588 мг, 3,58 ммоль, промежуточное соединение RN), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (480 мг, 1,42 ммоль, промежуточное соединение HN), CuI (58 мг, 304 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (201 мг, 286 мкмоль), 4Å MC (300 мг) и Cs_2CO_3 (2,31 г, 7,10 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием ЭА (10 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия FA) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФУ)- ACN]; B%: 2%-30%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 47% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,35 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 5,42 - 5,38 (m, 1 H), 4,17 (s, 2H), 4,08 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,91 m, 1H), 3,77 - 3,67 (m,

1H), 3,35 (s, 3H), 3,34 - 3,31 (m, 1H), 3,02 - 2,81 (m, 5H), 2,77 - 2,58 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H).

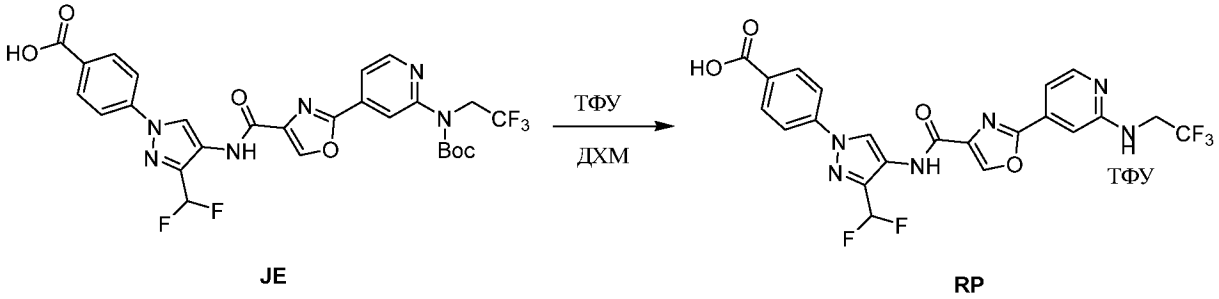
[003644] Стадия 2 - 3-[5-[3-[(2R)-2-(2-Аминоэтил)морфолин-4-ил]проп-1-енил]-3-метил-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003645] Смесь 2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]ацетонитрила (270 мг, 640 мкмоль), никель Ренея (100 мг) и HOAc (210 мг, 3,50 ммоль) в ТГФ (6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (45 psi). После завершения смесь фильтровали и осадок промывали с использованием ТГФ (10 мл). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 100% выход, HOAc) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 428,3 $(M+H)^+$.

[003646] Стадия 3 - 3-[5-[3-[(2R)-2-(2-Аминоэтил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003647] Смесь 3-[5-[3-[(2R)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-ил]проп-1-енил]-3-метил-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-диона (320 мг, 640 мкмоль) и PtO_2 (50,0 мг, 220 мкмоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 3 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием ТГФ (10 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 98% выход, HOAc) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 430,3 $(M+H)^+$.

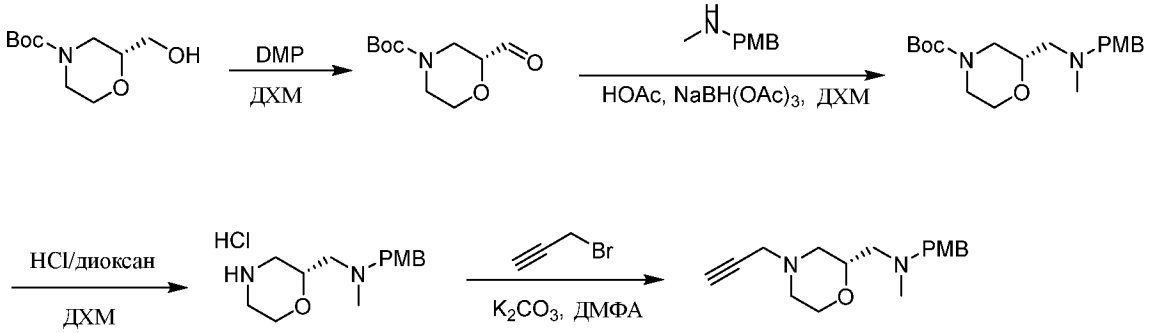
[003648] **4-[3-(Дифторметил)-4-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]пиразол-1-ил]бензойную кислоту (Промежуточное соединение RP)**



JE RP

[003649] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (70,0 мг, 112 мкмоль, промежуточное соединение JE) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (71,5 мг, 100% выход, ТФУ) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 523,2 $(M+H)^+$.

[003650] **1-(4-метоксифенил)-N-метил-N-[[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамин (Промежуточное соединение RQ)**



RQ

[003651] Стадия 1- Трет-бутил-(2R)-2-формилморфолин-4-карбоксилат

[003652] К раствору трет-бутил-(2*R*)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (2,00 г, 9,21 ммоль, № CAS 135065-71-3) в ДХМ (40 мл) добавляли DMP (4,69 г, 11,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь гасили водным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 76% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,65 (s, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[003653] Стадия 2 - Трет-бутил-(2S)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-карбоксилат

[003654] К раствору трет-бутил-(2*R*)-2-формилморфолин-4-карбоксилата (1,5 г, 6,97 ммоль) и 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамина (1,05 г, 6,97 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли HOAc (418 мг, 6,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °C. Спустя тридцать минут добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,77 г, 8,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,4 г, 57% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,58 - 3,43 (m, 4H), 3,01 - 2,80 (m, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 351,1 $(M+H)^+$.

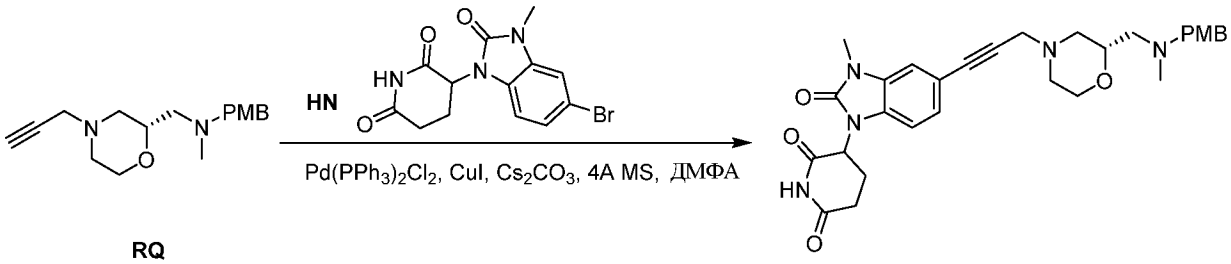
[003655] Стадия 3 - 1-(4-Метоксифенил)-N-метил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]метанамина гидрохлорид

[003656] К раствору трет-бутил-(2*S*)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-карбоксилата (1,40 г, 3,99 ммоль) в смесь HCl/диоксан (10 мл) добавляли ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,15 г, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 251,1 $(M+H)^+$.

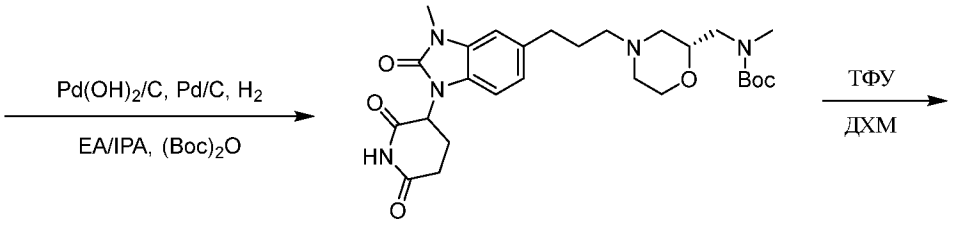
[003657] Стадия 4 -1-(4-метоксифенил)-N-метил-N-[[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамин

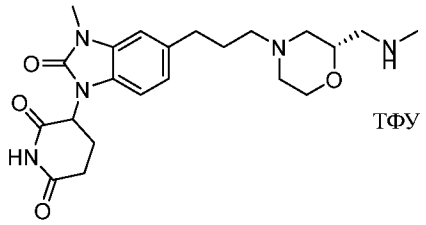
[003658] К раствору 1-(4-метоксифенил)-N-метил-N-[[(2*R*)-морфолин-2-ил]метил]метанамина (1,15 г, 4,01 ммоль, HCl) и 3-бромпроп-1-ин (525 мг, 4,41 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,66 г, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли водой (100 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 61% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 289,2 $(M+H)^+$.

[003659] **3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RR)**



RQ





RR

[003660] Стадия 1 - 3-[5-[3-[(2S)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003661] 1-(4-метоксифенил)-N-метил-N-[[(2*S*)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамин (1,01 г, 3,51 ммоль, промежуточное соединение RQ), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (660 мг, 1,95 ммоль , Промежуточное соединение HN), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (274 мг, 390 мкмоль), CuI (74,3 мг, 390 мкмоль), 4Å молекулярные сита (200 мг) и Cs_2CO_3 (2,54 г, 7,81 ммоль) в ДМФА (12 мл) дегазировали с использованием N_2 и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 5%-35%, 28 минут), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (850 мг, 80% выход) в виде

твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 5,44 - 5,35 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,71 - 3,69 (m, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,96 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 546,3 $(M+H)^+$.

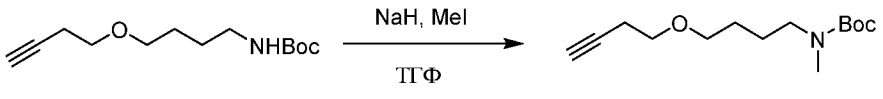
[003662] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

[003663] К смеси 3-[5-[3-[(2*S*)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 367 мкмоль) и $(Boc)_2O$ (96,0 мг, 440 мкмоль) в смешанном растворителе IPA (5 мл) и ЭА (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2$/C (0,1 г, 20 масс. %) и Pd/C (0,1 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (85,0 мг, 44% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 530,3 $(M+H)^+$.

[003664] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003665] К раствору трет-бутил-N-[[(2*R*)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (85,0 мг, 160 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (87,0 мг, 100% выход, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 430,3 $(M+H)^+$.

[003666] **Трет-бутил-N-(4-бут-3-иноксибутил)-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение RS)**

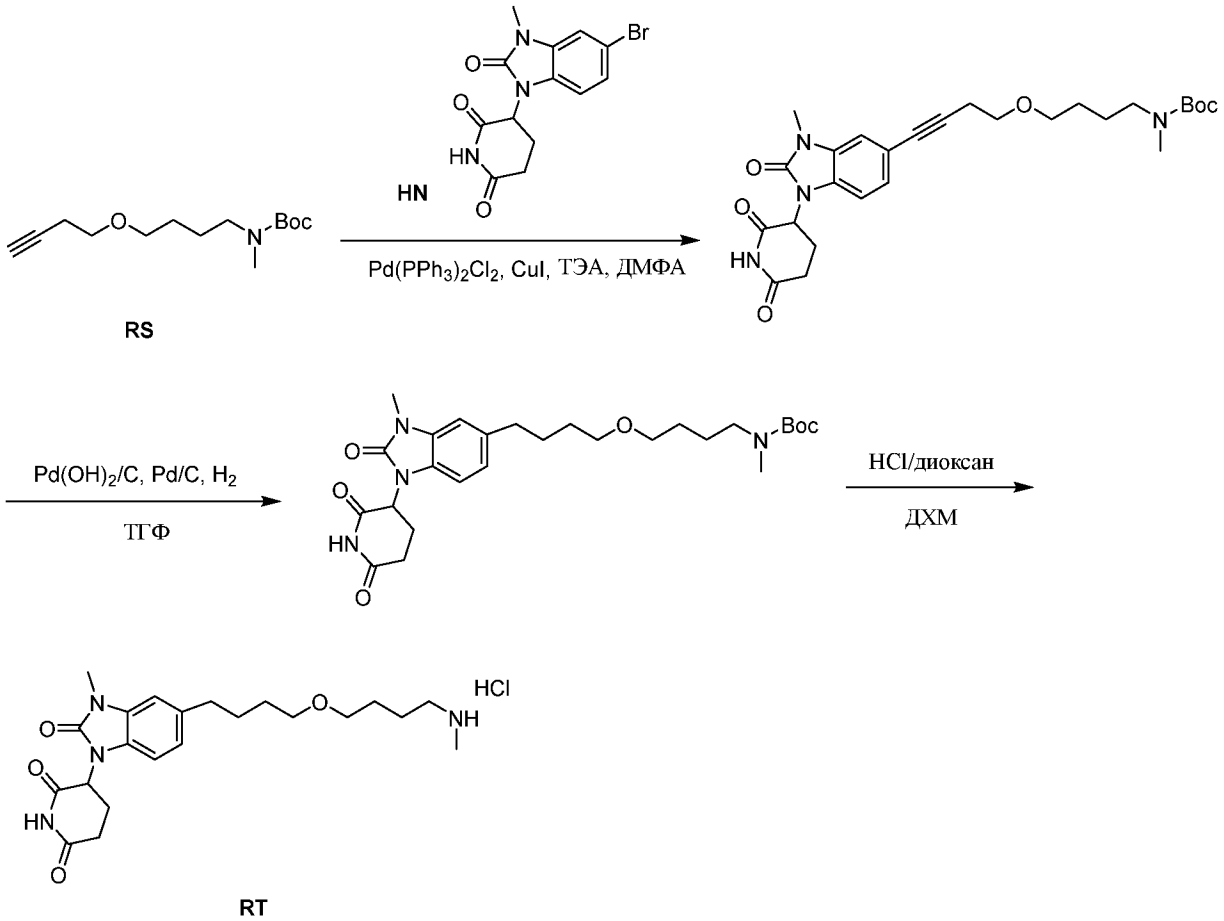


SY **RS**

[003667] К раствору трет-бутил-N-(4-бут-3-иноксибутил)карбамата (5,00 г, 20,7 ммоль, промежуточное соединение SY) в ТГФ (100 мл) добавляли NaH (1,24 г, 31,0 ммоль, 60%

дисперсия в масле) при 0 °C. Смесь перемешивали 20 °C в течение 1 часа. Затем добавляли MeI (4,41 г, 31,0 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 15 часов. После завершения смесь гасили водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 250 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 94% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,57 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,48 (dt, *J* = 2,8, 6,8 Гц, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,62 - 1,56 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

[003668] **3-[3-Метил-5-[4-[4-(метиламино)бутокси]бутил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион (Промежуточное соединение RT)**



[003669] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-иноксиj]бутил]-N-метилкарбамат

[003670] Смесь трет-бутил-N-(4-бут-3-иноксибутил)-N-метилкарбамата (3,06 г, 12,0 ммоль, промежуточное соединение RS), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-

ил)пиперидин-2,6-диона (1,50 г, 4,44 ммоль, промежуточное соединение HN), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (934 мг, 1,33 ммоль), CuI (253 мг, 1,33 ммоль) и ТЭА (8,08 г, 79,8 ммоль) в ДМФА (30 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 85 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 200 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,1 г, 46% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,56 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,93 - 2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 535,3 $(M+Na)^+$.

[003671] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутил]-N-метилкарбамат

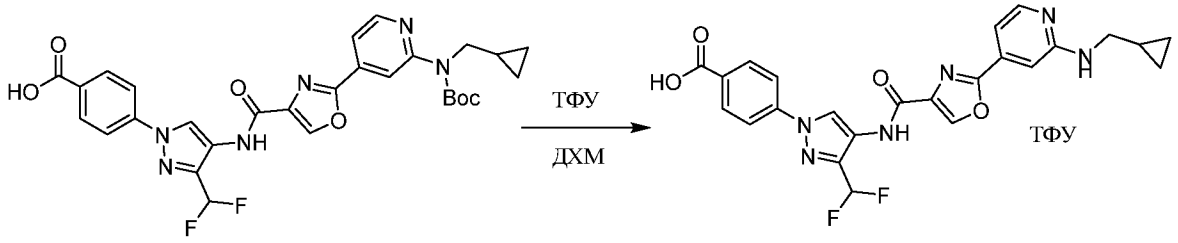
[003672] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-иноксиj]бутил]-N-метилкарбамата (1,10 г, 2,15 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (0,10 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (0,10 г, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 6H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 539,2 $(M+Na)^+$.

[003673] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[4-[4-(метиламино)бутокси]бутил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион

[003674] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутил]-N-метилкарбамата (1,10 г, 2,13 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали

указанное в заголовке соединение (1,10 г, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 417,2 (M+H)$^+$.

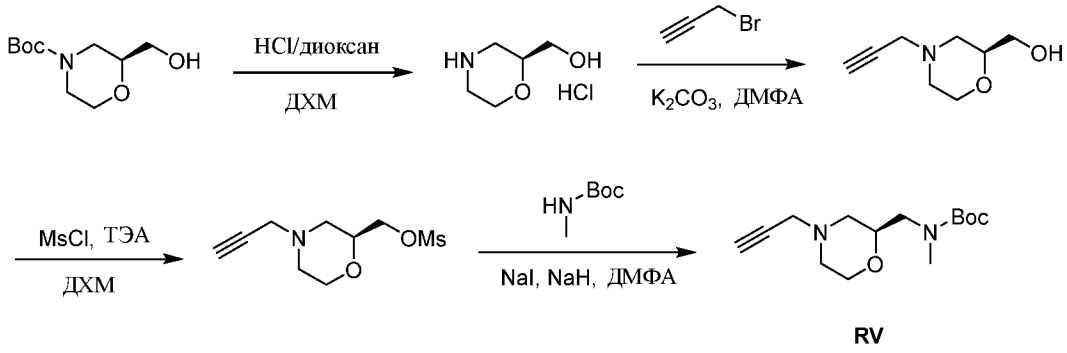
[003675] **4-(4-(2-(2-((Циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение RU)**



FX RU

[003676] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (44,6 мг, 75,1 мкмоль, промежуточное соединение FX) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6,75 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (41,0 мг, 100% выход, ТФУ) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 495,2 (M+H)$^+$.

[003677] **(S)-трет-бутилметил((4-(проп-2-ин-1-ил)морфолин-2-ил)метил)карбамат (Промежуточное соединение RV)**



RV

[003678] Стадия 1 - (S)-морфолин-2-илметанол

[003679] К раствору трет-бутил-(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (25,0 г, 115 ммоль, № CAS 135065-76-8) в ДХМ (40 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M, 57,5 мл), реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения

реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (17,0 г, 96% выход, HCl) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,47 (s, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 1H), 3,75 - 3,72 (m, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 3,13 (t, *J* = 2,4, 2H), 2,92 - 2,6(m, 2H).

[003680] Стадия 2 - (S)-(4-(проп-2-ин-1-ил)морфолин-2-ил)метанол

[003681] К раствору [(2S)-морфолин-2-ил]метанола (12,0 г, 78,1 ммоль, HCl) и 3-бромпроп-1-ина (9,29 г, 78,1 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли K_2CO_3 (32,4 г, 234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1 до 2/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,5 г, 86% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,41 (dt, *J* = 3,6, 11,2 Гц, 1H), 2,28 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,22 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,97 - 1,66 (m, 1H).

[003682] Стадия 3 - (S)-(4-(проп-2-ин-1-ил)морфолин-2-ил)метилметансульфонат

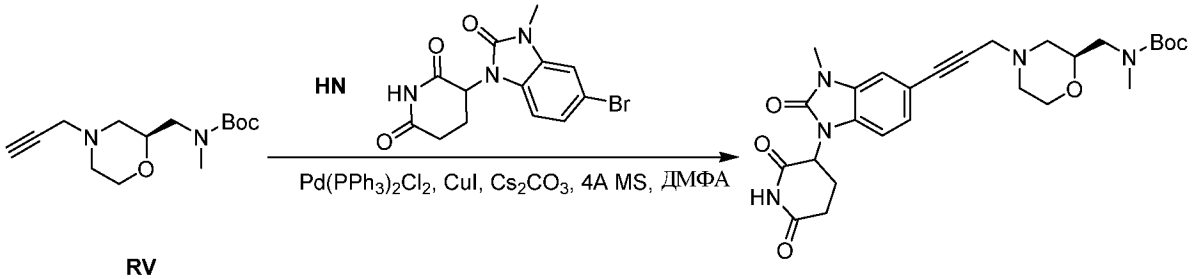
[003683] К раствору [(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метанола (2 г, 12,8 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЭА (2,61 г, 25,7 ммоль) и MsCl (1,62 г, 14,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (2 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,28 - 4,20 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,71 (dt, *J* = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,33 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,69 (dd, *J* = 1,2, 11,2 Гц, 1H), 2,51 - 2,36 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 2H).

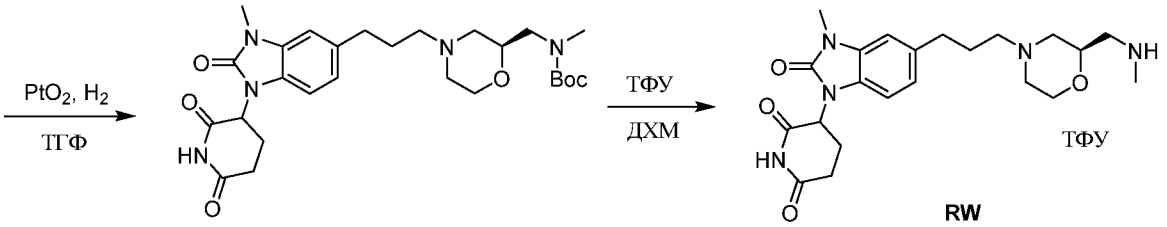
[003684] Стадия 4 - (S)-трет-бутилметил((4-(проп-2-ин-1-ил)морфолин-2-ил)метил)карбамат

[003685] К раствору трет-бутил-N-метилкарбамата (1,69 г, 12,8 ммоль) и NaI (192 мг, 1,29 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (771 мг, 19,2 ммоль, 60% дисперсия в масле).

Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После этого к смеси добавляли [(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метилметансульфонат (3,00 г, 12,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 90 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (0,1 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА= 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 7% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,17 (dd, *J* = 2,4, 10,8 Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,39 (dt, *J* = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 2,28 - 2,26 (m, 1H), 2,11 (t, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

[003686] **3-(3-Метил-5-(3-((R)-2-((метиламино)метил)морфолино)пропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение RW)**





[003687] Стадия 1 - Трет-бутил-(((2S)-4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)морфолин-2-ил)метил)(метил)карбамат

[003688] К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (180 мг, 532 мкмоль, промежуточное соединение HN), трет-бутил-N-метил-N-[[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (214 мг, 798 мкмоль, промежуточное соединение RV), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37,3 мг, 53,2 мкмоль), CuI (10,1 мг, 53,2 мкмоль), 4Å молекулярные сита (200 мг) и Cs_2CO_3 (693 мг, 2,13 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали с использованием N_2

и затем нагревали до 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 42% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 526,1 $(M+H)^+$.

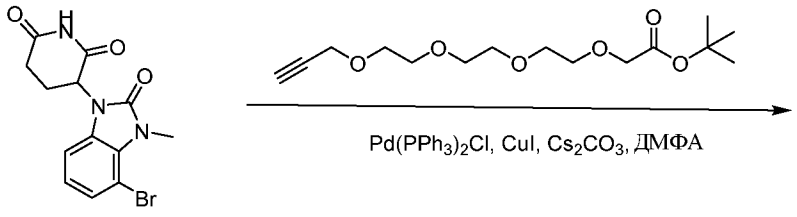
[003689] Стадия 2 - Трет-бутил-(((2S)-4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пропил)морфолин-2-ил)метил)(метил)карбамат

[003690] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (150 мг, 228 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли PtO_2 (13,8 мг, 6,10 мкмоль) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 семь раз. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 мг, 31% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 530,3 $(M+H)^+$.

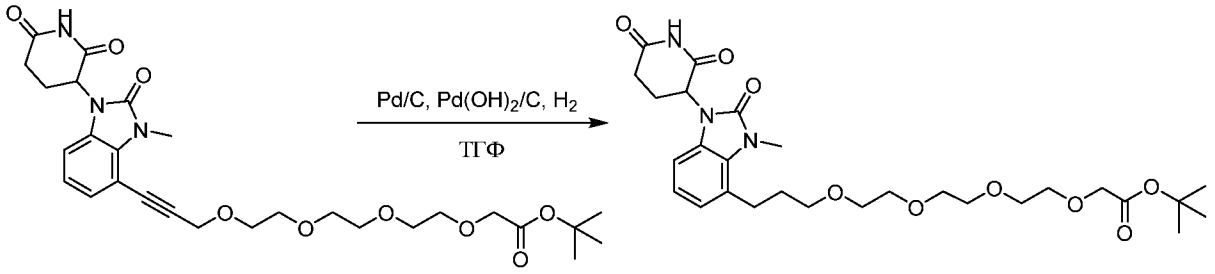
[003691] Стадия 3 - 3-(3-Метил-5-(3-((R)-2-((метиламино)метил)морфолино)пропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H- бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

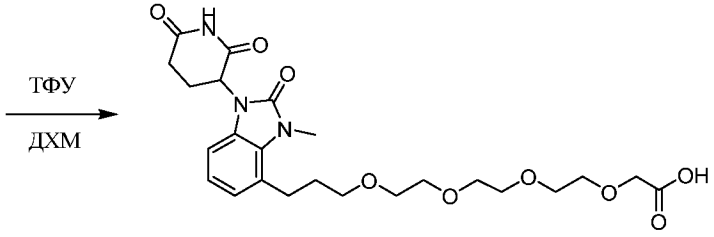
[003692] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (40,0 мг, 75,5 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (308 мг, 2,70 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 15 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (41,0 мг, 100% выход, ТФУ) в виде бесцветного вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 430,2 $(M+H)^+$.

[003693] **2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение RX)**



HP





RX

[003694] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[003695] К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (1,07 г, 3,55 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 441, I-447) в ДМФА (10 мл) добавляли CuI (67,6 мг, 355 мкмоль), Cs_2CO_3 (2,89 г, 8,87 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (249,08 мг, 355 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения смесь вливали в воду (30 мл). Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной

фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (598 мг, 60% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 12H), 2,99 - 2,68 (m, 3H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

[003696] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[003697] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (578 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 20 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 20 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (540 мг, 92% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 586,3 $(M+Na)^+$.

[003698] Стадия 3 -2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

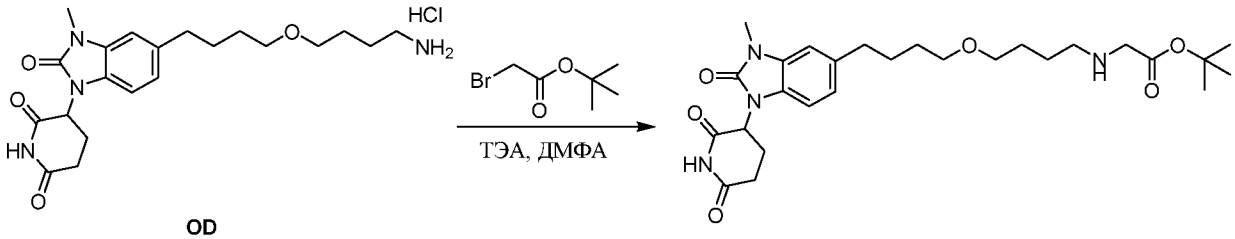
[003699] К смеси трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (520 мг, 922 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (210 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (436 мг, 93% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 508,3 $(M+H)^+$.

[003700] Стадия 2 - Трет-бутил-4-(транс-4-аминоциклогексил)пиперазин-1-карбоксилат

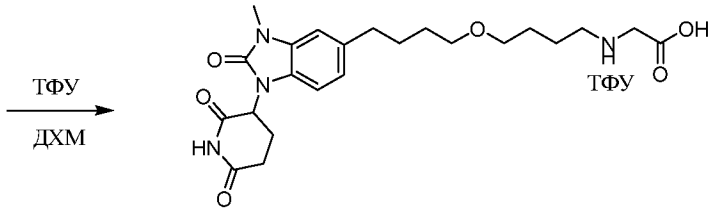
[003701] Смесь трет-бутил-4-[4-(бензилоксикарбониламино)циклогексил]пиперазин-1-карбоксилата (8,00 г, 16,4 ммоль) и Pd/C (800 мг, 10 масс. %) в MeOH (80 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали, и осадок промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат и жидкости после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом, в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,30 г, 100% выход неочищенного вещества) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,49 - 3,21 (m, 4H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,88 (t, J = 15,2 Гц, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 1,17 - 1,05 (m, 2H).

[003702] **2-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]уксусную кислоту (Промежуточное соединение SB)**



OD



SB

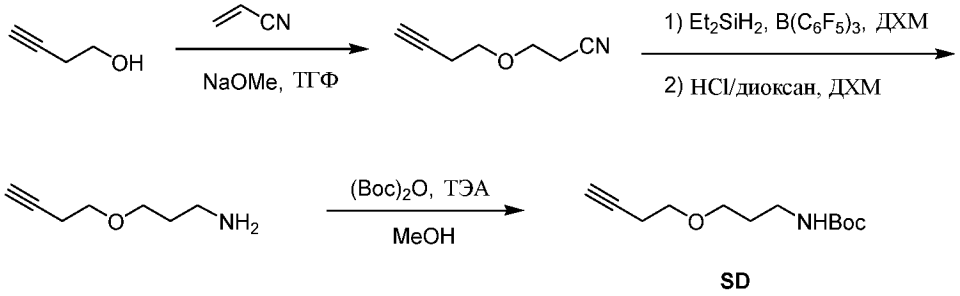
[003703] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]ацетат

[003704] Смесь 3-[5-[4-(4-аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 455 мкмоль, HCl, промежуточное соединение OD), трет-бутил-2-бромацетата (80,0 мг, 410 мкмоль, № CAS 5292-43-3) и ТЭА (100 мг, 988 мкмоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 31% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 6H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

[003705] Стадия 2 - 2-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]уксусная кислота

[003706] К раствору трет-бутил-2-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]ацетата (125 мг, 176 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, неочищенного, ТФУ) в виде смолы желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 461,2 $(M+H)^+$.

[003707] **Трет-бутил-N-(3-бут-3-иноксипропил)карбамат (Промежуточное соединение SD)**



SD

[003708] Стадия 1 - 3-Бут-3-иноксипропаннитрил

[003709] К раствору проп-2-еннитрила (2,00 г, 37,6 ммоль) и бут-3-ин-1-ола (7,93 г, 113 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) добавляли NaOMe (203 мг, 3,77 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,60 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,63 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H).

[003710] Стадия 2 - 3-Бут-3-иноксипропан-1-амин

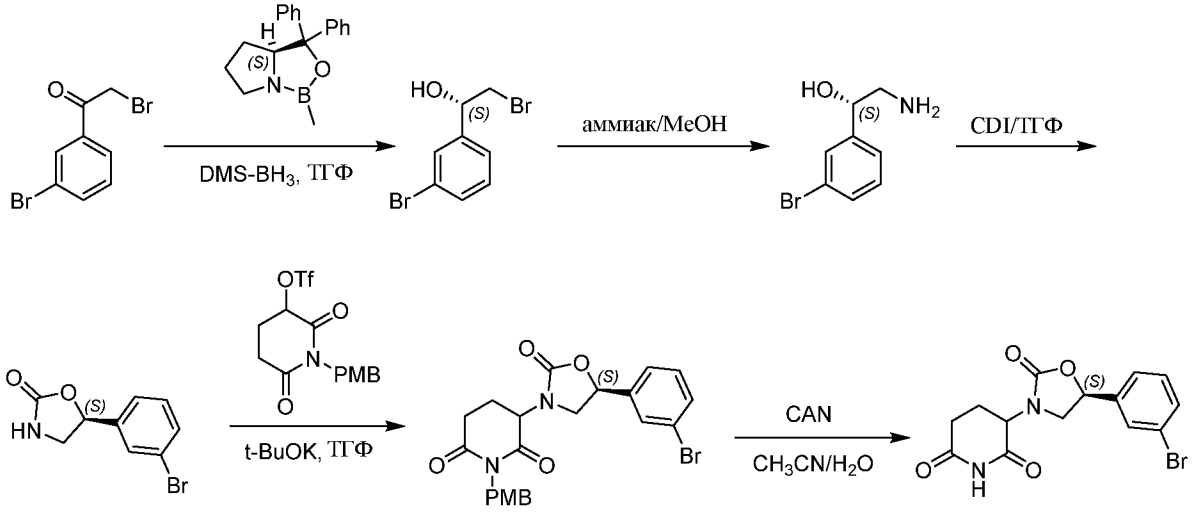
[003711] К смеси диэтилсилана (3,58 г, 40,6 ммоль) и трис(перфторфенил)борана (83,1 мг, 162 мкмоль) в ДХМ (30,0 мл) добавляли 3-бут-3-иноксипропаннитрил (2,00 г, 16,2 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Затем добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 20,0 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде (10,0 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (10,0 мл). Водный слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (2,30 г, 86% выход, HCl) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 2H).

[003712] Стадия 3 - Трет-бутил-N-(3-бут-3-иноксипропил)карбамат

[003713] К раствору 3-бут-3-иноксипропан-1-амина (300 мг, 1,83 ммоль, HCl) в MeOH (10,0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1,00 г, 4,58 ммоль) и ТЭА (371 мг, 3,67 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 48% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,85 (s, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 4H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[003714] **3-[(5*S*)-5-(3-бромфенил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SE)**



[003715] Стадия 1 - (S)-2-бром-1-(3-бромфенил)этанол

[003716] К перемешиваемому раствору (S)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборола (1 г, 3,61 ммоль, № CAS 112022-81-8) в ТГФ (50 мл) добавляли BH_3·DMS (10 М, 2,5 мл, 25,3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °C. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор 2-бром-1-(3-бромфенил)этанона (10 г, 36,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли MeOH, при этом из

смеси выделялись пузырьки газа. Добавление MeOH прекращали после прекращения выделения пузырьков. Затем смесь концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 50/1 до 20/1 до 10/1 до 5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10 г, 100 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (t, J = 1,8 Гц, 1 H), 7,47-7,45 (m, 1 H), 7,32-7,30 (m, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 4,90 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 3,63 (dd, J = 10,5, 3,4 Гц, 1 H), 3,51 (dd, J = 10,5, 8,8 Гц, 1 H), 2,68 (d, J = 1,6 Гц, 1 H).

[003717] Стадия 2 - (S)-2-амино-1-(3-бромфенил)этанол

[003718] К раствору (S)-2-бром-1-(3-бромфенил)этанола (11 г, 90,3 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (25%, 200 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Смесь концентрировали. Твердое вещество промывали с использованием ЭА, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,2 г, 74% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,70 (ушир. s, 2 H), 7,60 (t, J = 1,9 Гц, 1 H), 7,54-7,51 (m, 1 H), 7,42-7,34 (m, 2 H), 6,17 (d, J = 3,8 Гц, 1 H), 4,81-4,79 (m, 1 H), 3,09 (dd, J = 12,8, 3,2 Гц, 1 H), 2,87 (dd, J = 12,8, 9,6 Гц, 1 H).

[003719] Стадия 3 - (S)-5-(3-бромфенил)оксазолидин-2-он

[003720] Смесь (S)-2-амино-1-(3-бромфенил)этанола (1 г, 4,63 ммоль), CDI (1,1 г, 6,94 ммоль) и ТГФ (30 мл) нагревали до 80 °C и перемешивали в течение в течение ночи при 80 °C в атмосфере N_2. К смеси добавляли H_2O (20 мл), затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (50 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 27% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55-7,54 (m, 1 H), 7,51 (dt, J = 6,9, 2,0 Гц, 1 H), 7,32-7,29 (m, 2 H), 5,60 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,09 (ушир. s, 1 H), 4,00 (dt, J = 0,6, 8,7 Гц, 1 H), 3,53-3,49 (m, 1 H).

[003721] Стадия 4 - (R)-3-((S)-5-(3-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

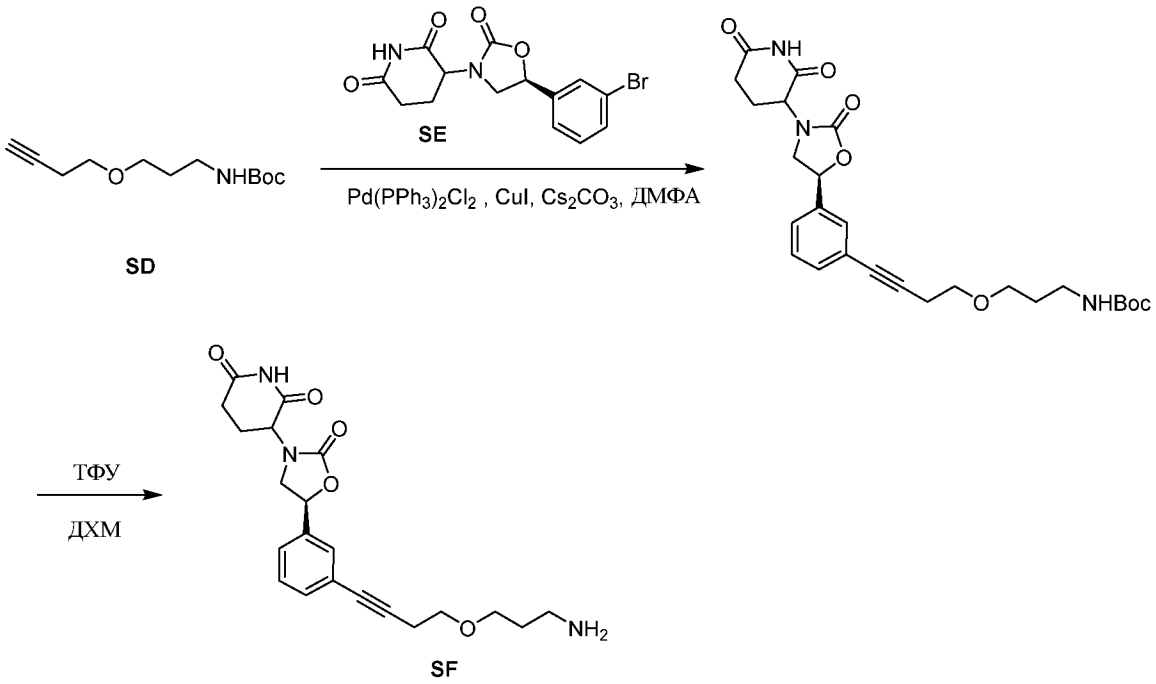
[003722] К раствору (S)-5-(3-бромфенил)оксазолидин-2-она (8,1 г, 33,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли t-BuOK (5,6 г, 50,3 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Затем к смеси добавляли 1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-илтрифторметансульфонат (14 г, 36,8 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь

перемешивали в течение 2 ч при 0 °C~10 °C. К смеси добавляли ЭА (100 мл), затем раствор промывали H_2O (100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1), в результате чего получали смесь желаемого продукта и исходного вещества. Затем смесь повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (210 нм, 30 % MeCN в H_2O), в результате чего получали продукт (R)-3-((S)-5-(3-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (4,0 г, 25% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60-7,57 (m, 2 H), 7,39-7,36 (m, 2 H), 7,32-7,28 (m, 2 H), 6,81-6,77 (m, 2 H), 5,48 (t, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,69 (dd, J = 13,5, 5,2 Гц, 1 H), 3,79 (t, J = 8,4 Гц, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,42 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 2,95 (ddd, J = 17,8, 4,5, 2,4 Гц, 1 H), 2,77 (ddd, J = 17,8, 13,5, 5,5 Гц, 1 H), 2,24-2,07 (m, 2 H).

[003723] Стадия 5 - (R)-3-((S)-5-(3-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)пиперидин-2,6-дион

[003724] К раствору (R)-3-((S)-5-(3-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (4,0 г, 8,47 ммоль) в MeCN (90 мл) по каплям добавляли раствор CAN (18,6 г, 33,9 ммоль) в H_2O (20 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0 °C~10 °C. К смеси добавляли H_2O (50 мл), затем раствор подвергали экстракции с использованием ЭА (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета. Твердое вещество промывали с использованием ЭА (30 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 40% выход) в виде твердого вещества белого цвета. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (210 нм, 30 % MeCN в H2O), в результате чего получали другую часть указанного в заголовке соединения (0,2 г, 7% выход) в виде твердого вещества белого цвета, общий выход равен 47%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,72 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,63-7,60 (m, 1 H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8 Гц, 1H), 5,63 (dd, J = 7,6, 8,8 Гц, 1H), 4,71 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 3,94 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 1H).ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 355,0.

[003725] **3-[(5S)-5-[3-[4-(3-аминопропокси)бут-1-инил]фенил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SF)**



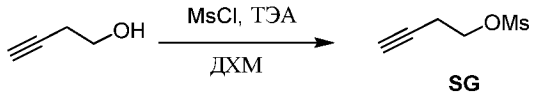
[003726] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[4-[3-[(5S)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]бут-3- иноксиl]пропил]карбамат

[003727] К раствору трет-бутил-N-(3-бут-3-иноксипропил)карбамат (146 мг, 645 мкмоль, промежуточное соединение SD) и 3-[(5*S*)-5-(3- бромфенил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-диона (190 мг, 537 мкмоль, промежуточное соединение SE) в ДМФА (8,00 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37,7 мг, 53,8 мкмоль), CuI (10,2 мг, 53,8 мкмоль), Cs_2CO_3 (701 мг, 2,15 ммоль) и 4Å молекулярные сита (30 мг) в атмосфере N_2 и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,0 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,73 - 5,58 (m, 1H), 4,76 - 4,63 (m, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,92 - 2,76 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

[003728] Стадия 2 - 3-[(5S)-5-[3-[4-(3-аминопропокси)бут-1-инил]фенил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003729] К раствору трет-бутил-N-[3-[4-[3-[(5*S*)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]бут-3-инокси]пропил]карбамата (110 мг, 220 мкмоль) в ДХМ (4,00 мл) добавляли ТФУ (6,16 г, 54,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 97% выход, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 400,2(M+H)$^+$.

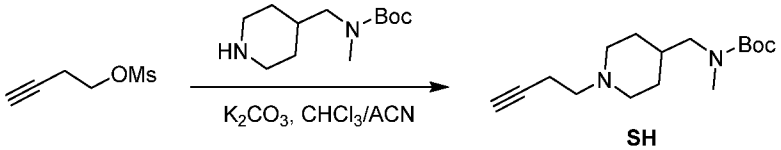
[003730] **Бут-3-инилметансульфонат (Промежуточное соединение SG)**



SG

[003731] К раствору бут-3-ин-1-ола (10,0 г, 142 ммоль, № CAS 927-74-2) и ТЭА (43,3 г, 428 ммоль) в ДХМ (250 мл) по каплям добавляли MsCl (21,2 г, 185 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (150 мл) при 0 °C. Органические слои промывали водой (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 г, 95% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4,31 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,68 -2,64 (M, 2H), 2,07 (t, *J* = 2,8 Гц, 1H).

[003732] **Трет-бутил-N-[(1-бут-3-инил-4-пиперидил)метил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение SH)**

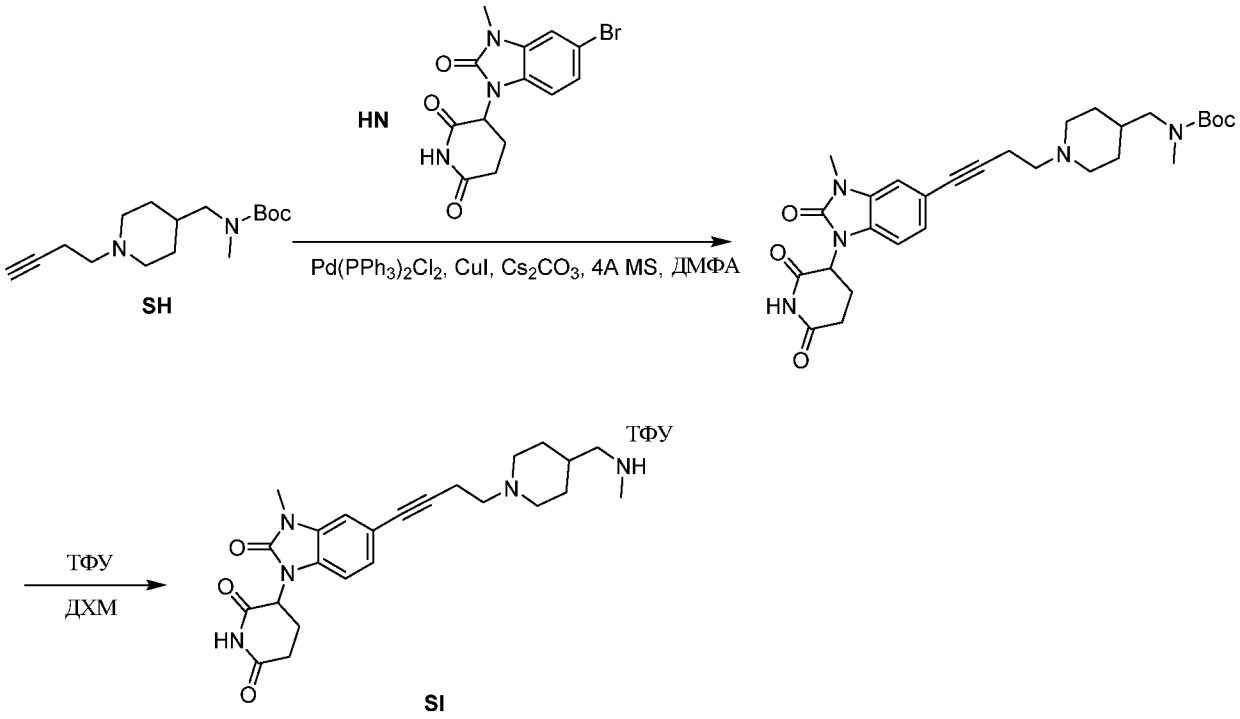


SH

[003733] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидилметил)карбамата (3,00 г, 13,1 ммоль, № CAS 138200- 04-5) в смешанном растворителе $CHCl_3$ (25 мл) и ACN (25 мл) добавляли K_2CO_3 (3,63 г, 26,2 ммоль) и бут-3-инилметансульфонат (2,53 г, 17,0 ммоль, промежуточное соединение SG). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/ЭА=6/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,30 г, 62% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 3,09 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,97 - 2,97 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,59 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,30 - 1,20 (m, 2H).

[003734] **3-[3-Метил-5-[4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]бут-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SI)**



[003735] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамат

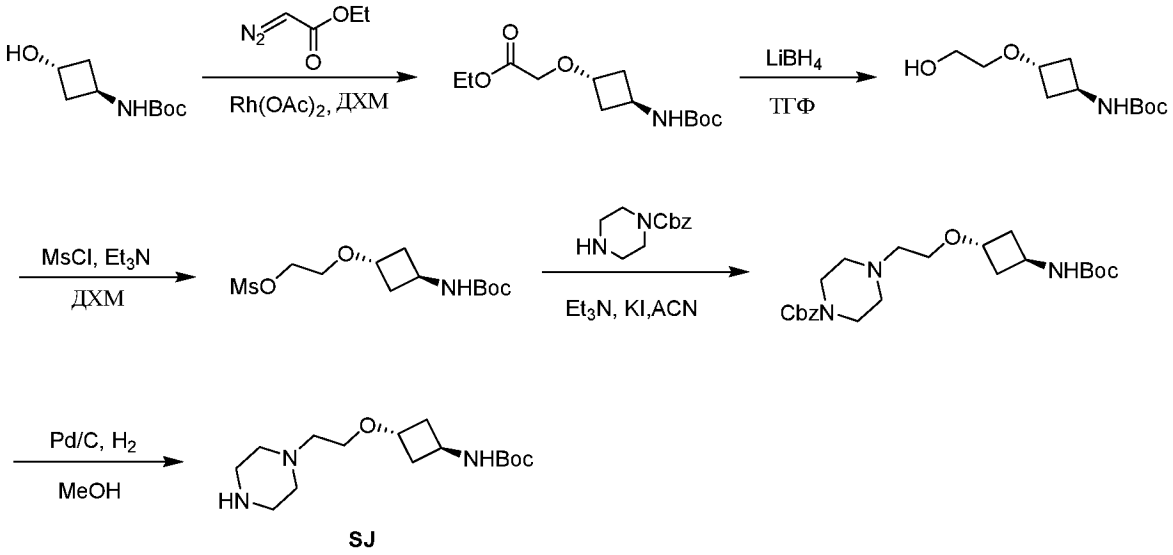
[003736] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HN) и трет-бутил-N-[(1-бут-3-инил-4-пиперидил)метил]-N-метилкарбамата (1,04 г, 3,70 ммоль, промежуточное соединение SH) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), CuI (56,3 мг, 295 мкмоль), 4Å молекулярные сита (500 мг) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (207 мг, 295 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом; остаток разбавляли водой (30 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 10% выход) в виде

твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,12 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 4H), 2,80 - 2,58 (m, 5H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 - 1,24 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 538,3 $(M+H)^+$.

[003737] Стадия 2 - 3-[3-Метил-5-[4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]бут-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003738] К раствору трет-бутил-N-[[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамата (60,0 мг, 111 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (924 мг, 8,10 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 97% выход, ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 438,3 $(M+H)^+$.

[003739] **Трет-бутил-N-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)циклобутил]карбамат (Промежуточное соединение SJ)**



SJ

[003740] Стадия 1 - Этил-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]ацетат

[003741] К раствору трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (8,00 г, 43,0 ммоль, № CAS 389890-42-0) в ДХМ (80 мл) добавляли диацетоксиродий (0,38 g , 0,85 ммоль), смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли раствор этил-2-диазоацетата (5,90 г, 51,0 ммоль, № CAS 623-73-4) в ДХМ (20 мл)

и перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,00 г, 77% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23 - 4,19 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 2,45 - 2,41 (m, 2H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,43 (m, 9H), 1,30-1,28 (m, 3H).

[003742] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-(2-гидроксиэтокси)циклобутил]карбамат

[003743] К раствору этил-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]ацетата (9,00 г, 33,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли $LiBH_4$ (1,20 г, 53,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили с помощью H_2O (60 мл) при 25 °C, и затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали (2 X 200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,0 г, 92% выход) в виде бесцветного масла.

[003744] Стадия 3 -2-[3-(Трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]этилметансульфонат

[003745] К раствору трет-бутил-N-[3-(2-гидроксиэтокси)циклобутил]карбамата (2,00 г, 8,70 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли Et_3N (1,80 г, 17,0 ммоль) и MsCl (1,50 г, 13,0 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 75% выход) в виде бесцветного масла.

[003746] Стадия 4 - Бензил-4-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]этил]пиперазин-1-карбоксилат

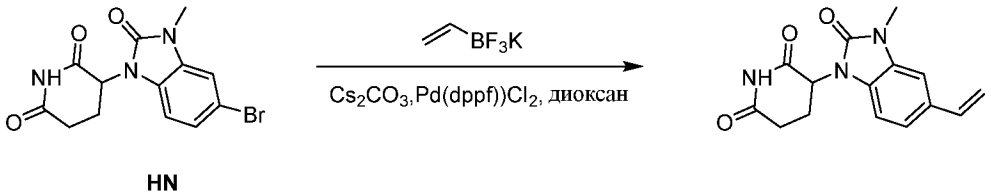
[003747] К раствору 2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]этилметансульфоната (2,00 г, 6,50 ммоль) и

бензилпиперазин-1-карбоксилата (2,90 г, 13,0 ммоль, № CAS 31166-44-6) в ACN (40 мл) добавляли Et_3N (2,00 г, 19,0 ммоль) и KI (1,30 г, 7,80 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 77% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,39 - 7,33 (m, 5H), 7,18 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 3H), 3,57 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,11 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,22 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 2,08 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 434,3 $(M+H)^+$.

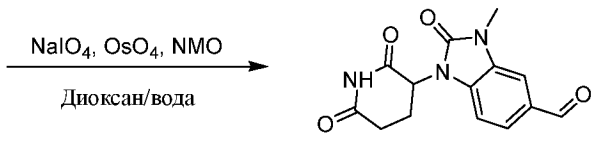
[003748] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)циклобутил]карбамат

[003749] К раствору бензил-4-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]этил]пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 3,50 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (0,200 г, 3,50 ммоль, 10 масс. %). Затем реакционную смесь дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 3 раза и перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,0 г, 97% выход) в виде бесцветного масла.

[003750] **1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид (Промежуточное соединение SK)**



HN



SK

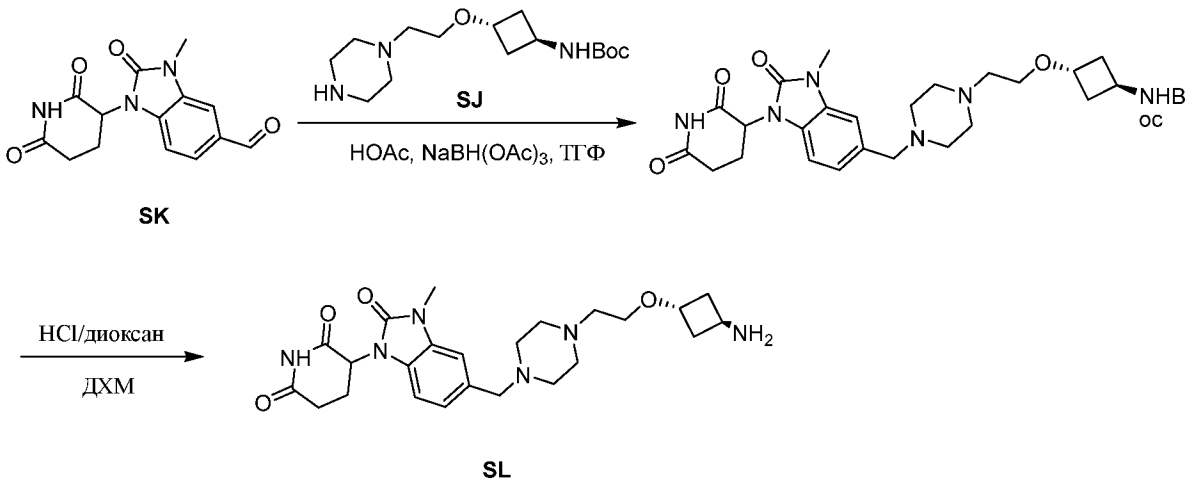
[003751] Стадия 1 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[003752] Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3,00 г, 8,87 ммоль, промежуточное соединение HN), гидрида калия, трифтор(винил)борона (3,57 г, 26,6 ммоль), Cs_2CO_3 (2 М раствор, 8,87 мл), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (724 мг, 887 мкмоль) и в диоксане (30 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,60 г, 58% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 286,0 $(M+H)^+$.

[003753] Стадия 2 -1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид

[003754] К раствору 3-(3-метил-2-оксо-5-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (0,30 г, 1,05 ммоль) в смешанном растворителе диоксана (20 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $NaIO_4$ (449 мг, 2,10 ммоль), OsO_4 (267 мг, 1,00 ммоль) и NMO (61,0 мг, 525 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения остаток разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,1 г, 32% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 288,0 $(M+H)^+$.

[003755] **3-[5-[[4-[2-(3-Аминоциклобутокси)этил]пиперазин-1-ил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SL)**



[003756] Стадия 1 - Трет-бутилN-[3-[2-[4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-ил]этокси]циклобутил]карбамат

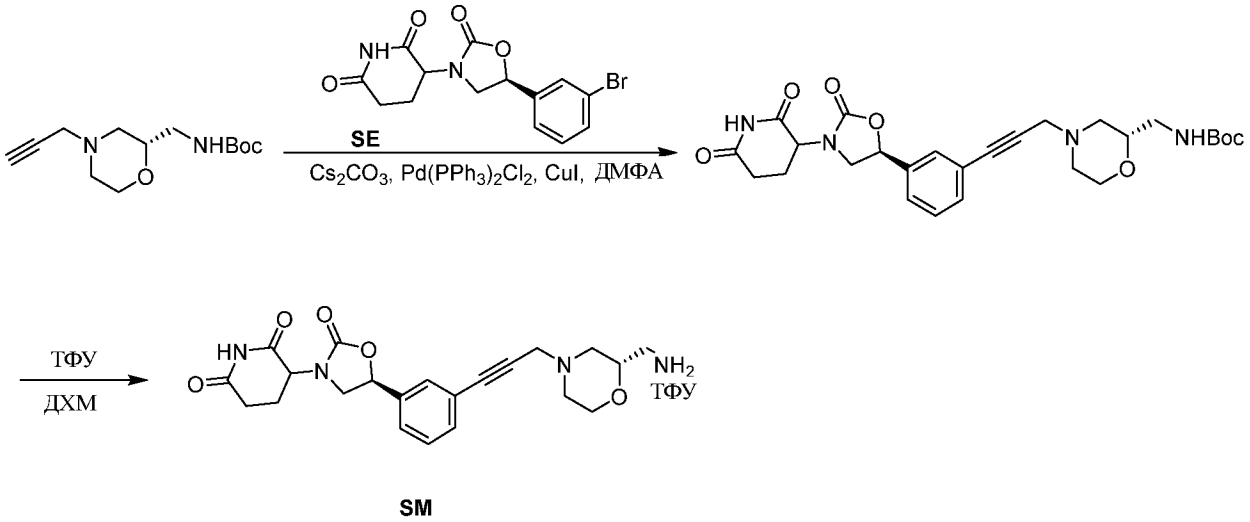
[003757] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегида (0,20 г, 696 мкмоль, промежуточное соединение SK) и трет-бутил-N-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)циклобутил]карбамата (0,420 г, 1,40 ммоль, промежуточное соединение SJ) в ТГФ (4 мл) добавляли HOAc (84,0 мг, 1,40 ммоль) и перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,440 г, 2,10 ммоль) и перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,075%ТФУ)-ACN]; B%: 15%-45%, 9 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,21 г, 46% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 571,2 $(M+H)^+$.

[003758] Стадия 2 - 3-[5-[[4-[2-(3-Аминоциклобутокси)этил]пиперазин-1-ил]метил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003759] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-[4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-ил]этокси]циклобутил]карбамата (0,35 г, 0,61 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3,1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (0,1 г, 34% выход, HCl) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 471,2 $(M+H)^+$.

[003760] **3-[(5S)-5-[3-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]фенил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SM)**



SM

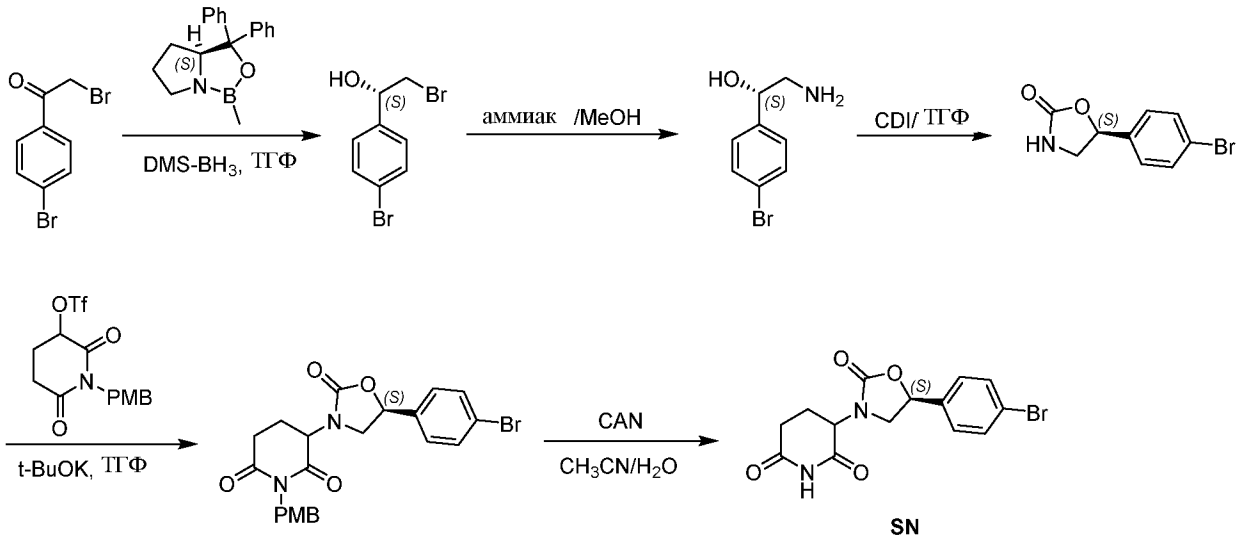
[003761] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[3-[(5S)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003762] К смеси трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (540 мг, 2,12 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения RK) и 3-[(5*S*)-5-(3-бромфенил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 849 мкмоль, промежуточное соединение SE) в ДМФА (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (59,6 мг, 84,9 мкмоль), CuI (16,1 мг, 84,9 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,38 г, 4,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 95% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 527,3 $(M+H)^+$.

[003763] Стадия 2 - 3-[(5S)-5-[3-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]фенил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003764] К смеси трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-[3-[3-[(5*S*)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (180 мг, 341 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,5 ммоль, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (184 мг, 99% выход, ТФУ) в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 427,1 $(M+H)^+$.

[003765] **<u>3-[(5*S*)-5-(4-бромфенил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SN)</u>**



[003766] <u>Стадия 1 - (S)-2-бром-1-(4-бромфенил)этанол</u>

[003767] К перемешиваемому раствору (S)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборола (0,5 г, 1,81 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли BH_3·DMS (10 М, 1,3 мл, 12,7 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °C. К реакционной смеси затем по каплям добавляли раствор 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона (5 г, 18,1 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. К смеси затем по каплям добавляли MeOH, при этом выделялся газ. MeOH добавляли до тех пор, пока больше не происходило образование пузырьков. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 50/1 до 20/1 до 10/1 до 5/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5 г, 100 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,55-7,52 (m, 2 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 5,89 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 4,82-4,78 (m, 1 H), 3,66 (dd, J = 10,2, 4,6 Гц, 1 H), 3,57 (dd, J = 10,2,6,8 Гц, 1 H).

[003768] Стадия 2 - (S)-2-амино-1-(4-бромфенил)этанол

[003769] К раствору (S)-2-бром-1-(4-бромфенил)этанола (15 г, 123 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (25 %, 250 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере N_2. Затем смесь концентрировали. Твердое вещество промывали с использованием ЭА, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,4 г, 74 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 5,51 (ушир. s, 3 H), 4,64 (dd, J = 8,4, 3,6 Гц, 1 H), 2,83 (dd, J = 12,8, 3,4 Гц, 1 H), 2,69 (dd, J = 12,6, 6,8 Гц, 1 H).

[003770] Стадия 3 - (S)-5-(4-бромфенил)оксазолидин-2-он

[003771] Смесь (S)-2-амино-1-(4-бромфенил)этанола (22 г, 102 ммоль), CDI (24,2 г, 153 ммоль) и ТГФ (500 мл) нагревали до 80 °C и перемешивали в течение в течение ночи при 80 °C в атмосфере N_2. К смеси затем добавляли H_2O (200 мл) и проводили экстракцию с использованием ЭА (300 мл). Органический слой концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 2/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,0 г, 33% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

[003772] Стадия 4 - (R)-3-((S)-5-(4-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

[003773] К раствору (S)-5-(3-бромфенил)оксазолидин-2-она (8,0 г, 30,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли t-BuOK (5,5 г, 49,8 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Затем к смеси добавляли 1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-илтрифторметансульфонат (13,9 г, 36,8 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0 °C~10 °C в течение 2 ч. К смеси затем добавляли ЭА (100 мл), раствор затем промывали H_2O (100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1), в результате чего получали смесь желаемого продукта (R)-3-((S)-5-(4-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона и исходного вещества. Затем смесь повторно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (210 нм, 30 % MeCN в H_2O), в результате чего получали указанное в

заголовке соединение (4,5 г, 28% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,52 (m, 2 H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,26-7,24 (m, 2 H), 6,86-6,80 (m, 2 H), 5,89 (dd, J = 8,7, 7,1 Гц, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,58 (dd, J = 12,8, 6,0 Гц, 1 H), 3,94 (t, J = 8,4 Гц, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,80 (dd, J = 17,9, 7,1 Гц, 1 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,79-2,70 (m, 1 H), 2,20-2,04 (m, 2 H).

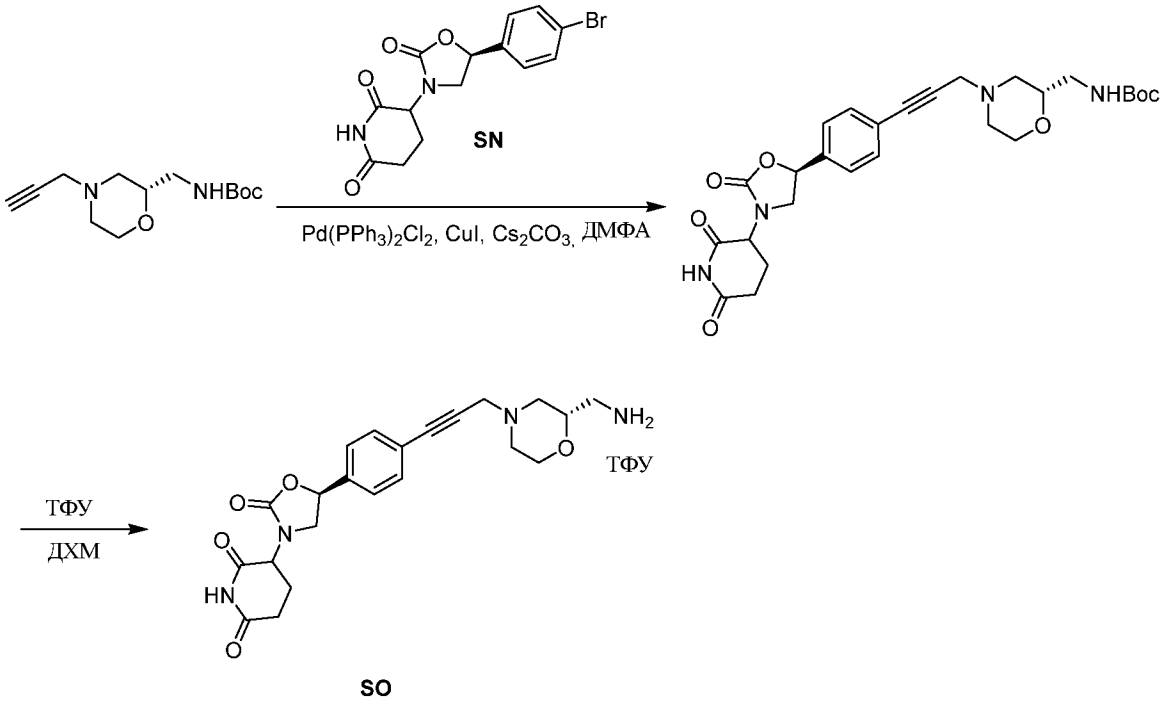
[003774] Стадия 5 - (R)-3-((S)-5-(4-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)пиперидин-2,6-диона

[003775] К раствору (R)-3-((S)-5-(4-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (50 мг, 0,106 ммоль) в MeCN (5 мл) по каплям добавляли раствор CAN (232 мг, 0,424 ммоль) в H_2O (1 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0 °C~10 °C. К смеси затем добавляли H_2O (100 мл), и раствор подвергали экстракции с использованием ЭА (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5 мг, 14 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 2 H), 5,49 (t, J = 8,2 Гц, 1 H), 4,74 (dd, J = 13,0, 5,2 Гц, 1 H), 3,84 (t, J = 8,4 Гц, 1 H), 3,48 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 2,91-2,87 (m, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H), 2,22-2,11 (m, 2 H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 355,0.

[003776] Стадия 6 - (S)-3-((S)-5-(4-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)пиперидин-2,6-дион

[003777] К раствору (S)-3-((S)-5-(4-бромфенил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 0,169 ммоль) в MeCN (10 мл) по каплям добавляли раствор CAN (372 мг, 0,678 ммоль) в H_2O (2 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0 °C~10 °C. К смеси добавляли H_2O (100 мл), затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,5 мг, 3% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,2 Гц, 2 H), 7,26-7,22 (m, 2 H), 5,60 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 4,64 (dd, J = 12,0, 5,2 Гц, 1 H), 4,00 (t, J = 8,2 Гц, 1 H), 3,41 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 2,91-2,86 (m, 1 H), 2,78-2,73 (m, 1 H), 2,24-2,20 (m, 2 H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 355,0.

[003778] **3-[(5S)-5-[4-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]фенил]-2-оксо- оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SO)**



[003779] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[4-[(5S)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

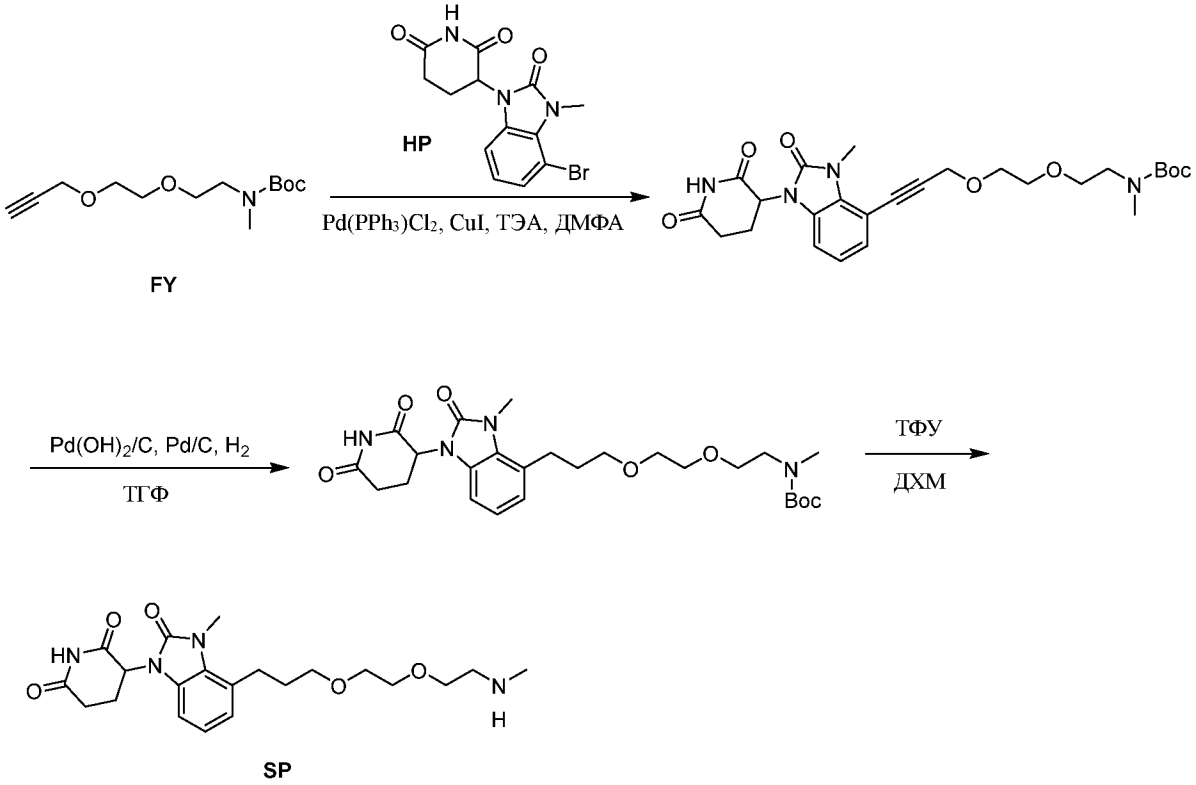
[003780] К раствору трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (648 мг, 2,55 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения RK) и 3-[(5*S*)-5-(4-бромфенил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 849 мкмоль, промежуточное соединение SN) в ДМФА (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (119 мг, 169 мкмоль), CuI (32,3 мг, 169 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,38 г, 4,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (440 мг, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ11,00 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 4H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 5,73 - 5,61 (m, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 3,94 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,89 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,80 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,50 - 3,40

(m, 4H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,37 - 2,15 (m, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 527,3 $(M+H)^+$.

[003781] Стадия 2 - 3-[(5S)-5-[4-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]фенил]-2-оксо- оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003782] К раствору трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-[3-[4-[(5S)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамат (150 мг, 284 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения остаток концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 97% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 427,2 $(M+H)^+$.

[003783] **3-[3-Метил-4-[3-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SP)**



[003784] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиэтокси]этил]-N-метилкарбамат

[003785] К смеси трет-бутил-N-метил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (1,37 г, 5,32 ммоль, промежуточное соединение FY), 3-(4-бром-3-метил-2-

оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,89 г, 8,87 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (249 мг, 354 мкмоль) и CuI (67,5 мг, 354 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали, фильтрат вливали в воду (100 мл), и водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 40 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (480 мг, 52% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,81 - 3,78 (m, 3H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

[003786] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамат

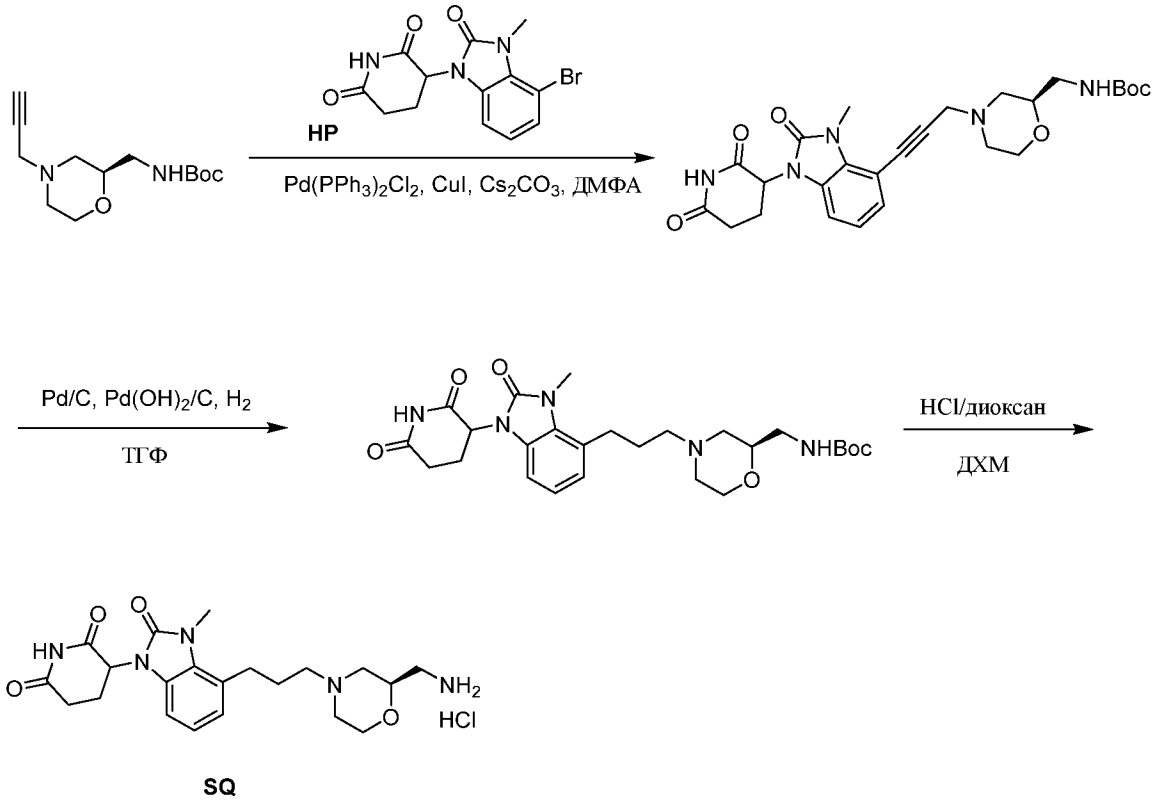
[003787] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиЈэтокси]этил]-N-метилкарбамата (480 мг, 933 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 1,87 ммоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 1,87 ммоль, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 74% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 541,2 $(M+Na)^+$.

[003788] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003789] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамата (350 мг, 675 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (154 мг, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате

чего получали указанное в заголовке соединение (365 мг, 100% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 419,1 $(M+H)^+$.

[003790] **3-[4-[3-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SQ)**



[003791] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003792] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (940 мг, 3,70 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения RJ) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,41 г, 7,39 ммоль), CuI (28,1 мг, 147 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часа в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной

фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 66% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 512,3 $(M+H)^+$.

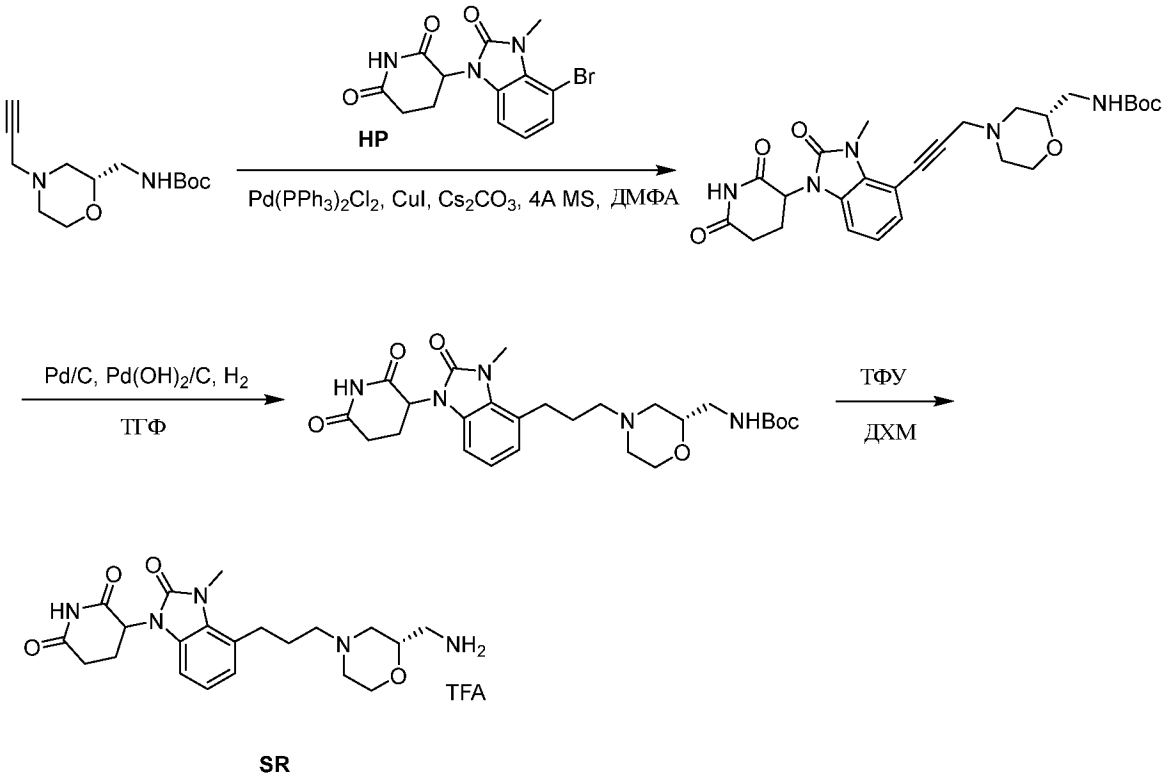
[003793] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003794] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (500 мг, 977 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 6,91 - 6,79 (m, 2H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,02 - 2,79 (m, 6H), 2,75 - 2,61 (m, 3H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 3H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 516,3 $(M+H)^+$.

[003795] Стадия 3 - 3-[4-[3-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003796] К раствору трет-бутил-N-[[(2*R*)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (370 мг, 717 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3,08 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 416,3 $(M+H)^+$.

[003797] **3-[4-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SR)**



SR

[003798] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003799] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) и трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (564 мг, 2,22 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения RK) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), CuI (56,3 мг, 295 мкмоль), 4Å молекулярные сита (20 мг) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (207 мг, 295 мкмоль) и смесь нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (40 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (50 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (430 мг, 56% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,98 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 5,22 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,94 (dd, *J* = 0,8, 11,6 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 -

3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,58 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 4H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 512,3 $(M+H)^+$.

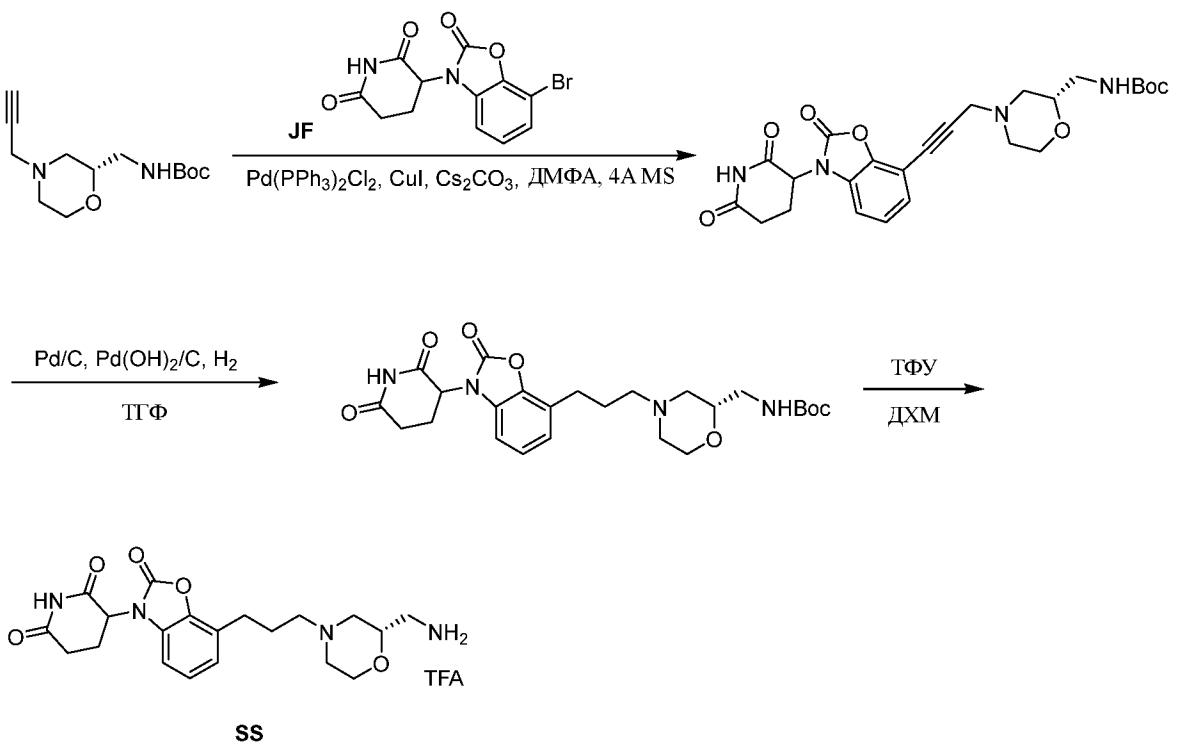
[003800] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003801] К раствору трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (360 мг, 703 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (40,0 мг, 10 масс. %) и Pd/C (40,0 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 77% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 7,89 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,87 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,72 - 3,52 (m, 5H), 3,40 - 3,25 (m, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 3H), 2,87 - 2,66 (m, 4H), 2,41 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,26 - 2,08 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 3H), 1,45 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 516,2 $(M+H)^+$.

[003802] Стадия 3 - 3-[4-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003803] К раствору трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (200 мг, 387 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (924 мг, 8,10 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 98% выход, ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 416,3 $(M+H)^+$.

[003804] **3-[7-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3–ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SS)**



SS

[003805] Стадия 1 - Трет-бутил-(((2S)-4-(3-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-7-ил)проп-2-ин-1-ил)морфолин-2-ил)метил)карбамат

[003806] К раствору 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона 2 (600 мг, 1,85 ммоль, промежуточное соединение JF) и трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (704 мг, 2,77 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения RK) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,41 г, 7,38 ммоль), CuI (70,3 мг, 369 мкмоль), 4Å молекулярные сита (30,0 мг) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (259 мг, 369 мкмоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Затем смесь нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1:2 до 1:3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (684 мг, 74% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,10 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 1H), 5,07 - 5,02 (m, 1H), 4,91 - 4,90 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 4H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 4H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 499,1 $(M+H)^+$.

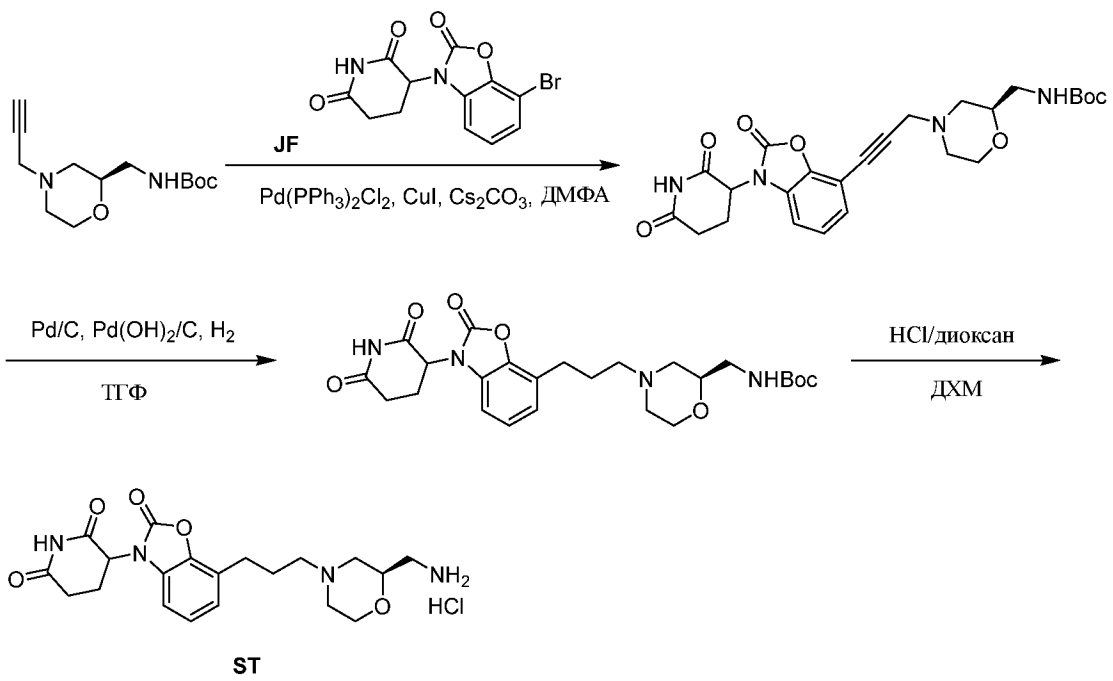
[003807] Стадия 2 - Трет-бутилN-[[(2S)-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003808] К смеси трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (250 мг, 501 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (75,0 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$ (75,0 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали с удалением Pd/C и $Pd(OH)_2$/C, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 55% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,08 - 5,04 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 3H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 3,01 - 2,69 (m, 8H), 2,57 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 503,1 $(M+H)^+$.

[003809] Стадия 3 - 3-[7-[3-[(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3–ил]пиперидин-2,6-дион

[003810] К смеси трет-бутил-N-[[(2*S*)-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропил]орфолин-2-ил]метил]карбамат (140 мг, 278 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (317 мг, 2,79 ммоль) одной порцией при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (139 мг, 96% выход, ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 5,41 - 5,34 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 1H), 3,74 (t, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,64 - 3,43 (m, 2H), 3,32 - 3,11 (m, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 2H), 2,97 - 2,59 (m, 7H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 403,2 $(M+H)^+$.

[003811] **3-[7-[3-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ST)**



ST

[003812] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инил] морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003813] К раствору трет-бутил-N-[[(2*R*)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (488 мг, 1,92 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения RJ) и 3-(7-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (250 мг, 768 мкмоль, промежуточное соединение JF) в ДМФА (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53,9 мг, 76,9 мкмоль), CuI (14,6 мг, 76,9 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,25 г, 3,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 499,2 $(M+H)^+$.

[003814] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]карбамат

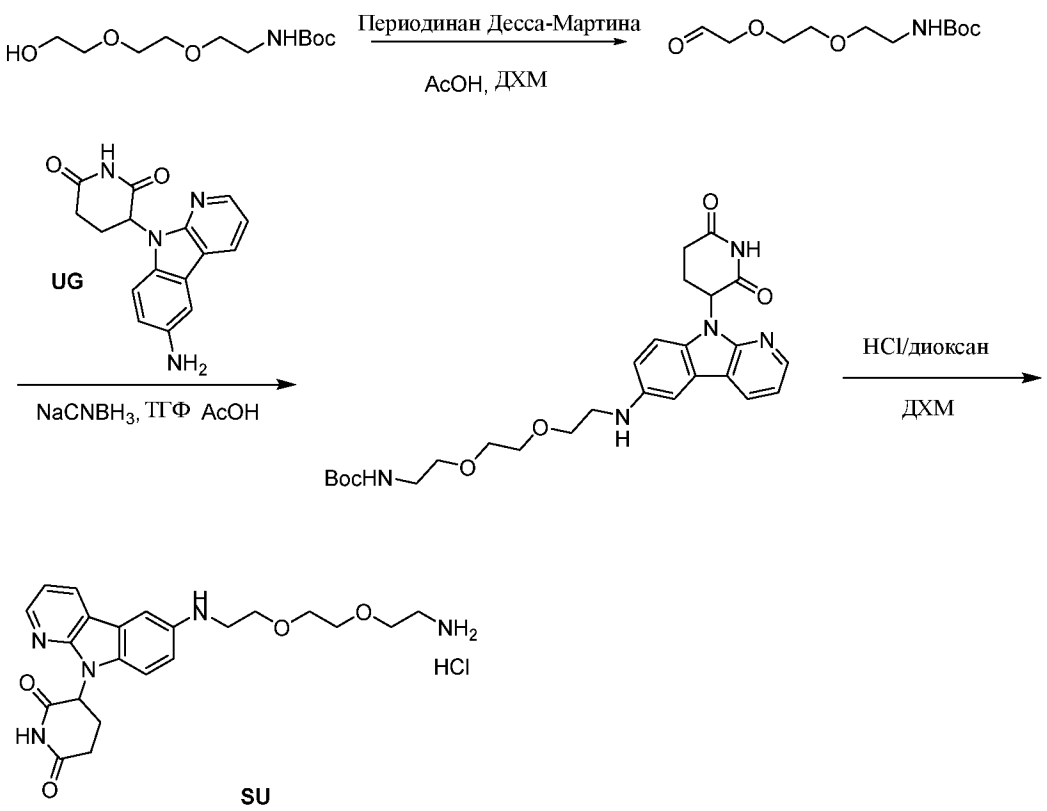
[003815] К раствору трет-бутил-N-[[(2*R*)-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (350 мг, 702 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12

часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (290 мг, 82% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,82 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,38 - 5,32 (m, 1H), 3,77 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 3,47 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 3H), 2,79 - 2,65 (m, 6H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 503,3 $(M+H)^+$.

[003816] Стадия 3 - 3-[7-[3-[(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003817] К раствору трет-бутил-N-[[(2*R*)-4-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-7-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (290 мг, 577 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,48 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 403,2$(M+H)^+$.

[003818] **3-(6-((2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этил)амино)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин- 2,6-дион (Промежуточное соединение SU)**



[003819] Стадия 1 - трет-бутил-(2-(2-(2-оксоэтокси)этокси)этил)карбамат

[003820] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата (2 г, 8,03 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AC) в ДХМ (20 мл) по частям добавляли периодинан Десса-Мартина (5,1 г, 12,04 ммоль) и AcOH (1 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 15%) в виде масла. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 248,2$.

[003821] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(2-(2-((9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-6-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамат

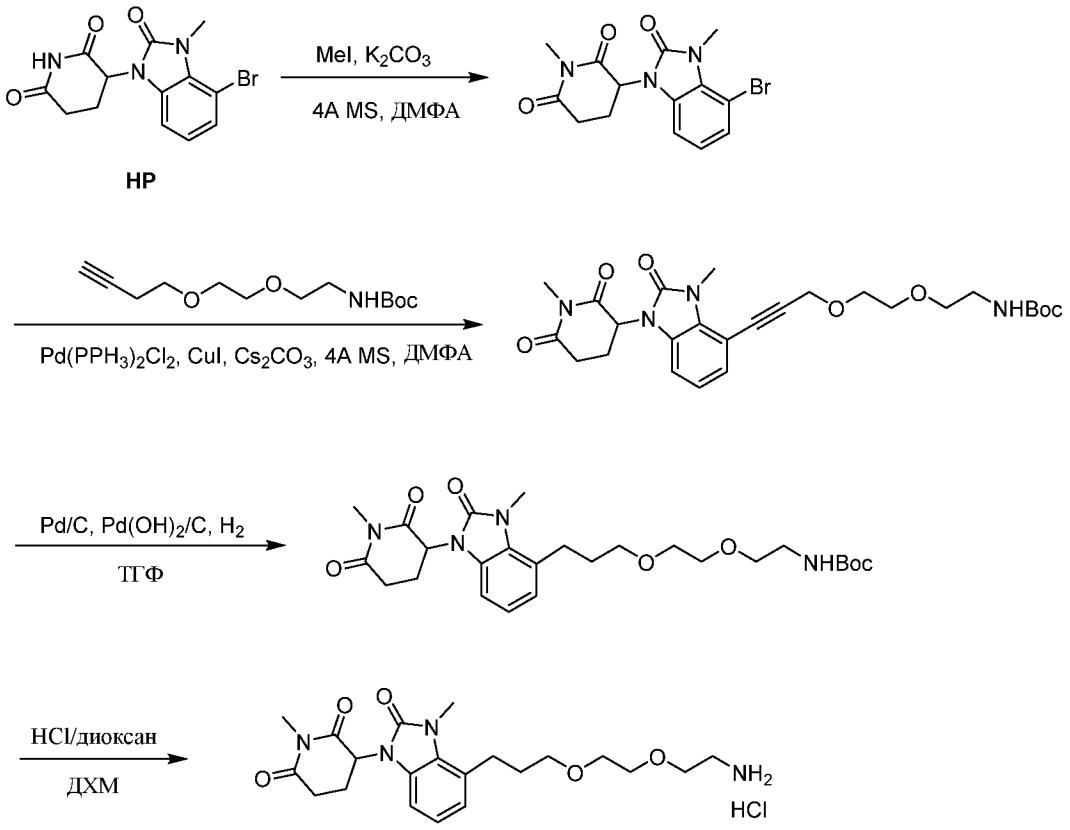
[003822] К смеси 3-(6-амино-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 0,68 ммоль, промежуточное соединение UG), трет-бутил-(2-(2-(2-оксоэтокси)этокси)этил)карбамата (176,3 мг, 0,714 ммоль) в ТГФ(5 мл) добавляли AcOH (5 капель). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (85,4 мг, 1,36 ммоль) и полученную смесь нагревали до 40 °C и

перемешивали в течение ночи. Затем смесь вливали в воду и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 20% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (ушир. s., 1H), 8,52 – 8,26 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,15 (dd, J=7,63, 4,88 Гц, 1H), 6,93 – 6,90 (m, 1H), 6,78 – 6,76 (m, 1H), 5,91 (ушир. s., 1H), 5,30 (ушир. s., 1H), 3,64 (t, J=5,82 Гц, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 4H), 3,40 (t, J=6,13 Гц, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 2H), 3,09 – 2,98 (m, 4H), 2,69 – 2,66 (m, 1H), 2,00 - 2,12 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 526,55.

[003823] Стадия 3 - 3-(6-((2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этил)амино)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин- 2,6-дион

[003824] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-6-ил]амино]этокси]этокси]этил]карбамата (20,0 мг, 38,0 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (17,5 мг, 100% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 426,2 (M+H)+.

[003825] **3-[4-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SV)**



HP

SV

[003826] Стадия 1 - 3-(4-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-метилпиперидин-2,6-дион

[003827] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (4,00 г, 11,8 ммоль, промежуточное соединение HP) и 4Å молекулярные сита (300 мг) в ДМФА (40 мл) добавляли MeI (1,68 г, 11,8 ммоль) и K2CO3 (1,63 г, 11,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,70 г, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,83 - 2,66 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H).

[003828] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамат

[003829] Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-метилпиперидин-2,6-

диона (800 мг, 2,27 ммоль), трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (1,38 г, 5,68 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (319 мг, 454 мкмоль), CuI (86,5 мг, 454 мкмоль), Cs_2CO_3 (3,70 г, 11,4 ммоль) и 4Å молекулярного сита (800 мг) в ДМФА (40 мл) дегазировали и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (650 мг, 45% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 5,51 - 5,43 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,67 - 3,64 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,10 - 3,06 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 537,3 $(M+Na)^+$.

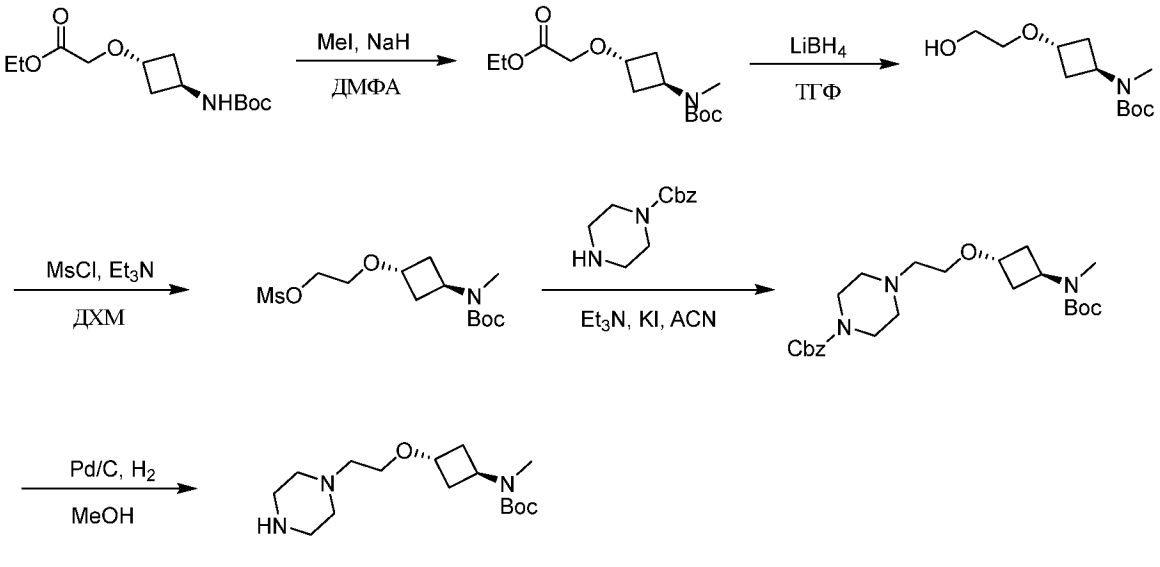
[003830] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[003831] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]карбамата (1,30 г, 2,02 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 541,3 $(M+Na)^+$.

[003832] Стадия 4 - 3-[4-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпиперидин-2,6-дион

[003833] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (1,20 г, 1,85 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 98% выход, соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 419,2 $(M+H)^+$

[003834] **Третбутил-N-метил-N-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)циклобутил]карбамат (Промежуточное соединение SW)**



SW

[003835] Стадия 1 – Этил-2-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклобутокси]ацетат

[003836] К раствору этил-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]ацетата (5,00 г, 18 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения SJ) в ДМФА (50 мл) при 0 °C добавляли NaH (1,50 г, 36 ммоль, 60% дисперсия в масле) и перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли раствор CH_3I (3,10 г, 22 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 0 °C, и затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 95% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,29 - 4,00 (m, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,33 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,22 - 1,16 (m, 3H).

[003837] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-(2-гидроксиэтокси)циклобутил]-N-метилкарбамат

[003838] К раствору этил-2-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклобутокси]ацетата (2,50 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли $LiBH_4$ (0,57 г, 26 ммоль) при 0 °C, затем реакционную смесь перемешивали при

25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (20 мл) при 25 °C, и затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 г, 93% выход) в виде бесцветного масла.

[003839] Стадия 3 -2-[3-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклобутокси]этилметансульфонат

[003840] К раствору трет-бутил-N-[3-(2-гидроксиэтокси)циклобутил]-N-метилкарбамата (2,00 г, 8,20 ммоль) и Et_3N (1,7 г, 16 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MsCl (1,40 г, 12 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (25 мл) при 25 °C, и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,50 г, 94% выход) в виде бесцветного масла.

[003841] Стадия 4 - Бензил-4-[2-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклобутокси]этил]пиперазин-1-карбоксилат

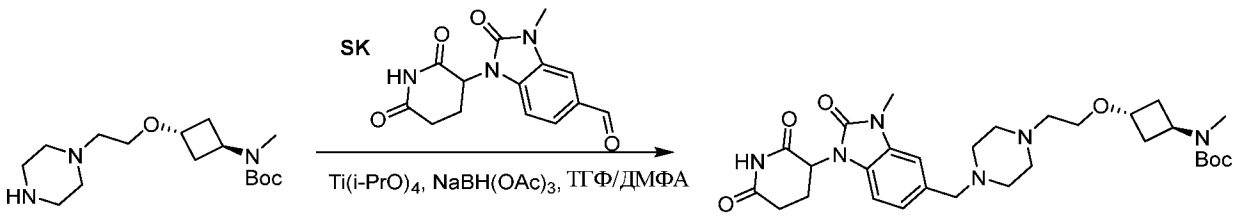
[003842] К раствору 2-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклобутокси]этилметансульфоната (2,50 г, 7,70 ммоль) и бензил-пиперазин-1-карбоксилата (3,40 г, 15,0 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли Et_3N (2,4 г) и KI (1,50 г, 9,3 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,60 г, 16% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 448,1 $(M+H)^+$.

[003843] Стадия 5 - Третбутил-N-метил-N-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)циклобутил]карбамат

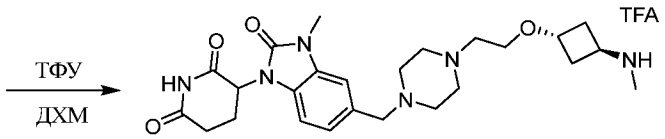
[003844] К раствору бензил-4-[2-[3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]циклобутокси]этил]пиперазин-1-карбоксилата (0,60 г, 1,3 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (60 мг, 10 масс. %), затем смесь дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение

2 часов в атмосфере H_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,40 г, 95% выход) в виде бесцветного масла.

[003845] **3-[3-Метил-5-[[4-[2-[3-(метиламино)циклобутокси]этил]пиперазин-1-ил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SX)**



SW



SX

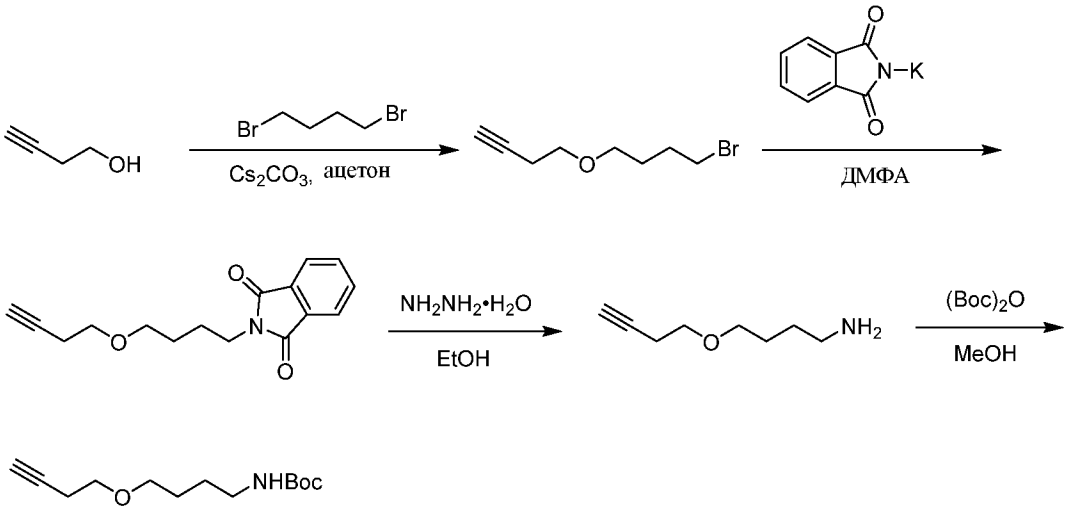
[003846] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[2-[4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-ил]этокси]циклобутил]-N-метилкарбамат

[003847] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегида (0,15 г, 0,52 ммоль, промежуточное соединение SK) и третбутил-N-метил-N-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)циклобутил]карбамата (0,16 г, 0,52 ммоль, промежуточное соединение SW) в смешанном растворителе ТГФ (2 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (0,22 г, 0,78 ммоль) и перемешивали при 50 °C в течение 4 часов, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,22 г, 1,0 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 мг, 8,7% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 585,4 $(M+H)^+$.

[003848] Стадия 2 - 3-[3-Метил-5-[[4-[2-[3-(метиламино)циклобутокси]этил]пиперазин-1-ил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003849] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-[4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-ил]этокси]циклобутил]-N-метилкарбамата (30,0 мг, 51,3 мкмоль) в ТФУ (1,5 мл) добавляли ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30,7 мг, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 485,3 $(M+H)^+$.

[003850] **Трет-бутил-N-(4-бут-3-иноксибутил)карбамат (Промежуточное соединение SY)**



SY

[003851] Стадия 1 - 1-бром-4-бут-3-инокси-бутан

[003852] Смесь бут-3-ин-1-ола (40 г, 571 ммоль, 43,2 мл, № CAS 927-74-2), 1,4-дибромбутана (185 г, 856 ммоль, 103 мл, № CAS 110-52-1), Cs_2CO_3 (204 г, 627 ммоль) в ацетоне (500 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 72 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 г, 34% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,57 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,52 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 3H), 2,48 (dt, *J* = 2,8, 6,8 Гц, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H).

[003853] Стадия 2 - 2-(4-Бут-3-иноксибутил)изоиндолин-1,3-дион

[003854] К раствору 1-бром-4-бут-3-инокси-бутана (27,0 г, 131 ммоль) в ДМФА (300

мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (29,3 г, 158 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 6 часов. После завершения к смеси добавляли 1500 мл H_2O и проводили экстракцию с использованием ЭА (2 X 800 мл). Органический слой промывали солевым раствором (300 мл), и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30,0 г, 84% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 3,73 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,53 (td, *J* = 6,8, 19,2 Гц, 4H), 2,45 (dt, *J* = 2,8, 7,2 Гц, 2H), 1,98 (t, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H).

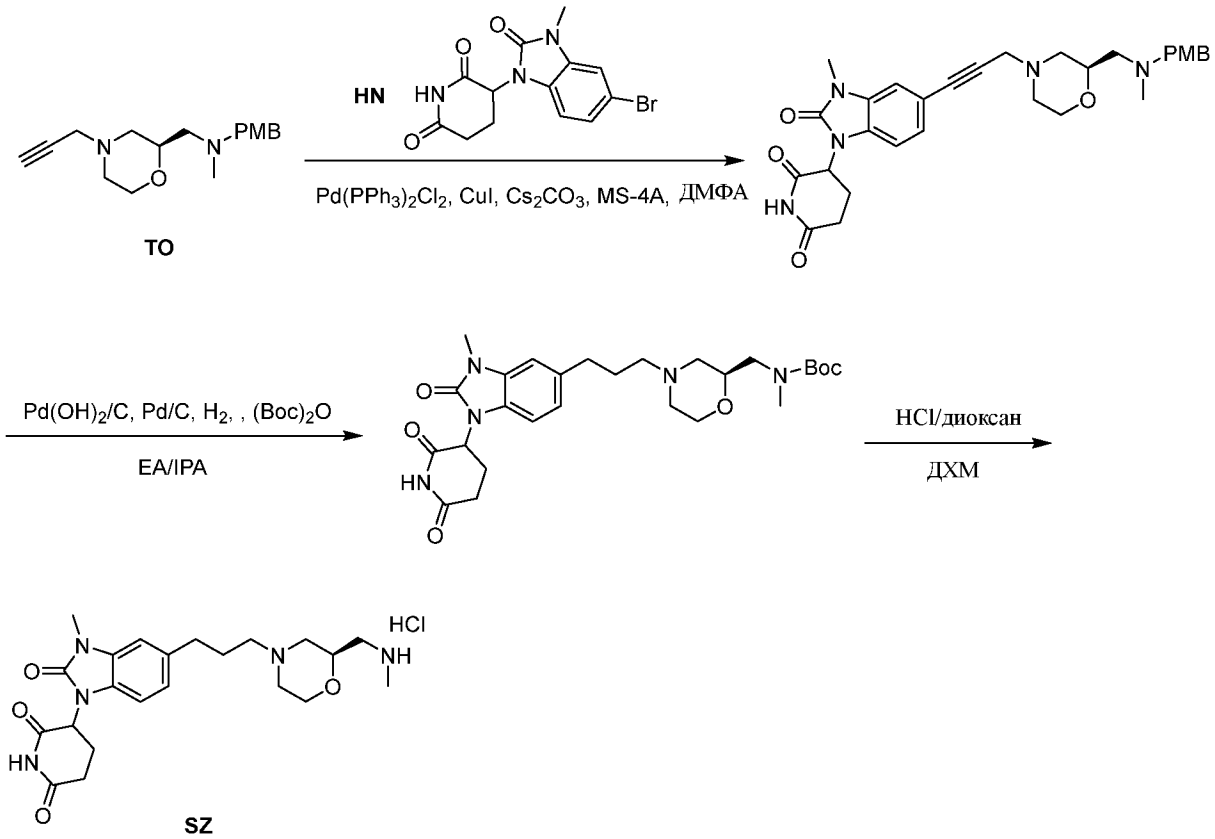
[003855] Стадия 3 - 4-Бут-3-иноксибутан-1-амин

[003856] К раствору 2-(4-бут-3-иноксибутил)изоиндолин-1,3-диона (50,0 г, 184 ммоль) в EtOH (1000 мл) добавляли NH_2NH_2•H_2O (92,3 г, 1,84 моль, 89,6 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (21,0 г, 31% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,49 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,39 (dt, *J* = 2,8, 6,8 Гц, 2H), 1,91 (t, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 2H).

[003857] Стадия 4 - Трет-бутил-N-(4-бут-3-иноксибутил)карбамат

[003858] К раствору 4-бут-3-иноксибутан-1-амина (30,0 г, 212 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (69,6 г, 318 ммоль, 73,2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 г, 97% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,68 (s, 1H), 3,57 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,49 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,20 - 3,11 (m, 2H), 2,48 (dt, *J* = 2,8, 6,8 Гц, 2H), 1,99 (t, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[003859] **3-[3-метил-5-[3-[(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение SZ)**



[003860] Стадия 1 - 3-[5-[3-[(2R)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003861] К раствору 1-(4-метоксифенил)-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамина (900 мг, 3,12 ммоль, промежуточное соединение TO) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (703 мг, 2,08 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (20 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (300 мг), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (146 мг, 208 мкмоль), Cs_2CO_3 (2,71 г, 8,32 ммоль) и CuI (39,6 мг, 208 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часа в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 546,4 $(M+H)^+$.

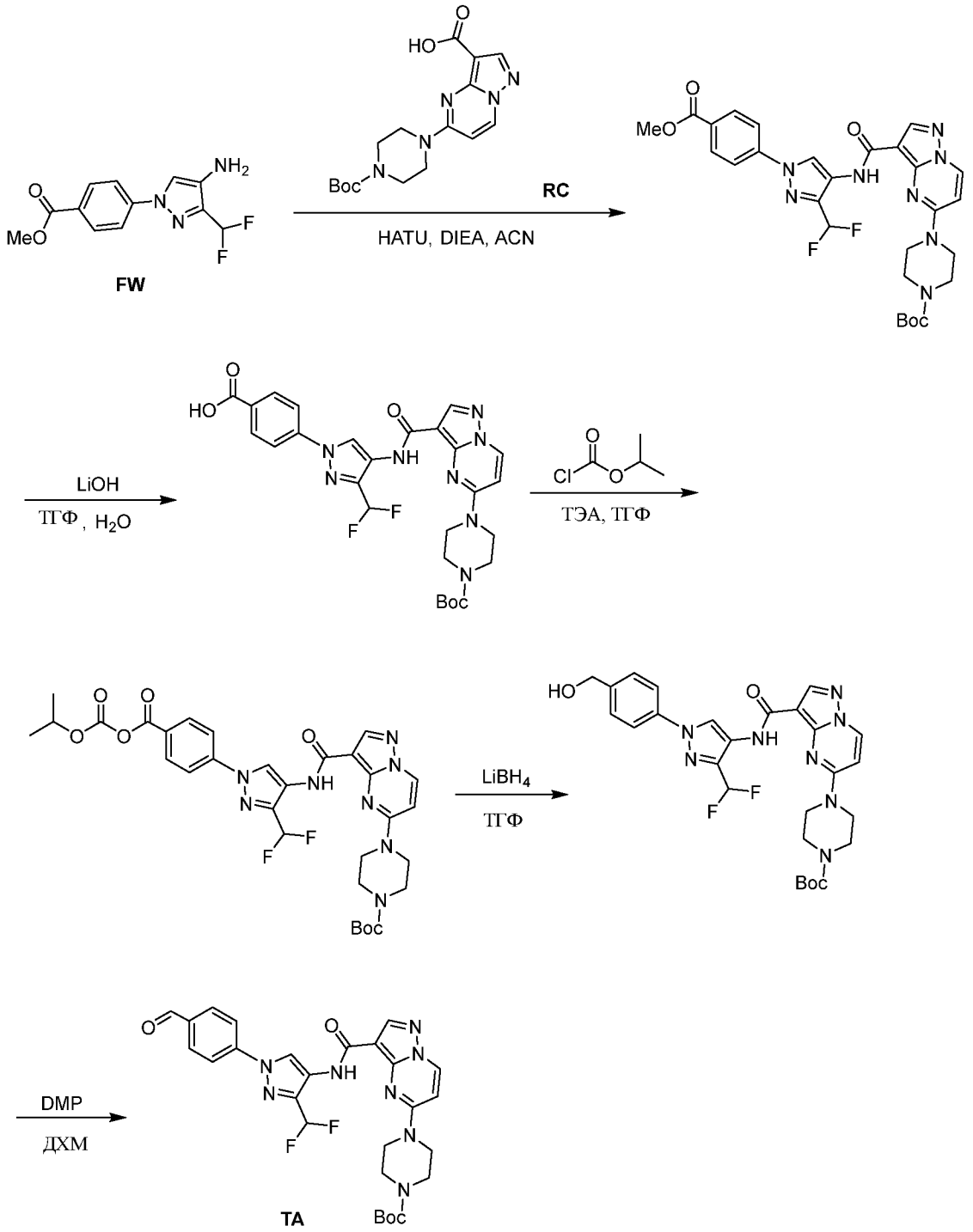
[003862] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

[003863] К раствору 3-[5-[3-[(2R)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (500 мг, 916 мкмоль) в IPA (15 мл) и ЭА (30 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (200 мг, 10 масс. %), Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $(Boc)_2O$ (300 мг, 1,37 ммоль, 315 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 48 часа в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 62% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,08 - 6,93 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 - 3,12 (m, 3H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 6H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 530,3 $(M + H)^+$.

[003864] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[3-[(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003865] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (300 мг, 566 мкмоль) в ДХМ (8 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 430,2 $(M+H)^+$.

[003866] **трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение TA)**



[003867] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-метоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

[003868] К раствору метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (650 мг,

2,43 ммоль, промежуточное соединение FW), 5-(4-третбутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (650 мг, 1,87 ммоль, промежуточное соединение RC) в ACN (15,0 мл) добавляли DIPEA (725 мг, 5,61 ммоль), HATU (1,42 г, 3,74 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 62% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,09 - 6,76 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 1,54 (s, 9H).

[003869] Стадия 2 - 4-[4-[[5-(4-Трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойная кислота

[003870] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-метоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,68 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) и H_2O (8 мл) добавляли LiOH (200 мг, 8,38 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл), затем смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5. Смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 92% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,52 - 7,16 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,50 (s, 4H), 1,44 (s, 9H).

[003871] Стадия 3 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-изопропоксикарбонилоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

[003872] К раствору 4-[4-[[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (900 мг, 1,54 ммоль), ТЭА (625 мг, 6,18 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли изопропилхлорформиат (473 мг, 3,86 ммоль) при -10 °C. Смесь перемешивали при -10 °C в течение 1 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 90% выход)

в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 669,2 $(M+H)^+$.

[003873] Стадия 4 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

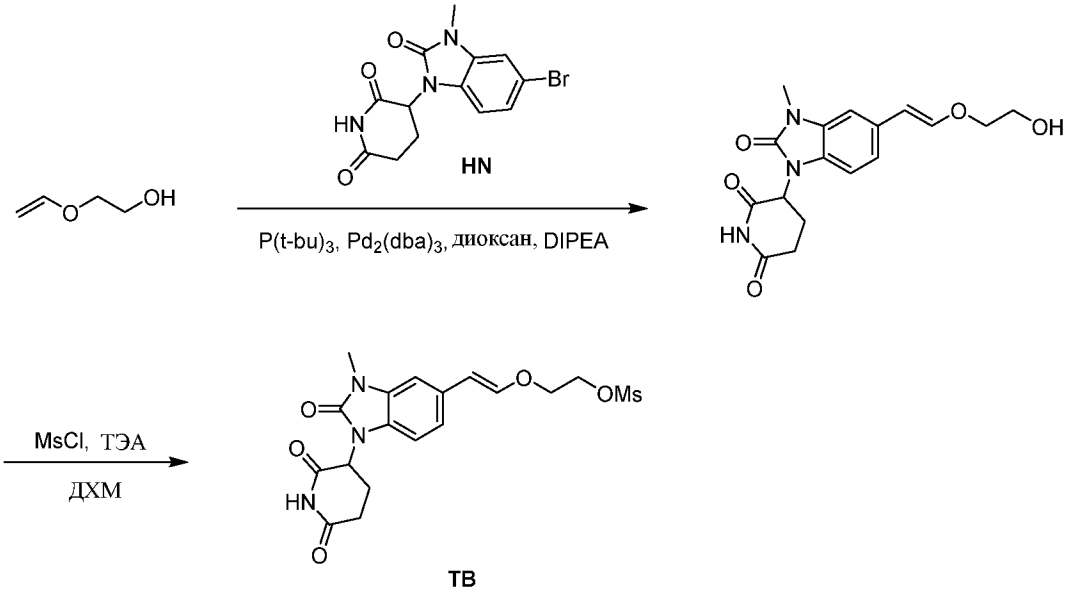
[003874] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-изопропоксикарбонилоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,50 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) и H_2O (10,0 мл) добавляли $LiBH_4$ (195 мг, 8,97 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (10 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органические слои сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь растирали с ДХМ (5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 82% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,34 - 6,96 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,50 (s, 4H), 1,45 (s, 9H).

[003875] Стадия 5 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло [1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

[003876] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли DMP (626 мг, 1,48 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (680 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 2H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,54 - 7,23 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,51 (s, 4H), 1,45 (s, 9H).

[003877] **2-[(E)-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-**

ил]винилокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение TB)



[003878] Стадия 1 - 3-[5-[(E)-2-(2-Гидроксиэтокси)винил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

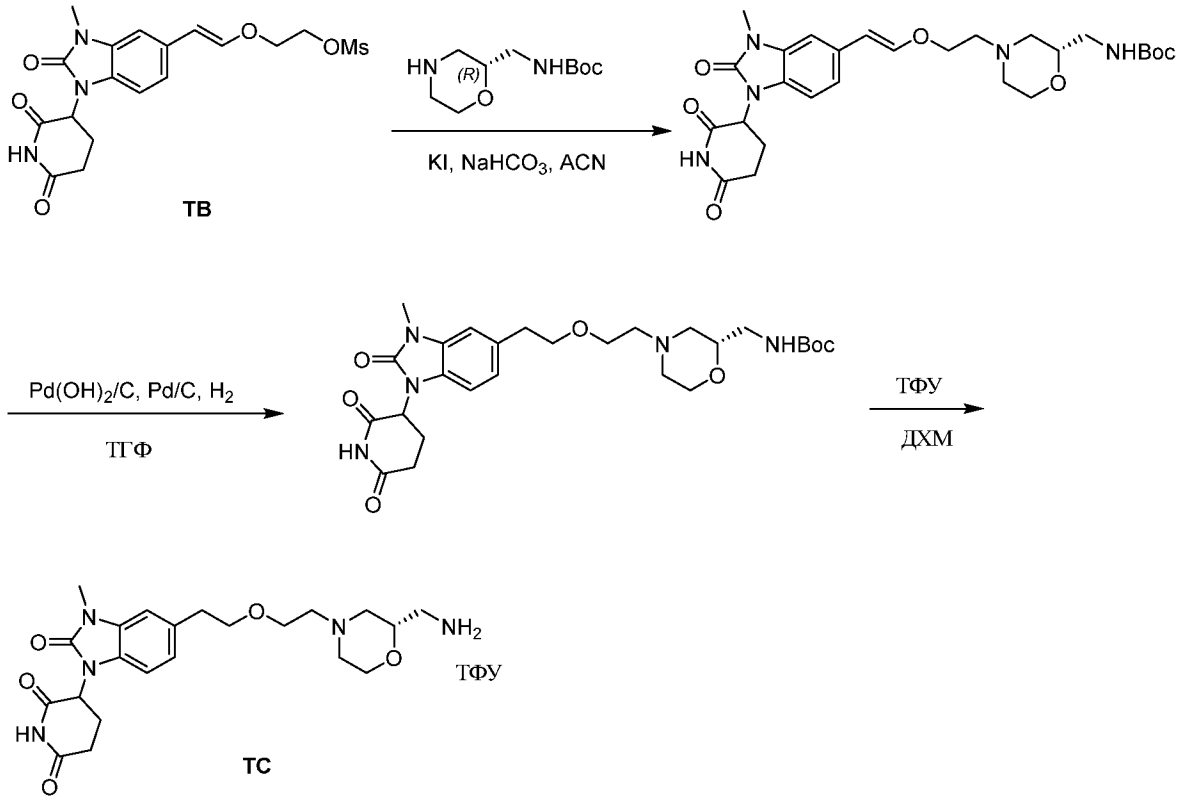
[003879] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоль, промежуточное соединение HN), 2-винилоксиэтанола (782 мг, 8,88 ммоль, № CAS 764-48-7) в диоксане (25 мл) добавляли $P(t\text{-}Bu)_3$ раствор толуола (2,08 мл, 591 мкмоль, 10 масс. %), $Pd_2(dba)_3$ (542 мг, 591 мкмоль) и DIPEA (497 мг, 3,84 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 49% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,35 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,88 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 5,38 - 5,29 (m, 1H), 5,25 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H).

[003880] Стадия 2 - 2-[(E)-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]винилокси]этилметансульфонат

[003881] К раствору 3-[5-[(E)-2-(2-гидроксиэтокси)винил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (750 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл)

добавляли ТЭА (659 мг, 6,52 ммоль) и MsCl (373 мг, 3,26 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 X 70 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 70% выход, 75% чистота) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 423,9 $(M+H)^+$.

[003882] **3-[5-[2-[2-[(2S)-2-(Аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TC)**



[003883] Стадия 1 - Трет-бутилN-[[(2S)-4-[2-[(E)-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил] винилокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

[003884] К раствору 2-[(E)-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]винилокси]этилметансульфоната (350 мг, 827 мкмоль, промежуточное соединение TB), трет-бутил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (268 мг, 1,24 ммоль, № CAS 186202-57-3) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (320 мг, 2,48

ммоль) при 20 °C. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза: 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 2H), 6,82 - 6,69 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,95 (d, *J* =12,8 Гц, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,39 - 4,18 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 3H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 1H), 2,79 - 2,75 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[003885] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамат

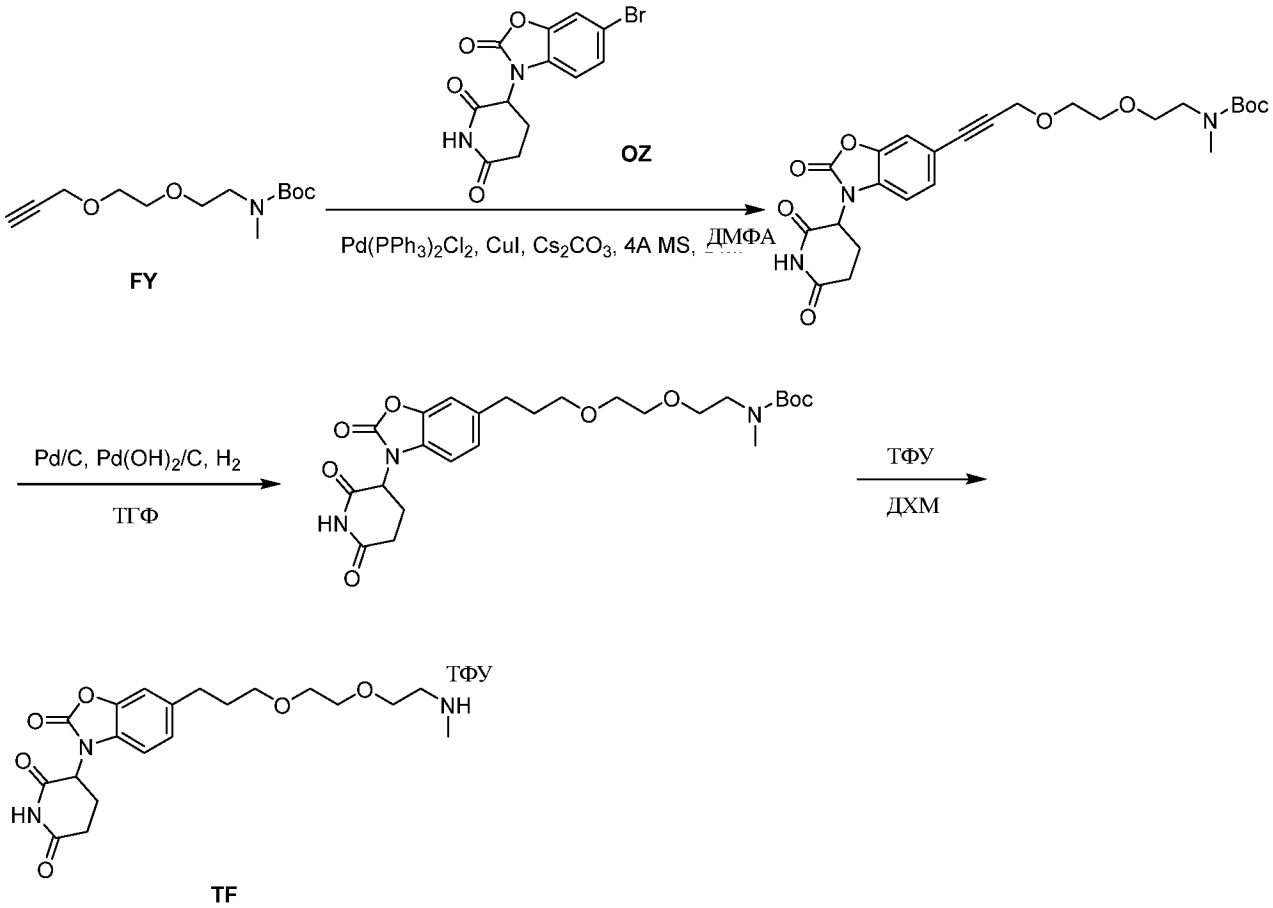
[003886] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[(E)-2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]винилокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (270 мг, 496 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг,10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (50,0 мг, 10 масс. %) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза: 0,1%FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 30% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,37 - 5,33 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,04 - 2,93 (m, 4H), 2,91 - 2,79 (m, 4H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

[003887] Стадия 3 - 3-[5-[2-[2-[(2S)-2-(Аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003888] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]этокси]этил]морфолин-2-ил]метил]карбамата (100 мг, 184 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при 15 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 98% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 446,3 $(M+H)^+$.

[003889] **3-[6-[3-[2-[2-(Метиламино)этокси]этокси]пропил]-2-оксо-1,3-**

бензоксазол-3-ил]пиперидин- 2,6-дион (Промежуточное соединение TF)



TF

[003890] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]-N-метилкарбамат

[003891] Смесь трет-бутил-N-метил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (427 мг, 1,66 ммоль, промежуточное соединение FY), 3-(6-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 923 мкмоль, Промежуточное соединение OZ), 4Å молекулярных сит (40 мг), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (129 мг, 185 мкмоль), CuI (35,2 мг, 184 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,50 г, 4,61 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 61% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 524,3 $(M+Na)^+$.

[003892] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-

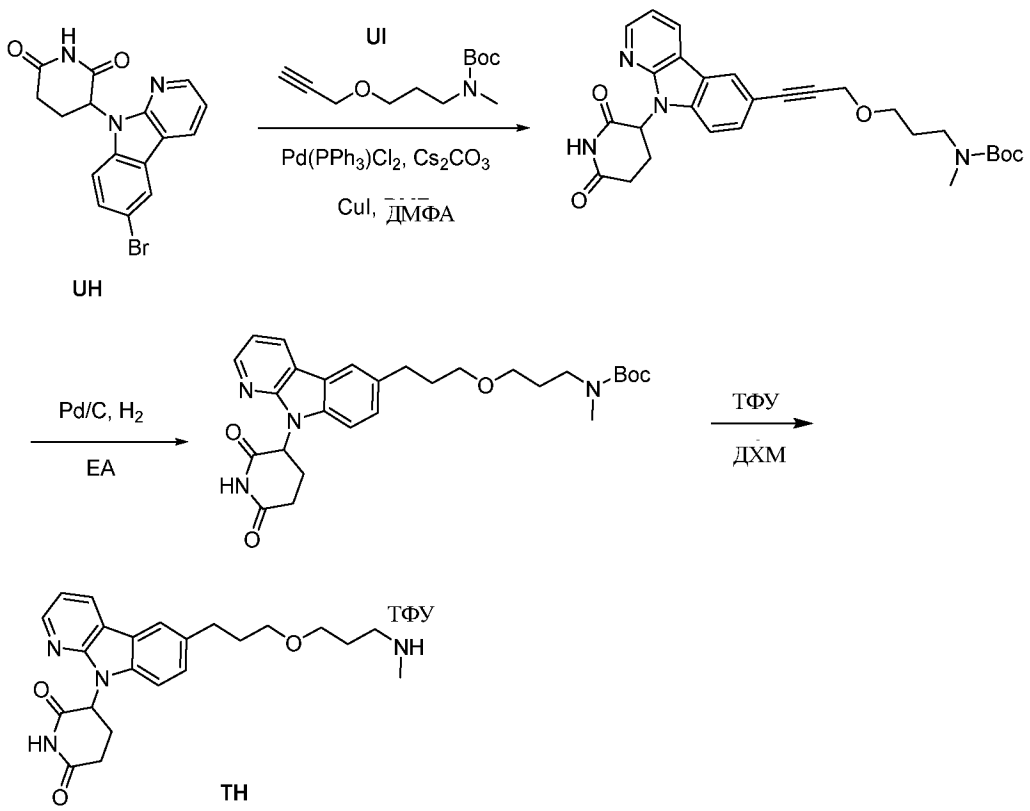
бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамат

[003893] К раствору трет-бутил-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-ксо-1,3-бензоксазол-6-l]проп-2-нокси]этоксиэтил]-N-метилкарбамат (280 мг, 558 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 53% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12 Гц, 1H), 3,5 - 3,48 (m, 4H), 3,42 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 4H), 2,81 - 2,80 (m, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 2H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 528,3 $(M+Na)^+$.

[003894] Стадия 3 - 3-[6-[3-[2-[2-(Метиламино)этокси]этокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003895] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]этокси]этил]-N-метилкарбамата (140 мг, 277 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11,9 мг, 39% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 406,2 $(M+H)^+$.

[003896] **3-[6-[3-[3-(Метиламино)пропокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TH)**



[003897] Стадия 1 - трет-бутил(3-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-6-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)пропил)(метил)карбамат

[003898] Смесь 3-(6-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,279 ммоль, промежуточное соединение UH), трет-бутилметил(3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил)карбамата (190 мг, 0,838 ммоль, промежуточное соединение UI), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30 мг, 0,0419 ммоль), CuI (4 мг, 0,0223 ммоль), Cs_2CO_3 (455 мг, 1,40 ммоль), 4Å МС (200 мг) и ДМФА (5 мл) нагревали до 80 °C при воздействии микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N_2. Затем смесь вливали в 1 н. HCl (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 x 20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1 до 5/1 до 2/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50 мг, 35% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 1,2 Гц, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 1,2 Гц,1H), 8,13 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6 Гц, J = 4,0 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 2 H), 5,90 (dd, J = 2,8 Гц, J = 6,0 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,63 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,34 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,02-2,91 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,50-2,47 (m, 1H), 1,88 (t, J = 6,8

Гц, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 505,2$.

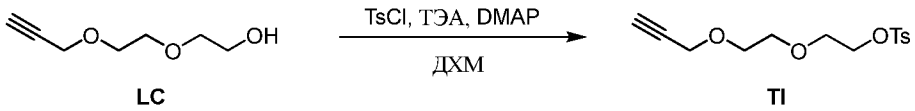
[003899] Стадия 2 - трет-бутил(3-(3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-6-ил)пропокси)пропил)(метил)карбамат

[003900] Смесь трет-бутил(3-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-6-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)пропил)(метил)карбамата (320 мг, 0,634 ммоль), Pd/C (320 мг) и ЭА (10 мл) перемешивали в течение в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали указанный в заголовке продукт (170 мг, 53 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (dd, J = 1,6 Гц, J = 4,8 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 1,2 Гц, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 5,94 (ушир. s, 1H), 3,45 (dd, J = 6,4 Гц, J = 11,6 Гц, 4H), 3,13 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,07-2,95 (m, 3H), 2,88-2,84 (m, 5H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M-BOC+H]^+ = 409,2$ и $[M-56+H] = 453,2$.

[003901] Стадия 3 - 3-[6-[3-[3-(Метиламино)пропокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион

[003902] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-6-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамата (85,0 мг, 167 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (381 мг, 3,34 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (87 мг, 95% выход, соль ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 409,3 $(M+H)^+$.

[003903] **2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение TI)**

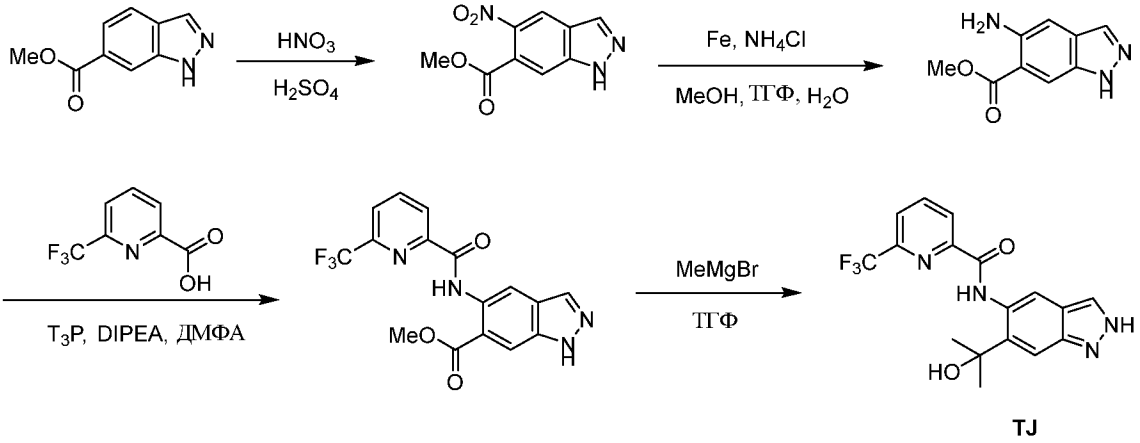


LC TI

[003904] К раствору 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанола (2,00 г, 13,8 ммоль, промежуточное соединение LC), ТЭА (4,21 г, 41,6 ммоль) и DMAP (170 мг, 1,39 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (5,29 г, 27,7 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь промывали 2,0 М водным раствором HCl (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,40 г, 82% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (m, J = 8,0 Гц, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 4H), 3,73 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (t, J = 2,4 Гц, 1H).

[003905] **N-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение TJ)**



TJ

[003906] Стадия 1 - Метил-5-нитро-1H-индазол-6-карбоксилат

[003907] К раствору метил-1H-индазол-6-карбоксилата (10,0 г, 56,7 ммоль) в H_2SO_4 (100 мл) добавляли раствор HNO_3 (12,1 г, 125 ммоль, 65% чистота) в H_2SO_4 (20 мл) при -10-0°C в течение 30 минут. Смесь перемешивали при -10-0°C в течение 1 часа. После завершения смесь медленно вливали в ледяную воду (1,0 л). Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали водой (2 X 200 мл). Затем осадок собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11,9 г, 94% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

[003908] Стадия 2 - Метил-5-амино-1H-индазол-6-карбоксилат

[003909] К раствору метил-5-нитро-1H-индазол-6-карбоксилата (10,9 г, 49,2 ммоль) в MeOH (100 мл) и ТГФ (60 мл) добавляли раствор NH_4Cl (26,3 г, 492 ммоль) в H_2O (100 мл) при 25 °C. Затем к смеси порциями добавляли Fe (13,7 г, 245 ммоль) при 70 °C и полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 часа. После завершения смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием ЭА (200 мл). Фильтрат концентрировали

под вакуумом. Остаток промывали водой (100 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,30 г, 77% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

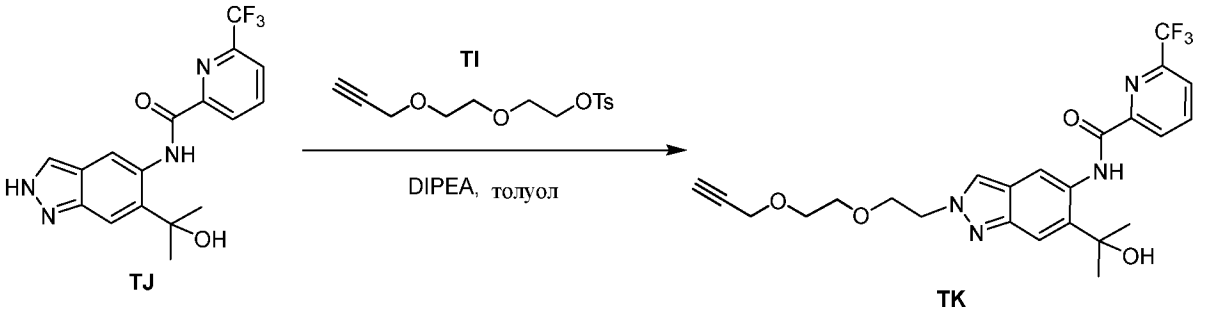
[003910] Стадия 3 - Метил-5-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1H-индазол-6-карбоксилат

[003911] К раствору метил-5-амино-1H-индазол-6-карбоксилата (7,20 г, 37,6 ммоль), 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (6,48 г, 33,9 ммоль, № CAS 131747-42-7) и DIPEA (7,35 г, 56,8 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли T_3P (47,9 г, 44,8 мл, 50 масс. %) медленно при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили холодной водой (0,1 мл). Смесь разбавляли водой (280 мл), и перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали водой (30 мл). Остаток на фильтре собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,3 г, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,39 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

[003912] Стадия 4 - N-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

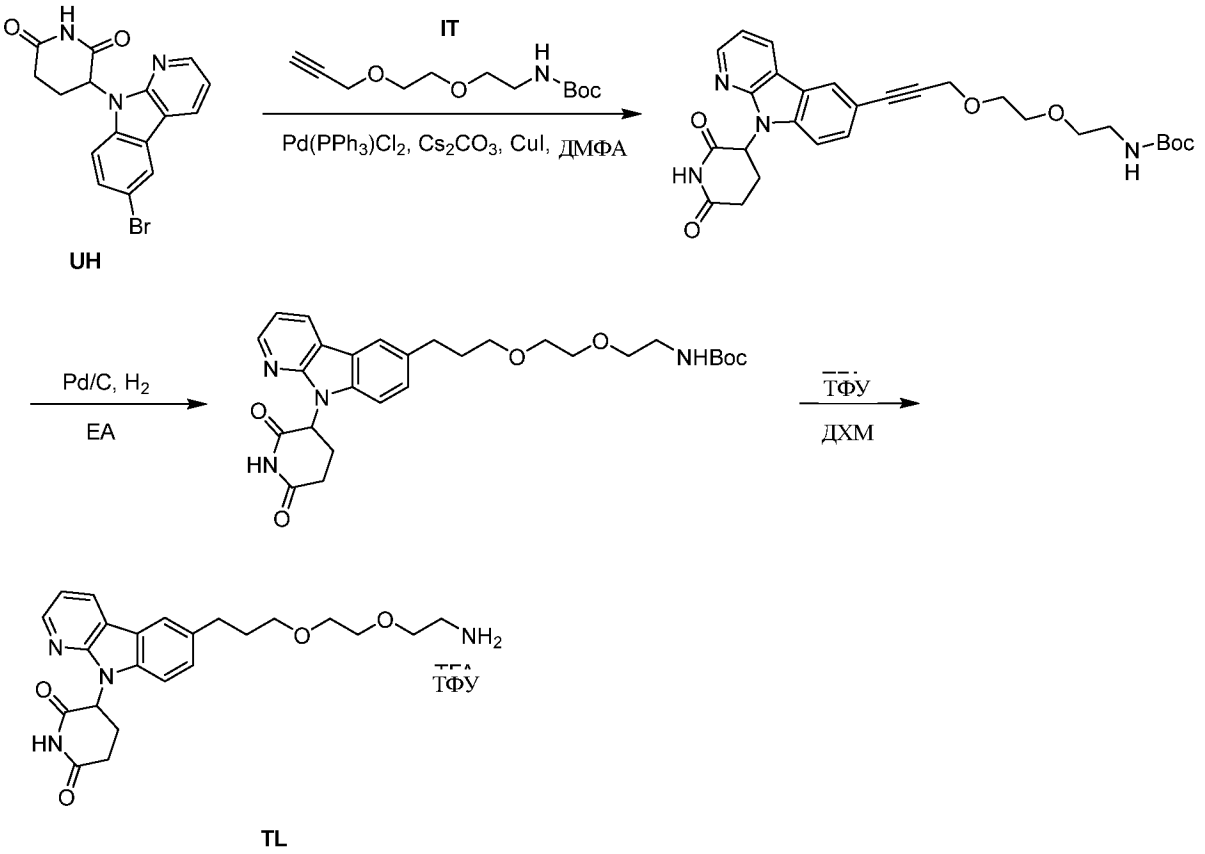
[003913] К раствору метил-5-[[6-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]-1H-индазол-6-карбоксилата (4,00 г, 10,9 ммоль) в ТГФ (40 мл) медленно добавляли раствор MeMgBr-Et_2O (3,0 M, 29,3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0 – 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл) медленно при 0 – 10 °C. Смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 40 мл). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 37% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,12 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 1,80 (s, 6H).

[003914] **N-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение TK)**



[003915] К раствору N-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (300 мг, 823 мкмоль, промежуточное соединение TJ) и DIPEA (532 мг, 4,12 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли раствор 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил-4-метилбензолсульфонатп (983 мг, 3,29 ммоль, промежуточное соединение TI) в толуоле (5 мл) при 110 °C в течение 1 часа. Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 35 часов. После завершения после охлаждали до 25°C, смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 32% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,26 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (m, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,57 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,16 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,97 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 4H), 2,47 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,79 (s, 6H).

[003916] **3-[6-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TL)**



[003917] Стадия 1 - трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-6-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

[003918] Смесь 3-(6-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг,1,68 ммоль, промежуточное соединение UH), трет-бутил-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамата (1,2 г, 5,03 ммоль, промежуточное соединение IT), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (179 мг, 0,252 ммоль), CuI (26 мг, 0,134 ммоль), Cs_2CO_3 (55 г, 16,8 ммоль), 4Å МС (1 г) и ДМФА (10 мл) нагревали до 80 °C при воздействии микроволновым излучением в течение 1,5 ч в атмосфере N_2. Затем смесь вливали в 1 н. HCl (400 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 10/1 до 5/1 до 2/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 29 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, J = 1,2 Гц, J = 4,8 Гц, 1H), 8,34 (dd, J = 1,2 Гц, J = 7,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 1,2 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 5,95 (ушир. s, 1H), 5,01 (ушир. s, 1 H), 4,47 (s, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,58 (t, J = 5,2 Гц,

2H), 3,33-3,34 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M -Boc+1]^+ = 421,3$.

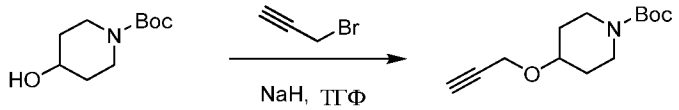
[003919] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(2-(3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-6-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

[003920] Смесь трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-6-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамата (250 мг, 0,481 ммоль), Pd/C (100 мг) и ЭА (15 мл) перемешивали в течение в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 60% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (dd, J = 1,2 Гц, J = 4,8 Гц, 1H), 8,31 (dd, J = 1,6 Гц, J = 7,6 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 1,6 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,92-5,88 (m, 1H), 5,04 (ушир. s, 1H), 3,64-3,50 (m, 8H), 3,33 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,08-2,85 (m, 5H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M – Boc +1]^+ = 425,2$.

[003921] Стадия 3 - 3-[6-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион

[003922] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-6-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (54,0 мг, 102 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (352 мг, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (55,0 мг, 95% выход, соль ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 425,3 $(M+H)^+$.

[003923] **Стадия 1 - Трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение ТМ)**

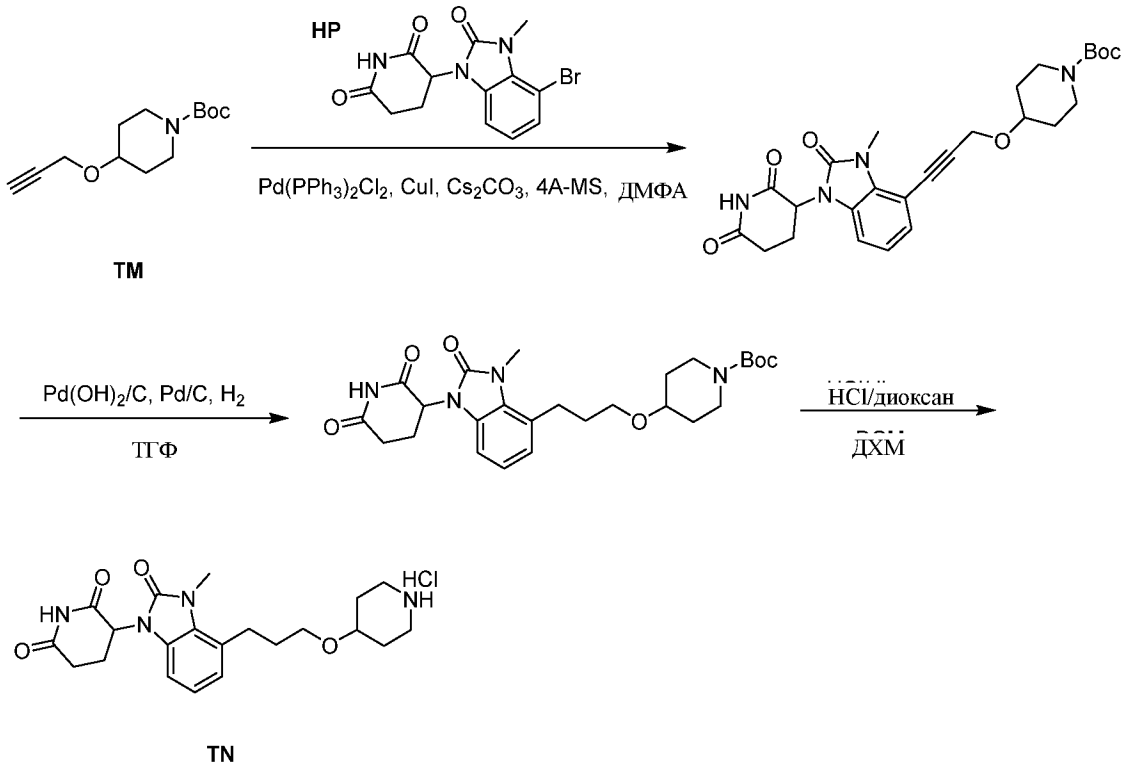


ТМ

[003924] К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 9,94 ммоль, № CAS 109384-19-2) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждали до 0 °C, и затем добавляли NaH (477 мг, 11,9 ммоль, 60% дисперсия в масле). Реакционную смесь перемешивали при 0

°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,18 г, 9,94 ммоль, 856 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1 мл), затем разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,38 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,22 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,73 - 3,70 (m, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 2,43 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[003925] **3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TN)**



[003926] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилат

[003927] Суспензию 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (318 мг, 1,33 ммоль, промежуточное соединение TM),

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 мг, 177 мкмоль), CuI (33,8 мг, 177 мкмоль), 4Å молекулярных сит (400 мг) и Cs_2CO_3 (1,16 г, 3,55 ммоль) в ДМФА (5 мл) дегазировали под вакуумом и продували с помощью N_2 несколько раз и затем нагревали до 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ДМФА. Остаток разбавляли ЭА (50 мл) и водой (20 мл). После этого отделяли органический слой и промывали солевым раствором (5 мл X 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (222 мг, 48% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,13 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 6H), 3,09 - 3,03(m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 441,2 $(M+H-56)^+$.

[003928] Стадия 2 - Трет-бутил4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилат

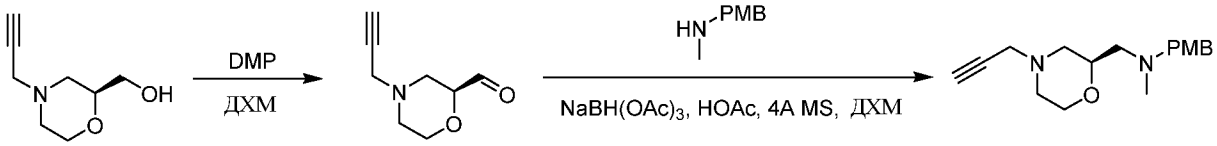
[003929] К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилата (370 мг, 745 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (0,1 г, 10 масс. %). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,06 - 3,04(m, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 523,1 $(M+Na)^+$.

[003930] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003931] К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 199 мкмоль) в ДХМ

(4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (87,0 мг, 100% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 401,1 $(M+H)^+$.

[003932] **1-(4-Метоксифенил)-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамин (Промежуточное соединение TO)**



TO

[003933] Стадия 1 - (2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-карбальдегид

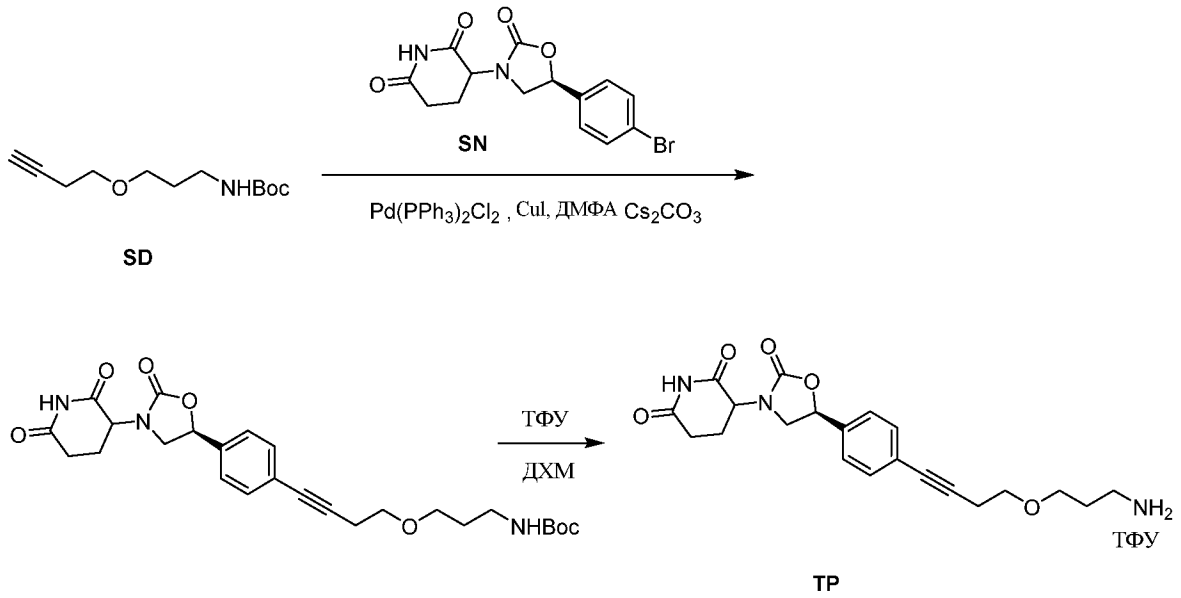
[003934] К раствору [(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метанола (5,00 г, 32,2 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения RV) в ДХМ (250 мл) добавляли DMP (17,0 г, 40,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaS_2O_3 (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), затем промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,80 г, 56% выход) в виде масла желтого цвета.

[003935] Стадия 2 -1-(4-Метоксифенил)-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамин

[003936] К раствору (2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-карбальдегида (2,80 г, 18,2 ммоль) и 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамина (2,76 г, 18,2 ммоль, № CAS 702-24-9) в ДХМ (50 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,65 г, 21,9 ммоль), 4Å молекулярные сита (1 г) и HOAc (1,10 г, 18,2 ммоль, 1,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 25% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,56 -

3,44 (m, 2H), 3,31 (t, *J* = 2,4 Гц, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,27 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 - 2,03 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 289,2 $(M+H)^+$.

[003937] **3-[(5S)-5-[4-[4-(3-аминопропокси)бут-1-инил]фенил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TP)**



[003938] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[4-[4-[(5S)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]бут-3- иокси]пропил]карбамат

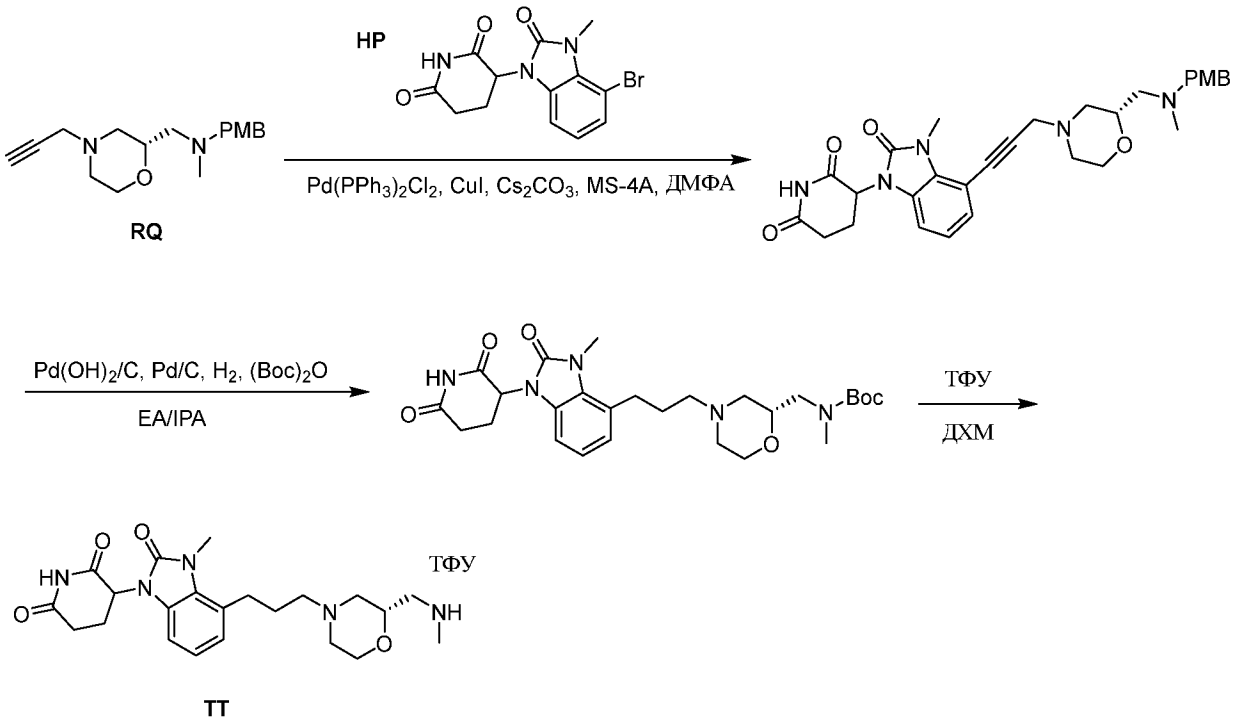
[003939] К раствору трет-бутил-N-(3-бут-3-иоксипропил)карбамата (250 мг, 1,10 ммоль, промежуточное соединение SD) и 3-[(5S)-5-(4-бромфенил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-диона (323 мг, 916 мкмоль, промежуточное соединение SN) в ДМФА (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64,3 мг, 91,6 мкмоль), CuI (17,4 мг, 91,6 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,19 г, 3,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 54% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 4H), 6,79 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,72 - 5,59 (m, 1H), 4,78 - 4,61 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,25 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,99 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 2H),

2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,58(m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 522,3 (M +Na)$^+$.

[003940] Стадия 2 - 3-[(5S)-5-[4-[4-(3-аминопропокси)бут-1-инил]фенил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[003941] К раствору трет-бутил-N-[3-[4-[4-[(5S)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-оксазолидин-5-ил]фенил]бут-3-инокси]пропил]карбамата (100 мг, 200 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения остаток концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 97% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 400,2 (M + H)$^+$.

[003942] **3-[3-Метил-4-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TT)**



[003943] Стадия 1 - 3-[4-[3-[(2S)-2-[[(4-Метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003944] К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмоль, промежуточное соединение HP) и 1-(4-метоксифенил)-N-метил-N-

[[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамина (383 мг, 1,33 ммоль, промежуточное соединение RQ) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,44 ммоль), CuI (50,7 мг, 266 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (187 мг, 266 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат промывали водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 40 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (285 мг, 58% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 3H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 2H), 5,41 (d, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,64 (s, 4H), 3,56 - 3,51 (m, 5H), 2,39 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 2H).

[003945] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

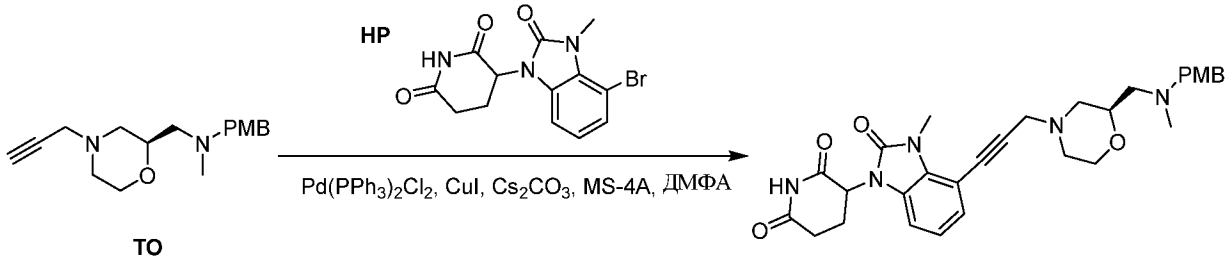
[003946] К смеси 3-[4-[3-[(2S)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (285 мг, 522 мкмоль) в ЭА (20 мл) и IPA (10 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 10 масс. %), $Pd(OH)_2$/C (50,0 мг, 10 масс. %) и $(Boc)_2O$ (171 мг, 783 мкмоль). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 45% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 530,4$(M+H)^+$.

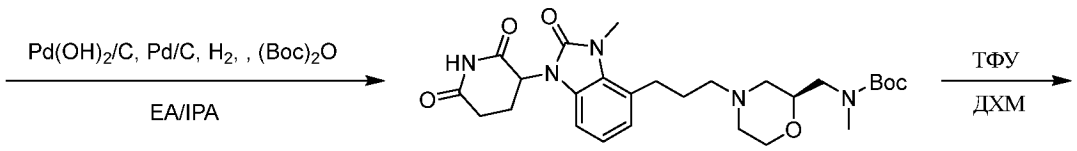
[003947] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

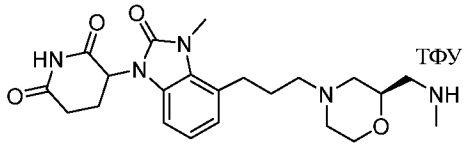
[003948] К смеси трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (130 мг, 245

мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (83,9 мг, 736 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (133 мг, 100% выход, соль ТФУ) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 430,4 $(M+H)^+$.

[003949] **3-[3-Метил-4-[3-[(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TU)**







TU

[003950] Стадия 1 - 3-[4-[3-[(2R)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003951] К раствору 1-(4-метоксифенил)-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]метанамина (450 мг, 1,56 ммоль, промежуточное соединение TO) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (352 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,36 г, 4,16 ммоль), CuI (39,6 мг, 208 мкмоль), 4Å молекулярные сита (50 мг) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (146,03 мг, 208,1 мкмоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения

реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой 30 мл, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (355 мг, 63% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 4H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,02 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 5,40 (dd, J = 5,2 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,91 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 4H), 2,37 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,30 - 2,25 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m , 1H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 546,3 $(M+H)^+$.

[003952] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

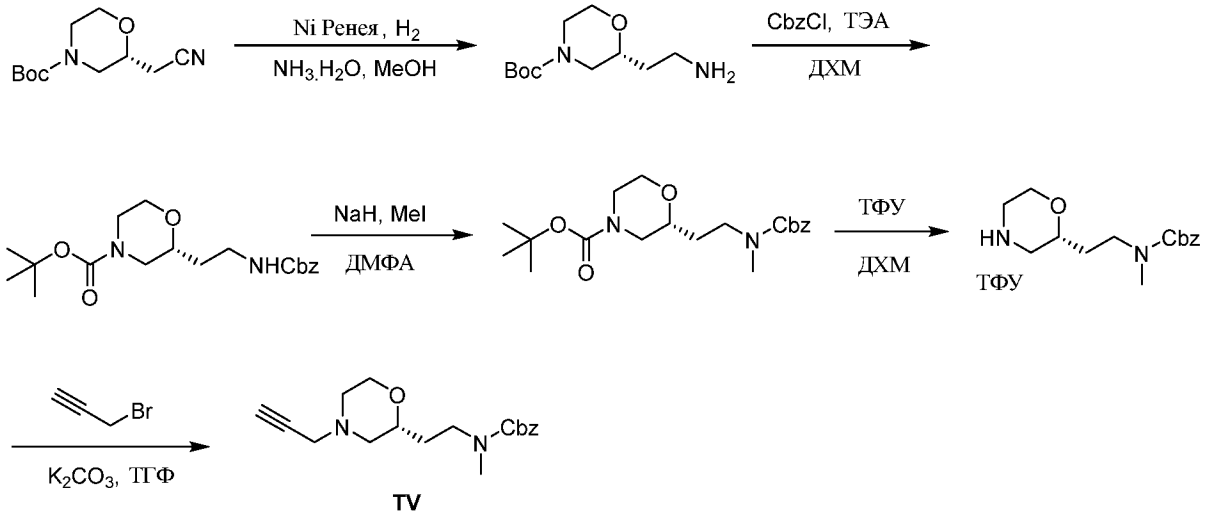
[003953] К раствору 3-[4-[3-[(2R)-2-[[(4-метоксифенил)метилметил-амино]метил]морфолин-4-ил]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (355 мг, 651 мкмоль) в ЭА (20 мл) и IPA (10 мл) добавляли Pd/C (180 мг, 20 масс. %), $Pd(OH)_2$/C (dry) (180 мг, 10 масс. %) и $(Boc)_2O$ (213 мг, 976 мкмоль, 224 мкл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (225 мг, 65% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,22 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,17 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 3H), 2,80 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 2,73 - 2,58 (m, 4H), 2,42 - 2,31 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 3H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 530,3 $(M+H)^+$.

[003954] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003955] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (120 мг, 227

мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (95,0 мг, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 430,3 $(M+H)^+$.

[003956] **Бензил-N-метил-N-[2-[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]этил]карбамат (Промежуточное соединение TV)**



[003957] Стадия 1 - Трет-бутил-(2R)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-карбоксилат

[003958] Смесь трет-бутил-(2R)-2-(цианометил)морфолин-4-карбоксилата (3,86 г, 17,0 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения RN) и никеля Ренея (3,00 г, 35,0 ммоль) в MeOH (120 мл) и $NH_3 \cdot H_2O$ (12 мл) перемешивали при 25 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (45 psi). После завершения смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,90 г, 99% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,87 - 3,84 (m, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

[003959] Стадия 2 - Трет-бутил-(2R)-2-[2-(бензилоксикарбониламино)этил]морфолин-4-карбоксилат

[003960] К раствору трет-бутил-(2R)-2-(2-аминоэтил) морфолин-4-карбоксилата (3,90 г, 16,9 ммоль) и ТЭА (3,55 г, 35,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли CbzCl (3,03 г, 17,7 ммоль)

при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 - 10 °C в течение 1 часа. После завершения смесь промывали водой (20 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ЭА (50 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,00 г, 97% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,33 (m, 5H), 5,18- 5,16 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,12 - 3,83 (m, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,62 - 2,61 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

[003961] Стадия 3 - Трет-бутил-(2R)-2-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил]морфолин-4-карбоксилат

[003962] К раствору трет-бутил-(2R)-2-[2-(бензилоксикарбониламино)этил]морфолин-4-карбоксилата (6,00 г, 16,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли NaH (1,32 г, 33,0 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Затем к реакционной смеси добавляли MeI (7,01 г, 49,3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 – 25 °C в течение еще 3 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,20 г, 83% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,31 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 3H), 3,43 - 3,40 (m, 4H), 2,99 - 2,83 (m, 4H), 2,69 - 2,52 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

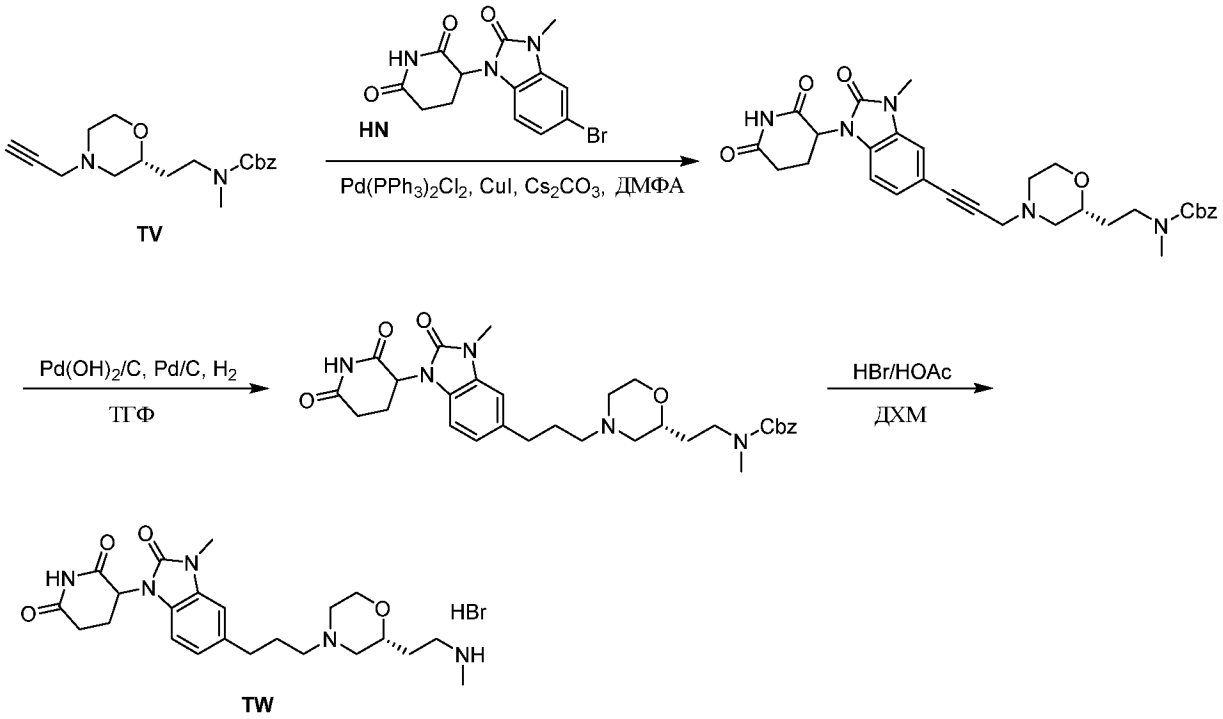
[003963] Стадия 4 - Бензил-N-метил-N-[2-[(2R)-морфолин-2-ил]этил]карбамат

[003964] К раствору трет-бутил-(2R)-2-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил]морфолин-4-карбоксилата (5,20 г, 13,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (10 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,30 г, 98% выход, соль ТФУ) в виде смолы светло-желтого цвета.

[003965] Стадия 5 - Бензил-N-метил-N-[2-[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]этил]карбамат

[003966] К смеси бензил-N-метил-N-[2-[(2R)-морфолин-2-ил]этил]карбамата (5,30 г, 13,5 ммоль, соль ТФУ) и K_2CO_3 (7,59 г, 54,9 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,63 г, 13,7 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали с использованием ЭА (20 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,90 г, 67 % выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,31 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,87 (t, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,70 - 3,46 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 3,28 (d, *J* = 10,8 Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,27 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 2H).

[003967] **3-[3-Метил-5-[3-[(2R)-2-[2-(метиламино)этил]морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TW)**



[003968] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2 -инил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамат

[003969] Смесь бензил-N-метил-N-[2-[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]этил]карбамата (1,93 г, 6,11 ммоль, промежуточное соединение TV), 3-(5-бром-3-метил-

2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,38 г, 4,08 ммоль, промежуточное соединение HN), CuI (165 мг, 866 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (580 мг, 826 мкмоль), Cs_2CO_3 (6,65 г, 20,4 ммоль) и 4Å молекулярных сит (1,00 г) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь охлаждали до 25 °C. Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием ЭА (20 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 64% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 6H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 5,41 - 5,36 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,42 - 3,38 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,86 - 2,82 (m, 4H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 1H), 2,52 - 2,52 (m, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,61 - 1,57 (m, 2H).

[003970] Стадия 2 - Бензил-N-[2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил] морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамат

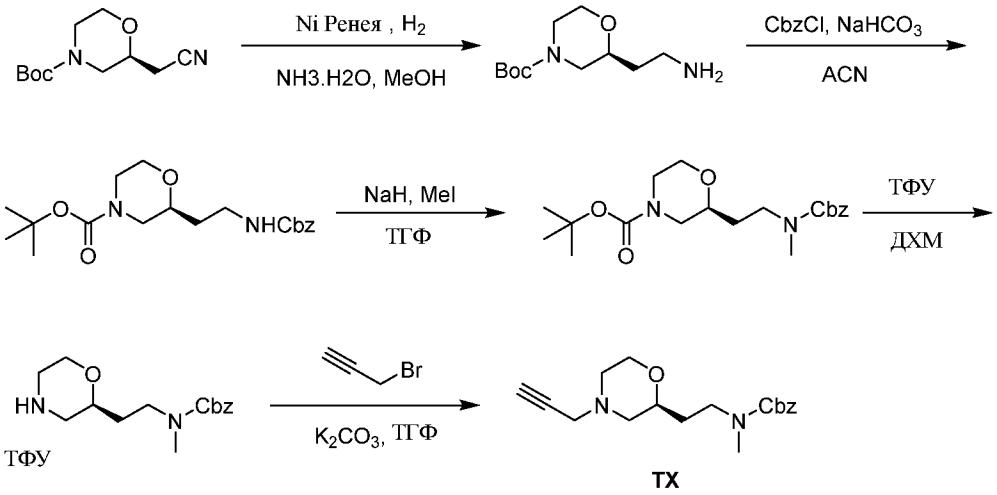
[003971] Смесь бензил-N-[2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамата (1,50 г, 2,61 ммоль), Pd/C (400 мг, 10 масс. %), и $Pd(OH)_2$/C (400 мг, 10 масс. %) в ТГФ (60 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали с использованием ЭА (10 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (960 мг, 58% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 5H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 - 2,68 (m, 7H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 2H).

[003972] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[3-[(2R)-2-[2-(метиламино)этил]морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003973] К раствору бензил-N-[2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамата (950 мг, 1,52

ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор бромида водорода (2,30 мл, 13,9 ммоль, 33% раствор) в НОАс при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом при 20°С. Остаток разбавляли водой и лиофилизировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (790 мг, 98% выход, соль HBr) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 444,3 $(M+H)^+$.

[003974] **Бензил-N-метил-N-[2-[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]этил]карбамат (Промежуточное соединение TX)**



ТФУ

TX

[003975] Стадия 1 - Трет-бутил-(2S)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-карбоксилат

[003976] К раствору трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)морфолин-4-карбоксилата (4,00 г, 17,6 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения RL) в MeOH (20 мл) добавляли $NH_3.H_2O$ (2,08 г, 19,5 ммоль, 2,29 мл, 33% раствор) и никель Ренея (1,51 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием MeOH. Затем фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 98% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,84 - 3,60 (m, 4H), 3,43 - 3,33 (m, 4H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,51 - 1,25 (m, 11H).

[003977] Стадия 2 - Трет-бутил-(2S)-2-[2-(бензилоксикарбониламино)этил]морфолин-4-карбоксилат

[003978] К раствору трет-бутил-(2S)-2-(2-аминоэтил)морфолин-4-карбоксилата (3,50 г,

15,2 ммоль) и ТЭА (3,08 г, 30,3 ммоль, 4,23 мл) в ДХМ (40 мл) добавляли CbzCl (2,85 г, 16,7 ммоль, 2,38 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 40 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,50 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,25 - 5,06 (m, 2H), 4,01 - 3,69 (m, 3H), 3,57 - 3,34 (m, 3H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,10 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[003979] Стадия 3 - Трет-бутил-(2S)-2-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил]морфолин-4-карбоксилат

[003980] К раствору трет-бутил-(2S)-2-[2-(бензилоксикарбониламино)этил]морфолин-4-карбоксилата (2,00 г, 5,49 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (439 мг, 10,9 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут, и к смеси добавляли затем MeI (1,95 г, 13,7 ммоль, 854 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 40 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 62% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,02 - 3,72 (m, 3H), 3,56 - 3,27 (m, 4H), 3,00 - 2,81 (m, 4H), 2,71 - 2,50 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[003981] Стадия 4 - Бензил-N-метил-N-[2-[(2S)-морфолин-2-ил]этил]карбамат

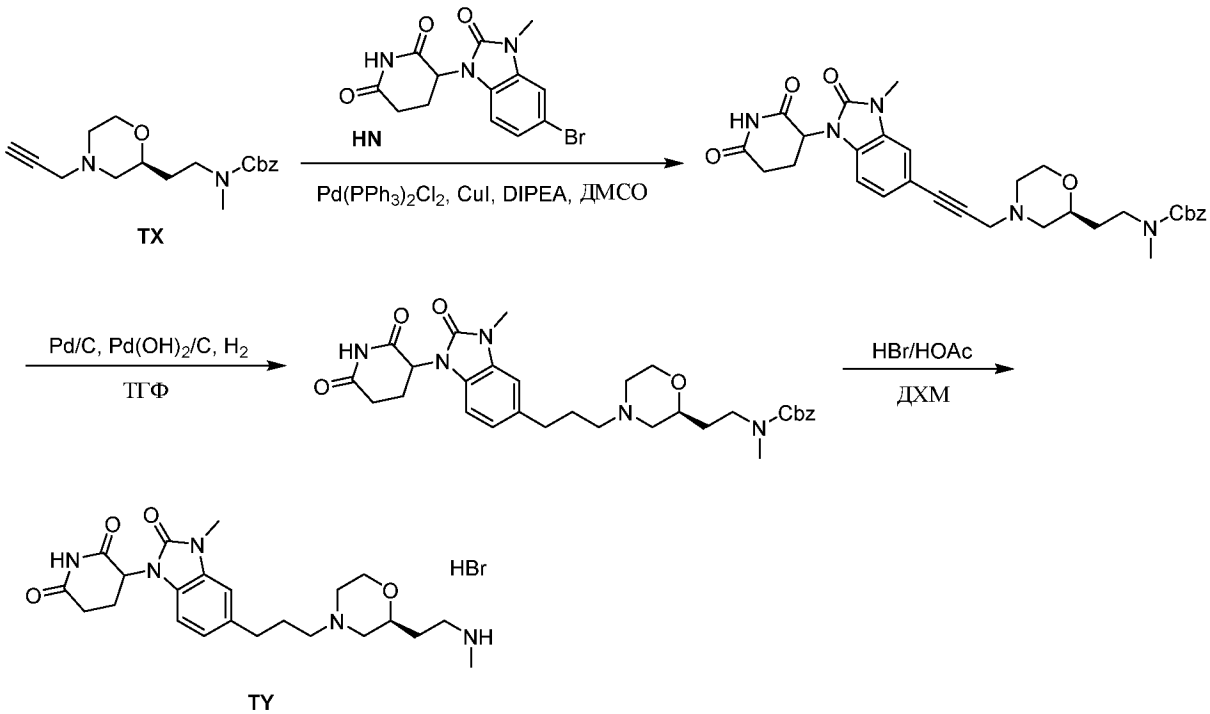
[003982] К раствору трет-бутил-(2S)-2-[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]этил]морфолин-4-карбоксилата (1,20 г, 3,17 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,5 ммоль, 3,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 96% выход, ТФУ) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 279,1$(M+H)^+$.

[003983] Стадия 5 - Бензил-N-метил-N-[2-[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-

ил]этил]карбамат

[003984] К раствору бензил-N-метил-N-[2-[(2S)-морфолин-2-ил]этил]карбамата (1,30 г, 3,31 ммоль, ТФУ) и 3-бромпроп-1-ина (394 мг, 3,31 ммоль, 285 мкл) в ТГФ (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,37 г, 9,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 85% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,87 (t, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,70 - 3,47 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,28 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,79 - 2,62 (m, 2H), 2,39 (t, *J* = 10,8 Гц, 1H), 2,30 - 2,23 (s, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H).

[003985] **3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-[2-(метиламино)этил]морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение TY)**



[003986] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамат

[003987] К раствору бензил-N-метил-N-[2-[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]этил]карбамата (350 мг, 1,11 ммоль, промежуточное соединение TX) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (249 мг, 737 мкмоль, промежуточное соединение HN) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (476 мг, 3,69 ммоль, 642 мкл), CuI (14,0 мг, 73,7 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (51,7 мг, 73,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 28% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 7,24 - 7,09 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,72 - 3,39 (m, 6H), 3,35 (s, 6H), 2,92 - 2,80 (m, 5H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,74 - 1,55 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 574,3 $(M+H)^+$.

[003988] Стадия 2 - Бензил-N-[2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил] морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамат

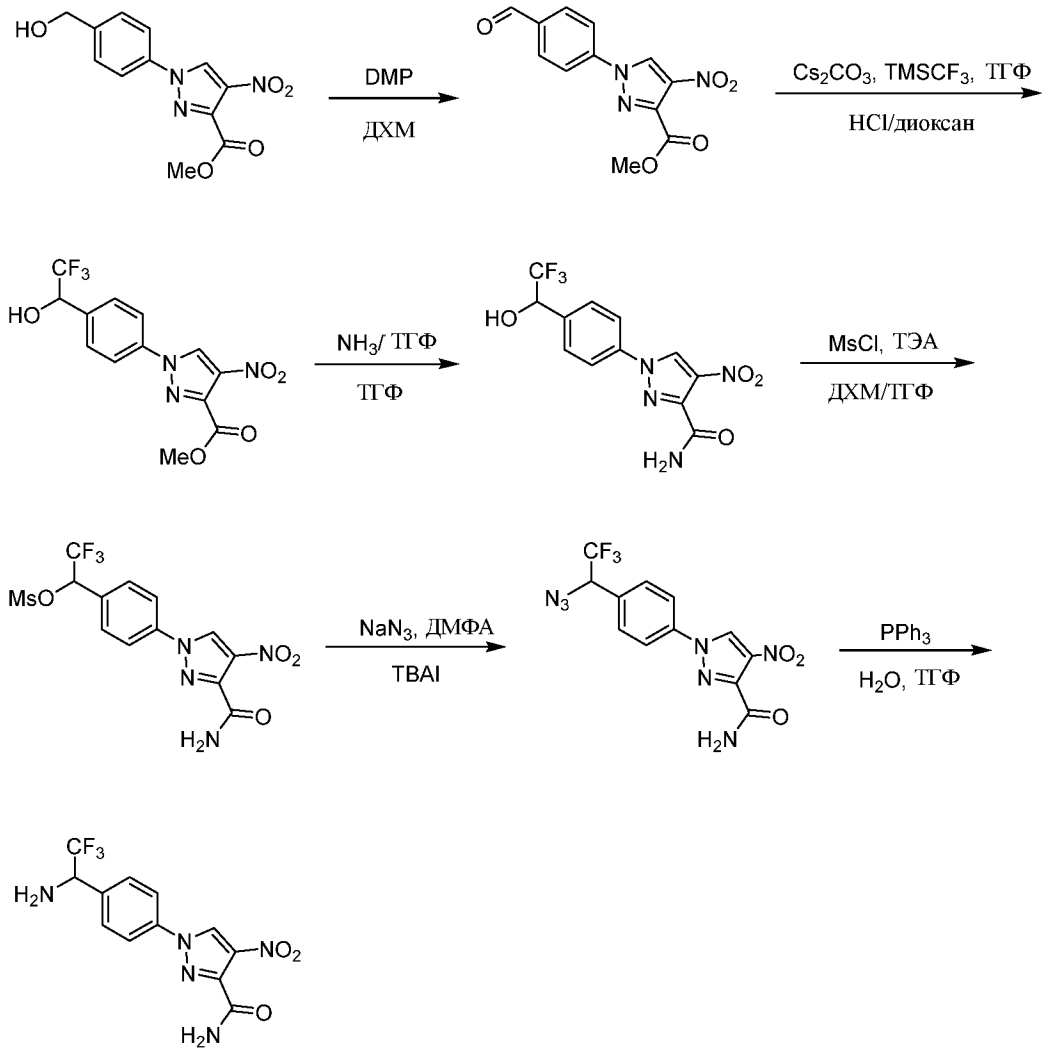
[003989] К раствору бензил-N-[2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамата (100 мг, 174 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2$/C (2 мг, 10 масс. %) и Pd/C (2 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 79% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 578,3 $(M+H)^+$.

[003990] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-[2-(метиламино)этил]морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион

[003991] К раствору бензил-N-[2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамата (80,0 мг, 138 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HBr/CH_3COOH (8,66 мкмоль, 1 мл, 35% раствор). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (70,0 мг, 96% выход, HBr) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 444,3$(M+H)^+$.

[003992] **1-[4-(1-Амино-2,2,2-трифтор-этил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-carboxcamid (Промежуточное соединение TZ)**



TZ

[003993] Стадия 1 - Метил-1-(4-формилфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилат

[003994] К раствору метил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (5,00 г, 18,0 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения GB) в ДХМ (100 мл) добавляли DMP (9,18 г, 21,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (100 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл), перемешивали и

подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с использованием ПЭ/ДХМ =2:1 (50 мл), фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,30 г, 87% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

[003995] Стадия 2 - Метил-4-нитро-1-[4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]пиразол-3-карбоксилат

[003996] К раствору метил-1-(4-формилфенил)-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (4,30 г, 15,6 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли $TMSCF_3$ (4,44 г, 31,3 ммоль) и Cs_2CO_3 (10,2 г, 31,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Затем смесь HCl/диоксан (30 мл) добавляли и смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 часов. После завершения смесь гасили водой, подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 70 мл). Органический слой промывали водой, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 22% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,37 - 5,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

[003997] Стадия 3 - 4-Нитро-1-[4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]пиразол-3-карбоксамид

[003998] К раствору метил-4-нитро-1-[4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]пиразол-3-карбоксилата (1,20 г, 3,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NH_3•H_2O (9,75 г, 69,5 ммоль, 25% раствор). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 10 часов. После завершения смесь разбавляли водой (40 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 40 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (720 мг, 63% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 9,65 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,00 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H).

[003999] Стадия 4 -[1-[4-(3-Карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]-2,2,2-трифтор-

этил]метансульфонат

[004000] К раствору 4-нитро-1-[4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил]пиразол-3-карбоксамида (720 мг, 2,18 ммоль) и ТЭА (662 мг, 6,54 ммоль) в смешанном растворителе ДХМ (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли MsCl (500 мг, 4,36 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. После завершения смесь гасили водой (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (850 мг, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 6,70 - 6,60 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).

[004001] Стадия 5 - 1-[4-(1-азидо-2,2,2-трифтор-этил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

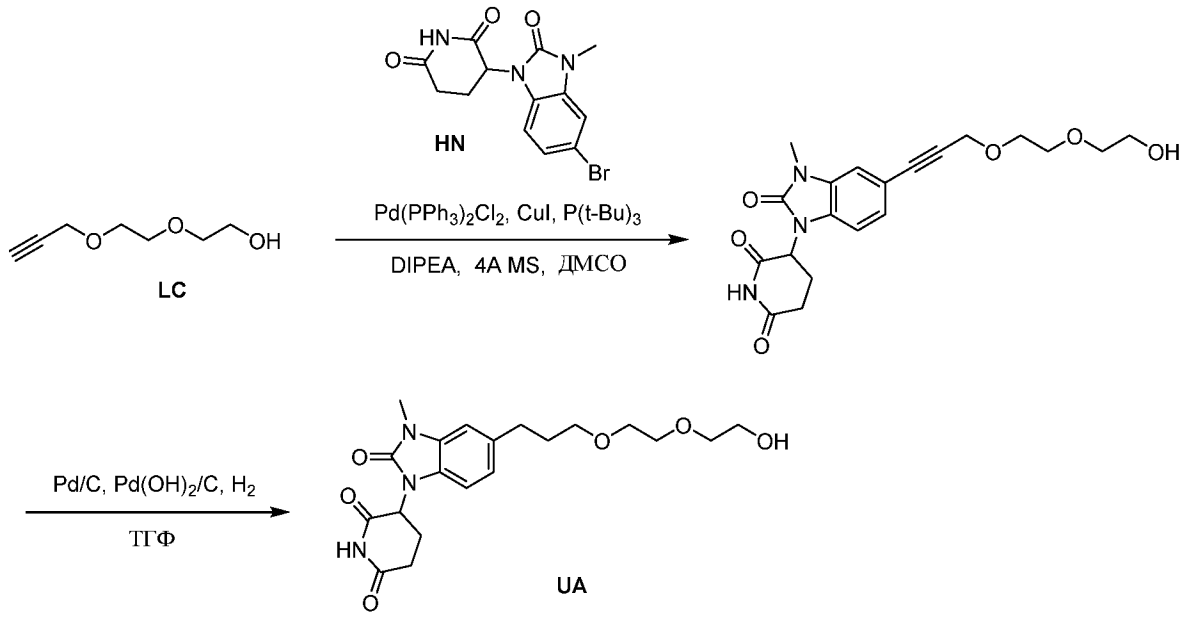
[004002] К раствору [1-[4-(3-карбамоил-4-нитро-пиразол-1-ил)фенил]-2,2,2-трифтор-этил]метансульфоната (500 мг, 1,22 ммоль) и TBAI (45,2 мг, 122 мкмоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN_3 (159 мг, 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа и затем нагревали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 30% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 356,1 $(M+H)^+$.

[004003] Стадия 6 - 1-[4-(1-Амино-2,2,2-трифтор-этил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

[004004] К раствору 1-[4-(1-азидо-2,2,2-трифтор-этил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (130 мг, 366 мкмоль) в смешанном растворителе H_2O (0,2 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли PPh_3 (192 мг, 732 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов, затем смесь нагревали при 80 °C в течение 10 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг,

72% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 330,1 $(M+H)^+$.

[004005] **3-[5-[3-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион (Промежуточное соединение UA)**



[004006] Стадия 1 - 3-[5-[3-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

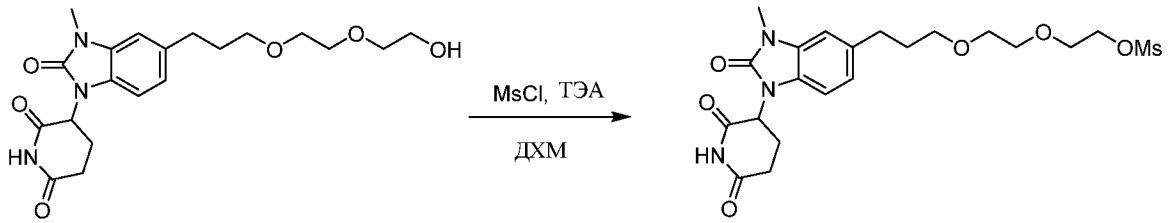
[004007] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HN) и 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанола (639 мг, 4,44 ммоль, промежуточное соединение LC) в ДМСО (15 мл) добавляли CuI (56,3 мг, 295 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмоль), DIPEA (955 мг, 7,39 ммоль), 4Å молекулярные сита (0,5 г) и $P(t\text{-}Bu)_3$ (2,30 г, 1,48 ммоль, 13 масс. %). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (30 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (590 мг, 99% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,33 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,20 -

7,09 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 2H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 3,46 - 3,42 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 402,1 $(M+H)^+$.

[004008] Стадия 2 - 3-[5-[3-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион

[004009] К раствору 3-[5-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (650 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (570 мг, 86% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 10H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,76 - 2,57 (m, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 406,2 $(M+H)^+$.

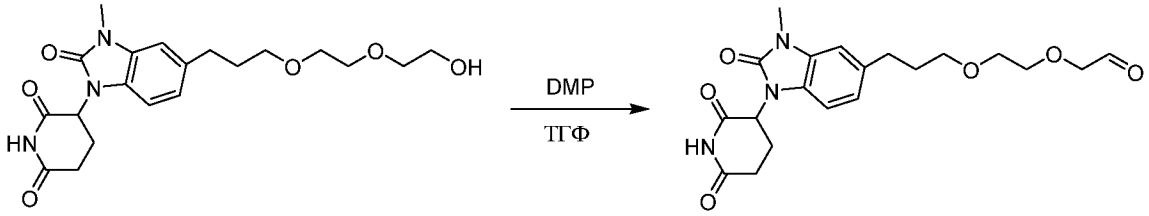
[004010] **2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение UB)**



UA UB

[004011] К раствору 3-[5-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 246 мкмоль) и ТЭА (74,8 мг, 739 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли MsCl (42,3 мг, 369 мкмоль) при 0 °C, смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (15 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 92% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 484,1 $(M+H)^+$.

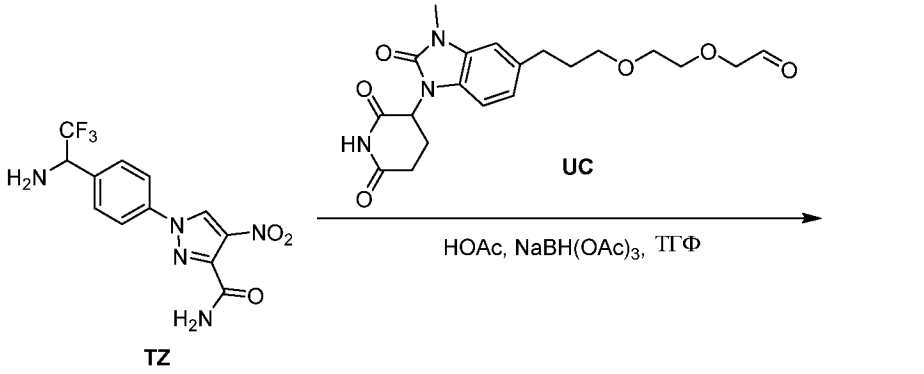
[004012] **2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]ацетальдегид (Промежуточное соединение UC)**

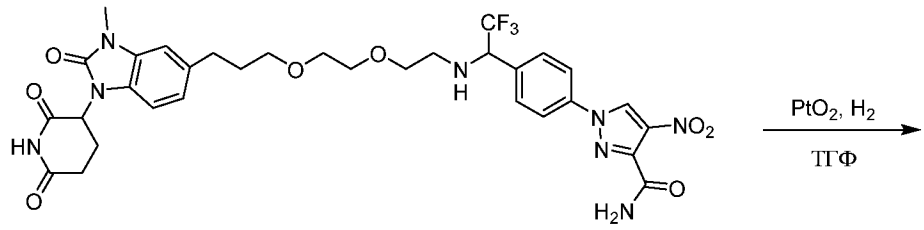


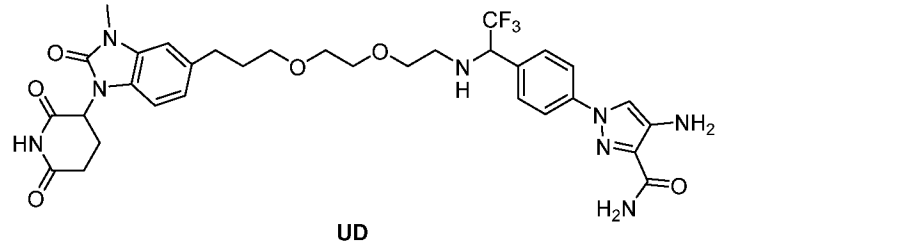
UB UC

[004013] К раствору 3-[5-[3-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (270 мг, 666 мкмоль, промежуточное соединение UA) в ТГФ (10 мл) добавляли DMP (339 мг, 799 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (6 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (6 мл) при 25°C, перемешивали в течение 30 минут. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 56% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,10 - 6,92 (m, 2H), 6,85 - 6,72 (s, 1H), 5,41 - 5,38 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,60 - 3,35 (m, 6H), 3,34 - 3,25 (m, 3H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 404,2 $(M+H)^+$.

[004014] **4-Амино-1-[4-[1-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этиламино]-2,2,2-трифтор-этил]фенил]пиразол-3-карбоксамид (Промежуточное соединение UD)**







[004015] Стадия 1 - 1-[4-[1-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этиламино]-2,2,2-трифтор-этил]фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамид

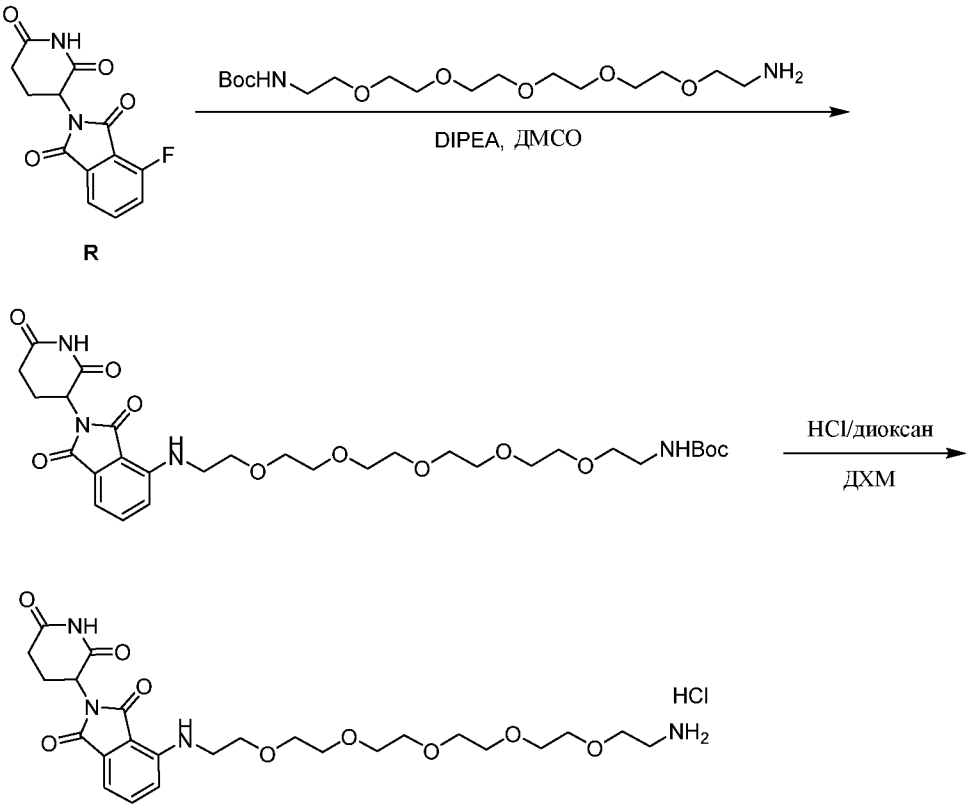
[004016] К раствору 2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]ацетальдегида (98,0 мг, 243 мкмоль, промежуточное соединение UC) и 1-[4-(1-амино-2,2,2-трифтор-этил)фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (80,0 мг, 243 мкмоль, промежуточное соединение TZ) в ТГФ (3 мл) добавляли HOAc (14,6 мг, 243 мкмоль). Значение pH смеси доводили до 5-6 и к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (103 мг, 486 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25,0 мг, 14% выход) в виде твердого вещества белого

цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,32 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 6H), 3,37 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 4H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 717,0 (M+H)$^+$.

[004017] Стадия 9 - 4-Амино-1-[4-[1-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этиламино]-2,2,2-трифтор-этил]фенил]пиразол-3-карбоксамид

[004018] К раствору 1-[4-[1-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этиламино]-2,2,2-трифтор-этил]фенил]-4-нитро-пиразол-3-карбоксамида (22,0 мг, 29,2 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли PtO_2 (6,62 мг, 29,2 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 мг, 100% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 687,3 (M+H)$^+$

[004019] **4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение UE)**



[004020] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

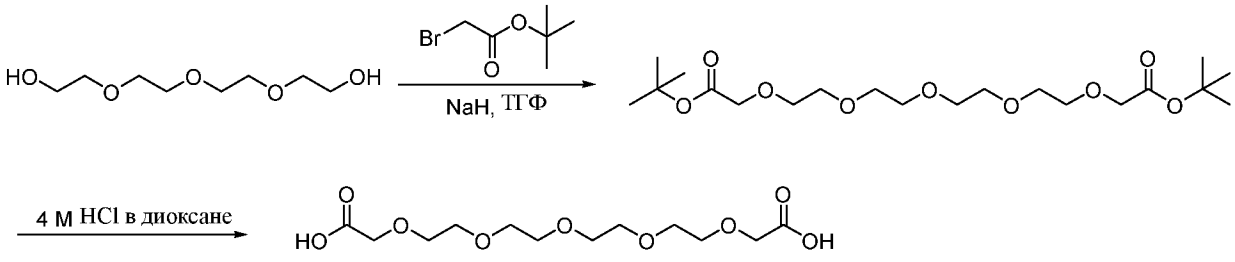
[004021] Раствор 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (550 мг, 1,99 ммоль, промежуточное соединение R), трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (500 мг, 1,31 ммоль, № CAS 189209-27-6) и DIPEA (1,36 г, 10,5 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при 120-130 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (150 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали неочищенный продукт (800 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (фаза A: 0,1% FA вода, B: CH_3CN, 53% CH_3CN) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, 58% выход) в виде смолы желтого цвета. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,2 Гц, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 18H), 3,55-3,54 (m, 4H), 3,32-3,31 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 659,3 (M+Na), 537,3 (M-Boc+1)$^+$.

[004022] Стадия 2 - 4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[004023] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (490 мг, 770 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4,0 М смесь HCl/диоксан (5 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (530 мг, колич. выход неочищенного продукта, HCl) в виде смолы желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 537,3 (M+H)$^+$.

[004024] **3,6,9,12,15-пентаоксагептадекандиовая кислота (Промежуточное соединение UF)**



UF

[004025] Стадия 1 -ди-трет-бутил-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекандиоат

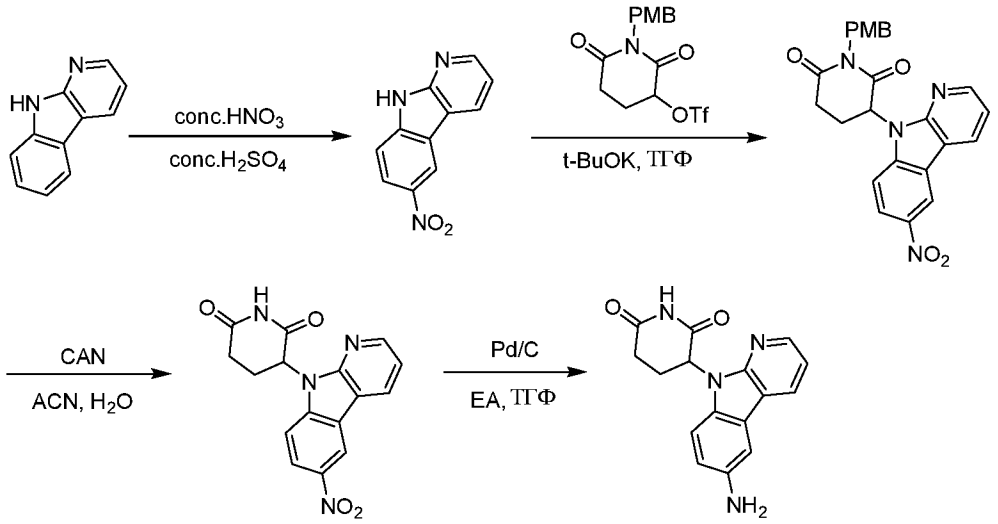
[004026] К раствору NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 4,54 г, 113,4 ммоль) в ТГФ (200 мл) по частям добавляли 2,2'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))диэтанол (10 г, 51,5 ммоль, № CAS 112-60-7) при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем добавляли трет-бутил-2-бромацетат (22 г, 113,4 ммоль). После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили путем добавления воды, затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с

помощью флэш-хроматографии, элюирование с использованием ПЭ/ЭА=4/1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,5 г, 25,2%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 423,1$.

[004027] Стадия 2 - 3,6,9,12,15-пентаоксагептадекандиовая кислота

[004028] К раствору ди-трет-бутил-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекандиоата (5,5 г, 13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,5 г, 87% выход). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 311,0$.

[004029] **3-(6-Амино-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение UG)**



UG

[004030] **Стадия 1 - 6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол**

[004031] К смеси 68%-70% азотной кислоты в H_2O (20 мл) и дымящей азотной кислоты (20 мл) порциями добавляли 9H-пиридо[2,3-b]индол (2,5 г, 14,88 ммоль) при комнатной температуре и температуру поддерживали ниже 30 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Затем смесь отстаивали в течение ночи при 0 °C. Образовалось большое количество твердого вещества. Полученное твердое вещество отфильтровывали и перемешивали с использованием разбавленного раствора гидроксида аммония (50 мл) (33% в H2O). Это вещество затем отфильтровывали и промывали водой, оставляя неочищенное соединение. Это неочищенное соединение растирали с ЭА и фильтровали, в результате чего

получали 6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол в виде твердого вещества серого цвета. (2,6 г, выход:82%). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 214,2$

[004032] Стадия C: 1-(4-метоксибензил)-3-(6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004033] К раствору 6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индола (2,6 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли t-BuOK (2,05 г, 18,3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Затем к реакционной смеси добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (6,98 г, 18,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0-10 °C в течение 30 минут. Смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 30 минут в атмосфере N_2. Реакцию гасили водой (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ЭА и фильтровали, в результате чего получали 1-(4-метоксибензил)-3-(6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион в виде твердого вещества серого цвета (4,95 г, выход 91%). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 445,1$

[004034] Стадия D: 3-(6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

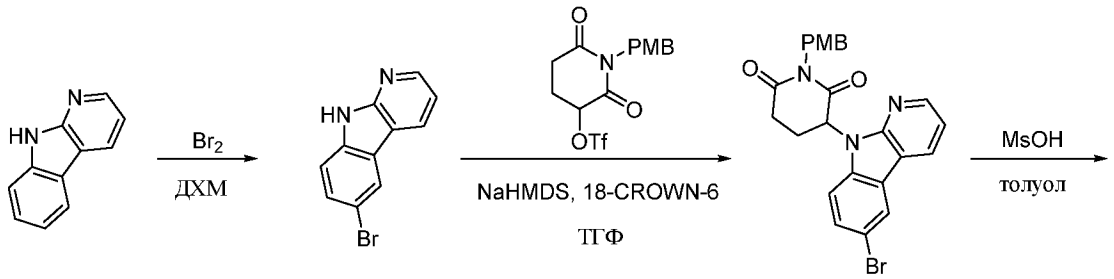
[004035] К раствору 1-(4-метоксибензил)-3-(6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 0,90 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли CAN (2,46 г, 0,45 ммоль) в воде (3 мл) при 0 °C. После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 50 мл), объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДМФА/ЭА и фильтровали, в результате чего получали 3-(6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион в виде твердого вещества серого цвета (130 мг, выход:44,4%). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 325,1$

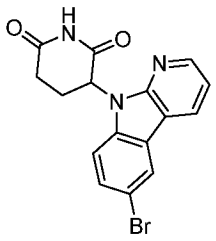
[004036] Стадия E: 3-(6-амино-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004037] К раствору 3-(6-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (130 мг, 0,401 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ЭА (5 мл) добавляли палладий на активированном угле 10% Pd (50 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре под баллоном H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали с ДМФА/ЭА и фильтровали, в результате чего получали 3-(6-амино-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион в виде твердого

вещества серого цвета (55 мг, выход:46,4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ11,08 (s, 1H), 8,26 - 8,39 (m, 2H), 7,24 - 7,36 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 7,63, 4,88 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=8,63, 2,13 Гц, 1H), 5,90 (ушир. s., 1H), 4,87 (s, 2H), 2,93 - 3,08 (m, 2H), 2,68 (d, J=12,26 Гц, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 295,1.

[004038] **3-(6-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение UH)**





UH

[004039] Стадия 1 - 6-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол

[004040] К перемешиваемому раствору 9H-пиридо[2,3-b]индол (3 г, 17,9 ммоль, № CAS 26148-68-5) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли Br_2 (3,4 г, 21,4 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 4 ч. К смеси добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл), затем раствор подвергали экстракции с использованием ЭА (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,7 г, 61% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (s, 1 H), 8,60 (dd, J = 1,2 Гц, J = 7,6 Гц, 1H), 8,48-8,44 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 4,8 Гц, J = 7,6 Гц, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 247,8

[004041] Стадия 2 - 3-(6-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

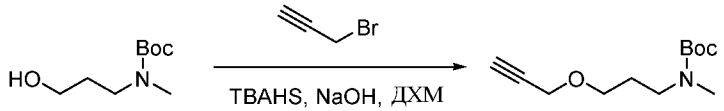
[004042] К перемешиваемому раствору 6-бром-9H-пиридо[2,3-b]индола (200 мг, 0,810

ммоль) и 18-краун-6 (43 мг, 0,162 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли NaHMDS (0,6 мл, 2 М в ТГФ) при -30 °С в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -30 °С в атмосфере N_2. Затем к смеси по каплям добавляли раствор 1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-илтрифторметансульфонат (463 мг, 1,21 ммоль) в ТГФ (5 мл) при - 30 °С в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -30 °С. Смесь добавляли к водному раствору NH_4Cl (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА/ДХМ = 10/1/1 до 3/1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 57% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (dd, J = 1,6 Гц, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,29 (dd, J = 1,2 Гц, J = 7,6 Гц, 1Н), 8,20 (d, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,45 (dd, J = 2,0 Гц, J = 8,8 Гц, 1Н), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,24-7,21 (m, 1Н), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 3Н), 5,90-5,87 (m, 1Н), 5,01 (dd, J = 13,6 Гц, J = 20,4 Гц, 2Н), 3,79 (s, 3Н), 3,09-2,88 (m, 3Н), 3,27-2,24 (m, 1Н). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 479,1.

[004043] Стадия 3 - 3-(6-бром-9Н-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004044] Смесь 3-(6-бром-9Н-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (1,3 г, 2,72 ммоль), MsOH (10 мл) и толуола (20 мл) нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере N_2. Растворитель концентрировали с удалением толуола. Затем к смеси добавляли EtOAc (50 мл), и раствор промывали солевым раствором (50 мл) с удалением MsOH. Органический слой сушили над Na_2SO_4. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 51% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1Н), 8,64 (dd, J = 1,6 Гц, J = 7,6 Гц, 1Н), 8,52 (d, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,47 (dd, J = 1,6 Гц, J = 4,8 Гц, 1Н), 7,68-7,64 (m, 2Н), 7,32 (dd, J = 4,8 Гц, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,06 (ушир. s, 1Н), 3,16-2,96 (m, 2Н), 2,73-2,67 (m, 1Н), 2,16-2,13 (m, 1Н). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 358,0.

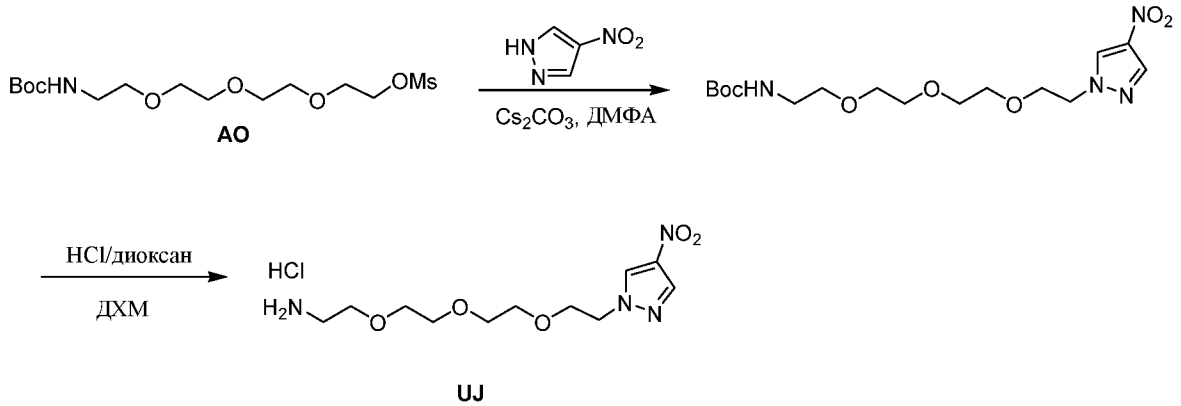
[004045] **трет-бутилметил(3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил)карбамат (Промежуточное соединение UI)**



UI

[004046] К раствору трет-бутил(3-гидроксипропил)(метил)карбамата (2 г, 10,6 ммоль, № CAS 98642-44-5) в ДХМ (30 мл) добавляли водный раствор NaOH (40 %, 20 мл), 3-бромпроп-1-ин (1,9 г, 15,9 ммоль) и TBAHS (180 мг, 0,530 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К смеси добавляли H_2O (100 мл), затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 x 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке (ПЭ/ЭА = 20/1 до 10/1 до 4/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,4 г, 58% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,14 (d,J = 2,4 Гц, 2H), 3,53 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,29 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,42 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 227,9.

[004047] **2-[2-[2-[2-(4-Нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этанамин (Промежуточное соединение UJ)**



UJ

[004048] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

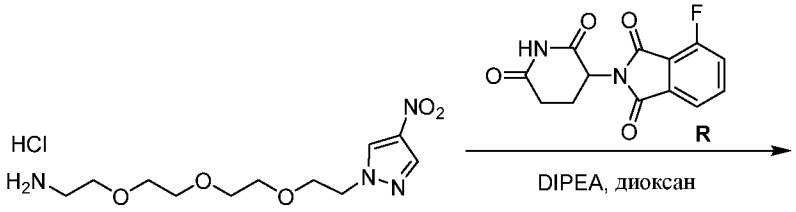
[004049] К раствору 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (3 г, 8,08 ммоль, промежуточное соединение AO) и 4-нитро-1H-пиразола (608 мг, 5,38 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,51 г, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под

вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,20 г, 57% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 411,2 $(M+Na)^+$.

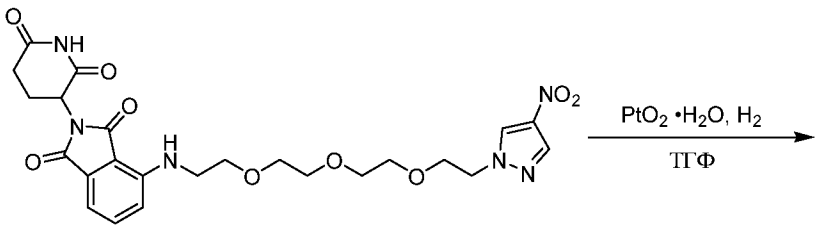
[004050] Стадия 2 -2-[2-[2-[2-(4-Нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этанамин

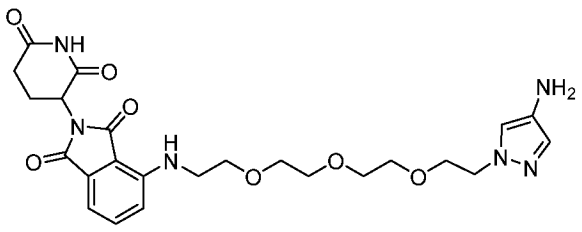
[004051] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (750 мг, 1,93 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1,5 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (620 мг, 99% выход, соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 289,2 $(M+H)^+$.

[004052] **4-[2-[2-[2-[2-(4-Аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение UK)**



UJ





UK

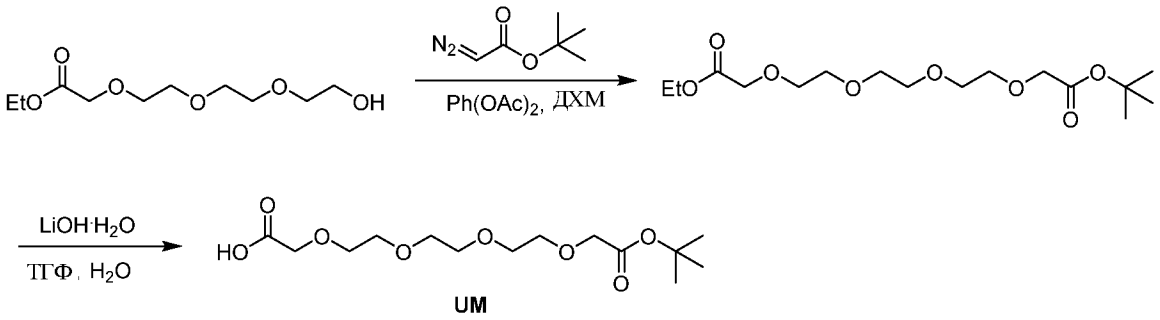
[004053] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил амино]изоиндолин-1,3-дион

[004054] К раствору 2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этанамина (670 мг, 2,06 ммоль, соль HCl, промежуточное соединение UJ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (570 мг, 2,06 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (20 мл) добавляли DIPEA (1,33 г, 10,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1%, условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 36% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,79 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 10H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 545,2 $(M+H)^+$.

[004055] Стадия 2 - 4-[2-[2-[2-[2-(4-Аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[004056] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 735 мкмоль) в ТГФ (40 мл) добавляли PtO_2•H_2O (50 мг, 220 мкмоль) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 98% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,60 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,03 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 10H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,59 - 2,57 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H).

[004057] **2-[2-[2-[2-(2-Трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (Промежуточное соединение UM)**



UM

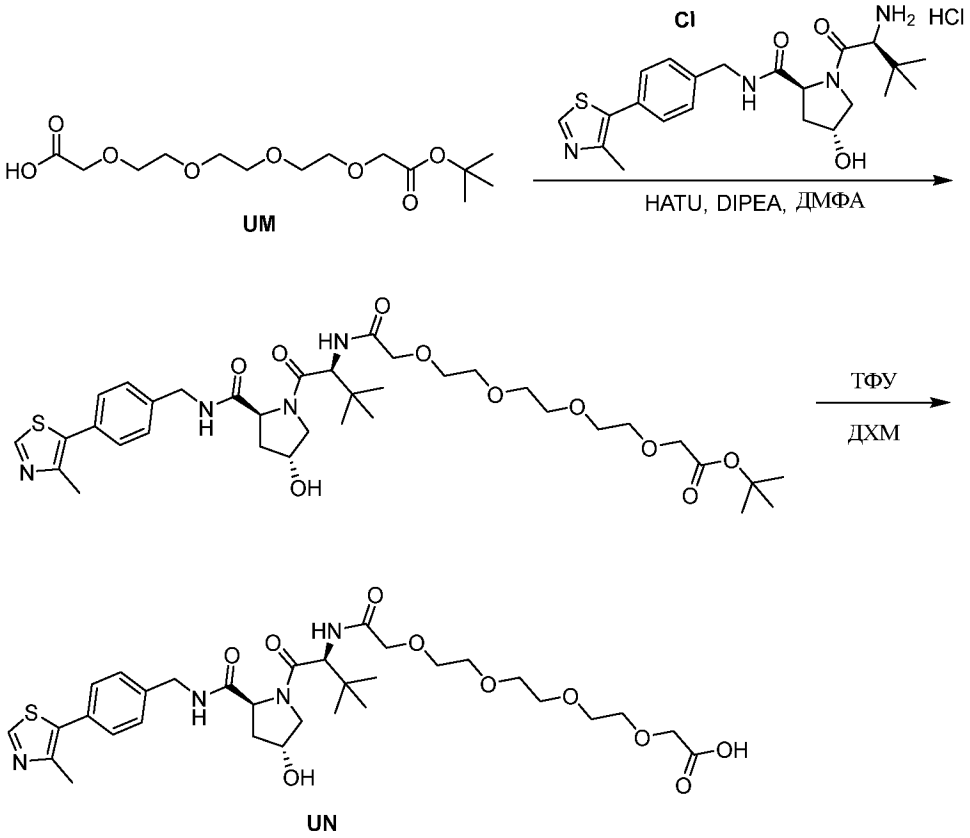
[004058] Стадия 1 -Этил-2-[2-[2-[2-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]ацетат

[004059] К раствору этил-2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (150 мг, 635 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения BI) и диацетоксиродия (6,00 мг, 13,6 мкмоль) в безводном ДХМ (4 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-диазоацетата (271 мг, 1,91 ммоль, № CAS 35059-50-8) в ДХМ (4 мл) при 0-10°C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили с использованием HOAc (0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 минут. Затем смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 5:1-3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 58% выход) в виде масла светло-зеленого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,22 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 12H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[004060] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-(2-Трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[004061] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]ацетата (130 мг, 371 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (17,0 мг, 405 мкмоль) в H_2O (1 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до pH = 5 с помощью 1,0 M водного раствора HCl, затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 92% выход) в виде масла светло-зеленого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,17 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 12H), 1,48 (s, 9H).

[004062] **2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-Гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (Промежуточное соединение UN)**



[004063] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

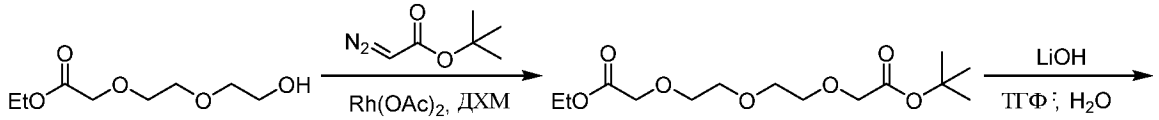
[004064] Смесь (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (180 мг, HCl, промежуточное соединение CI), 2-[2-[2-[2-(2-трет -бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (100 мг, 310 мкмоль, промежуточное соединение UM), HATU (155 мг, 408 мкмоль) и DIPEA (121 мг, 936 мкмоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:

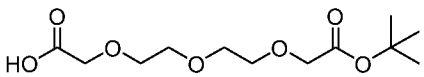
MeOH = 50:1-20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 48% выход, 84% чистота) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 735,3 $(M+H)^+$, 757,3 $(M+Na)^+$.

[004065] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-Гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[004066] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (110 мг, 125 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (2 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, количественный выход неочищенного продукта, ТФУ) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 679,4 $(M+H)^+$.

[004067] **2-[2-[2-(2-Трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]уксусную кислоту (Промежуточное соединение UQ)**





UQ

[004068] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]ацетат

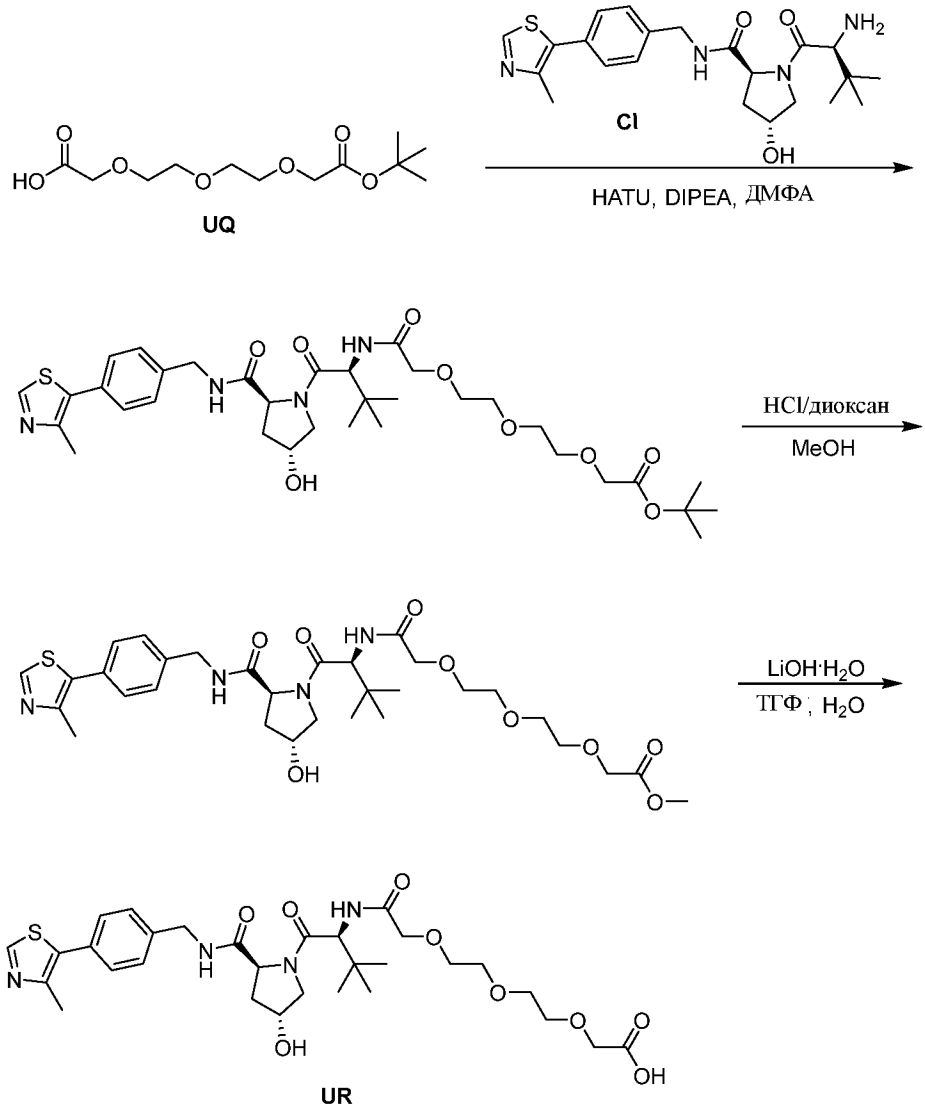
[004069] К перемешиваемой смеси этил-2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]ацетата (0,80 г, 4,16 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения BM) и диацетоксиродия (33,6 мг, 76,0 мкмоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-диазоацетата (1,78 г, 12,49 ммоль, № CAS 35059-50-8) в ДХМ (10 мл) на ледяной бане (0 °C). После добавления полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Затем добавляли диацетоксиродий (33,6 мг, 76,02 мкмоль) и трет-бутил-2-диазоацетат (1,78 г, 12,49 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение еще 4 часов. После завершения смесь гасили с использованием AcOH (1,2 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный

эфир/этилацетат = 5/1 до 3/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,11 г, 87% выход) в виде масла синего цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,28 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,73 - 3,70 (m, 8H), 1,48 (m, 9H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[004070] Стадия 2 - 2-[2-[2-(2-Трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]уксусная кислота

[004071] К раствору этил-2-[2-[2-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]ацетата (1 г, 3,26 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли раствор $LiOH.H_2O$ (170 мг, 4,05 ммоль) в H_2O (20 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл), pH доводили до значения, равного 4-5 с использованием 1M водного раствора HCl, подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органические фазы объединяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 88% выход) в виде масла желтоватого цвета.

[004072] **2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-Гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение UR)**



[004073] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]ацетат

[004074] К смеси 2-[2-[2-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]уксусной кислоты (200 мг, 718 мкмоль, промежуточное соединение UQ) и HATU (327 мг, 862 мкмоль) в ДМФА (20 мл) впоследствии добавляли DIPEA (278 мг, 2,16 мкмоль, 375 мкл) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (335 мг, 718 мкмоль, HCl, промежуточное соединение CI), затем полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл), затем подвергали экстракции

с использованием ЭА (2 X 50 мл), органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/ЭА=1/1, ЭА/MeOH=40/1 до 10/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 70% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 691,3$(M+H)^+$.

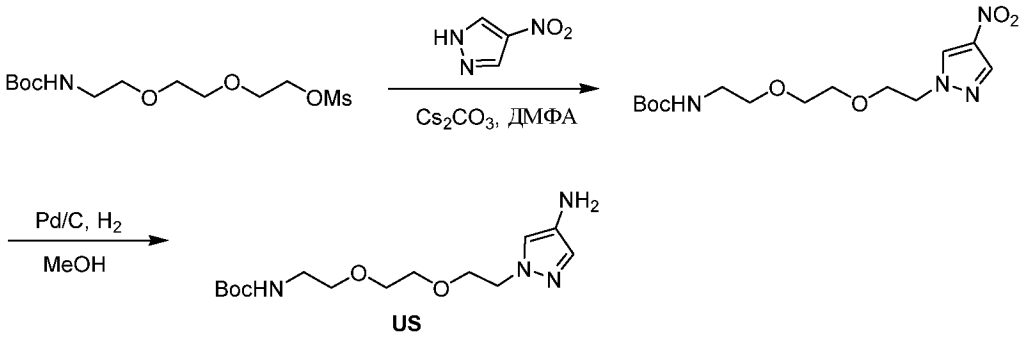
[004075] Стадия 2 - (S)-Метил-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-оат

[004076] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]ацетата (100 мг, 144 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M, 2 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, количественный выход неочищенного продукта) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 649,3 $(M+H)^+$.

[004077] Стадия 3 -2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-Гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[004078] К раствору (S)-метил-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-оата (150 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор $LiOH.H_2O$ (200 мг, 4,77 ммоль) в H_2O (5 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ, затем разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 1,0 M водного раствора HCl, подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 40 мл). Органические фазы концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 96%) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 635,4 $(M+H)^+$.

[004079] **Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(4-аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение US)**



US

[004080] Стадия 1 -Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамат

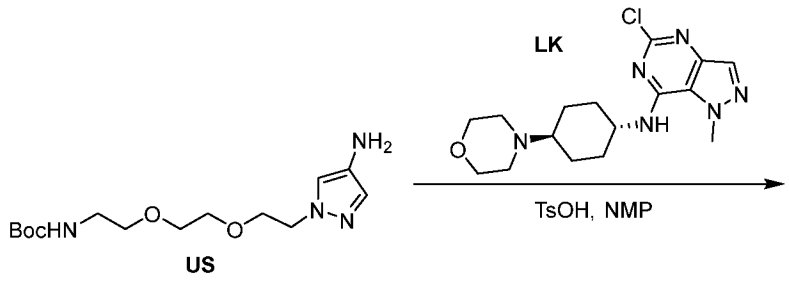
[004081] К раствору 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфоната (2,08 г, 6,37 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения AM) и 4-нитро-1H-пиразола (0,600 г, 5,31 ммоль, № CAS 2075-46-9) в ДМФА (40 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,46 г, 10,6 ммоль). Смесь перемешивали при 130 °C в течение 2 часов. После завершения смесь охлаждали до 25 °C, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 82% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,28 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 4H), 3,46 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 367,2(M+Na)$^+$.

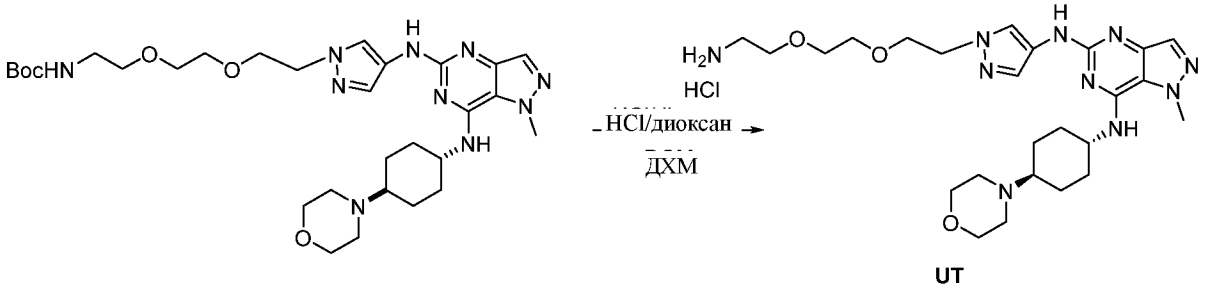
[004082] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(4-аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамат

[004083] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-(4-нитропиразол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамата (500 мг, 1,45 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (220 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 87,6% выход) в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 315,2(M+H)$^+$.

[004084] **N5-[1-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-метил-N7-(4-морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-диамин (Промежуточное**

соединение UT)





[004085] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[1-метил-7-[(4-морфолиноциклогексил)амино]пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат

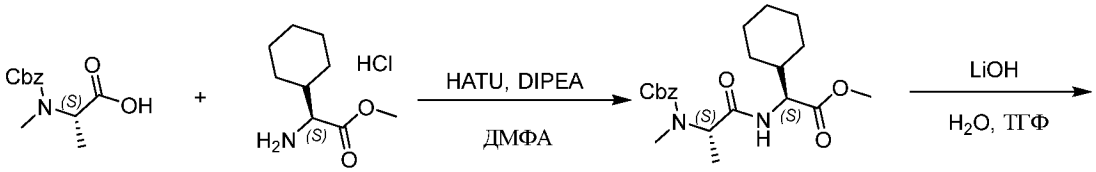
[004086] Трет-бутил-N-[2-[2-[2-(4-аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этил]карбамат (300 мг, 954 мкмоль, промежуточное соединение US), 5-хлор-1-метил-N-(4-морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (223 мг, 636 мкмоль, промежуточное соединение LK) и TsOH (21,9 мг, 127 мкмоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением в NMP (10 мл). Плотно закрытую пробирку нагревали при 150 °C в течение 2 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения после охлаждали до 25 °C , реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 80 мл). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 25% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 629,2 $(M+H)^+$.

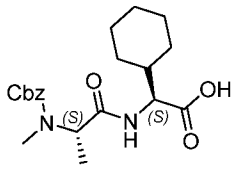
[004087] Стадия 2 - N5-[1-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-метил-N7-(4- морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-диамин

[004088] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[[1-метил-7-[(4-морфолиноциклогексил)амино]пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]пиразол-1-

ил]этокси]этокси]этил]карбамата (80,0 мг, 127 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 14 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 97,3%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 529,5 $(M+H)^+$.

[004089] **(S)-2-((S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пропанамидо)-2-циклогексилуксусную кислоту (Промежуточное соединение UU)**





UU

[004090] Стадия 1 - метил(S)-2-((S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пропанамидо)-2-циклогексилацетат

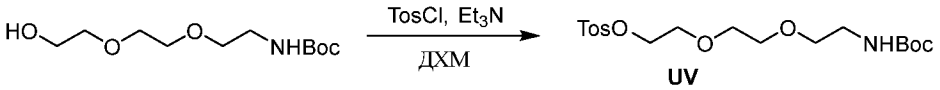
[004091] К раствору N-((бензилокси)карбонил)-N-метил-L-аланина (13,04 г, 55 ммоль) и метил(S)-2-амино-2-циклогексилацетата гидрохлорида (10,4 г, 50 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли HATU (24,72 г, 65 ммоль) и DIPEA (19,35 г, 150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем добавляли воду (300 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде масла (18 г, 96% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,37 – 7,27 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,81 (ушир. s, 1 H), 4,49 (dd, J = 10,8, 5,3 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,76-1,50 (m, 6 H), 1,36 (d, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,27 – 1,13 (m, 2H), 1,08 – 0,90 (m, 3H).

[004092] Стадия 2 - (S)-2-((S)-2-

(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пропанамидо)-2-циклогексилуксусная кислота

[004093] К раствору метил(S)-2-((S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)пропанамидо)-2-циклогексилацетата (18,0 г, 46,15 ммоль) в ТГФ (60 мл) и H2O (12 мл) добавляли LiOH (1,44 г, 60 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч затем при комнатной температуре в течение 4 ч. ТГФ удаляли при пониженном давлении, затем pH смеси с помощью лимонной кислоты до значения, равного 2~3, и смесь подвергали экстракции с использованием EtOAC (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (14 г, 81% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 5H), 5,07 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 4,69 (ушир. s, 1H), 4,10-4,07 (m, 1 H), 2,85 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 6 H), 1,35 – 1,28 (m, 3H), 1,19 – 1,08 (m, 5H).

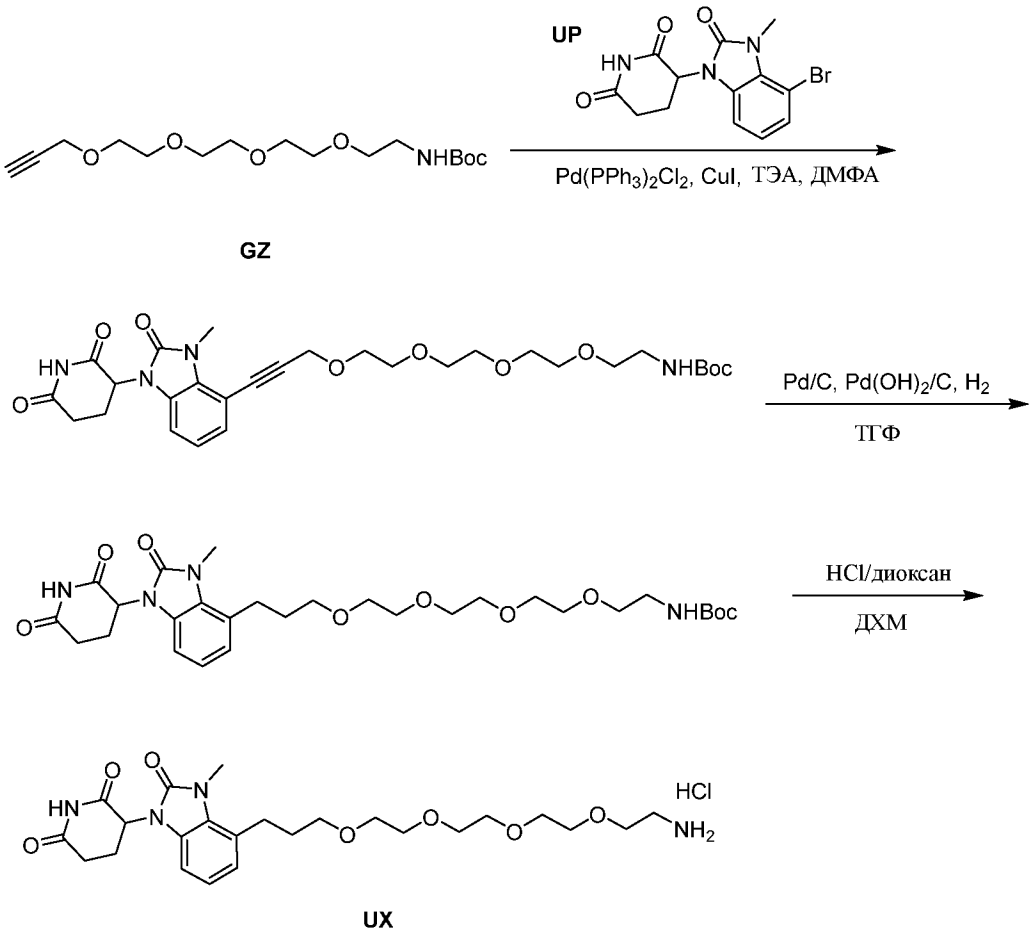
[004094] **2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение UV)**



UV

[004095] К раствору трет-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамата (11 г, 44,12 ммоль, № CAS 139115-92-7) в ДХМ (100 мл) добавляли Et_3N (8,91 г, 88,24 ммоль), затем порциями добавляли TosCl (16,82 г, 88,24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанный продукт 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11-триокса-5-азатридекан-13-ил-4-метилбензолсульфонат в виде масла (17 г, выход 96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 – 7,79 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,90 (ушир. s, 1 H), 4,19-4,16 (m, 2 H), 3,72 – 3,68 (m, 2 H), 3,61 – 3,57 (m, 2 H), 3,56 – 3,53 (m, 2 H), 3,50 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,29 (t, J = 5,1 Гц, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H).

[004096] **3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение UX)**



[004097] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[004098] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (0,500 г, 1,51 ммоль, промежуточное соединение GZ), 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (170 мг, 502 мкмоль, промежуточное соединение HP), CuI (47,8 мг, 251 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (176 мг, 251 мкмоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (916 мг, 9,05 ммоль, 1,26 мл) в перчаточном боксе. Затем полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли водой (90 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (131 мг, 30% выход) в виде жидкости коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 611,1 $(M+Na)^+$.

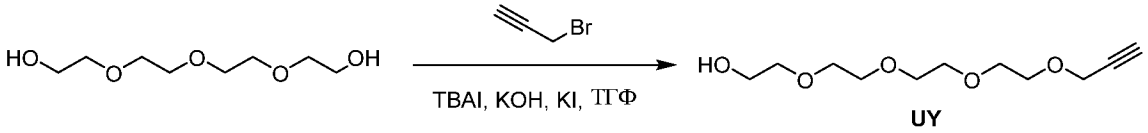
[004099] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[004100] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (110 мг) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (0,04 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (0,04 г, 284 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 40 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 59% выход) в виде жидкости коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 615,1 $(M+Na)^+$.

[004101] Стадия 3 - 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004102] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (0,10 г, 168 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25,0 мг, 30% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 493,3 $(M+H)^+$.

[004103] **2-[2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этанол (Промежуточное соединение UY)**

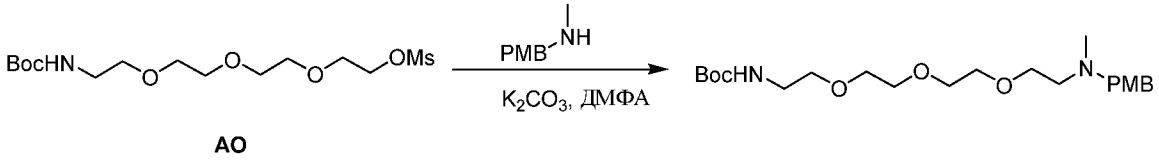


UY

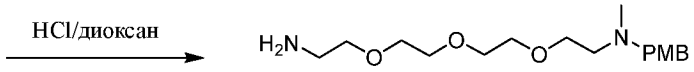
[004104] К смеси 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этанола (20,0 г, 102 ммоль, 17,7 мл, № CAS 25322-68-3) и 3-бромпроп-1-ина (14,7 г, 123 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли TBAI (2,28 г, 6,18 ммоль), KI (2,56 г, 15,45 ммоль) и KOH (5,78 г, 102 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА= 5/1 до 0/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (16,0 г, 67% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 4,18 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,70 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,67 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 10H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,42 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H).

[004105] **2-[2-[2-[2-[(4-Метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этокси]этанамин (Промежуточное соединение UZ)**



AO



UZ

[004106] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

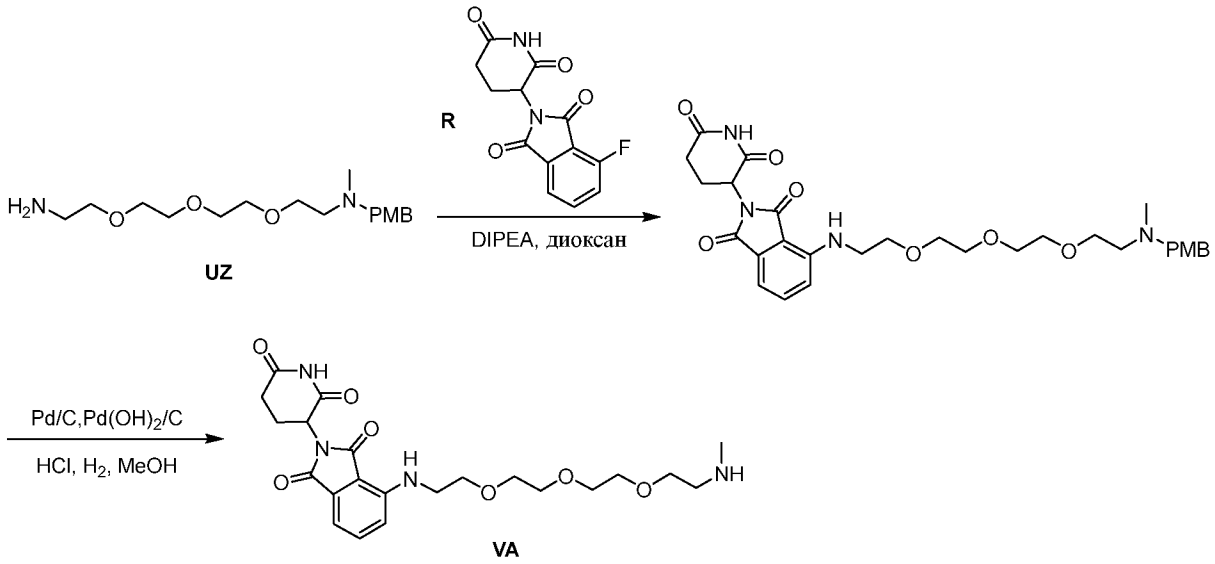
[004107] К раствору 2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (1,65 г, 4,44 ммоль, промежуточное соединение AO), 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамина (671 мг, 4,44 ммоль) в ДМФА (20,0 мл) добавляли K_2CO_3 (1,23 г, 8,88 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 15 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (60 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (3 X 30 мл) и сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 36% выход) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 8H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,38 - 3,25 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[004108] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[(4-Метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этокси]этанамин

[004109] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (700 мг, 1,64 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 10,0 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (590 мг, 90% выход, соль HCl) в виде масла

желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 327,3 $(M+H)^+$.

[004110] **2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение VA)**



[004111] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметиламино]этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

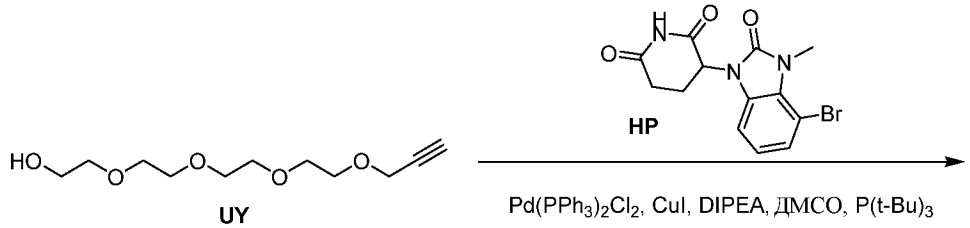
[004112] К раствору 2-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметиламино]этокси]этокси]этокси]этанамина (590 мг, 1,63 ммоль, HCl, промежуточное соединение UZ), 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (494 мг, 1,79 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (10,0 мл) добавляли DIPEA (2,10 г, 16,2 ммоль). Смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 583,3 $(M+H)^+$.

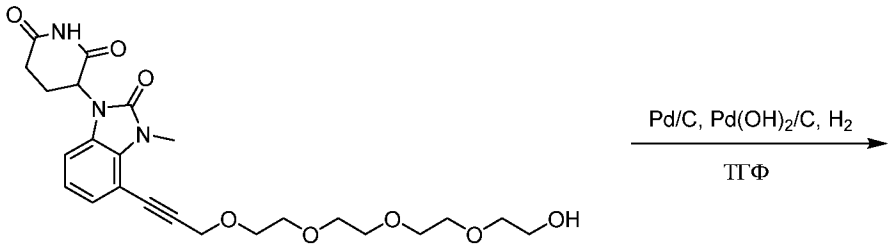
[004113] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

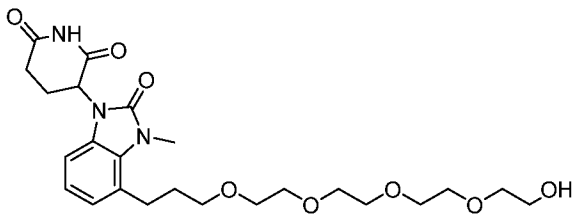
[004114] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметиламино]этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (400 мг, 686 мкмоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (200 мг) и $Pd(OH)_2/C$ (200 мг) и HCl (1,00 M, 686 мкл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 psi

(примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 50% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 463,3 $(M+H)^+$.

[004115] **3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение VB)**







VB

[004116] Стадия 1 - 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

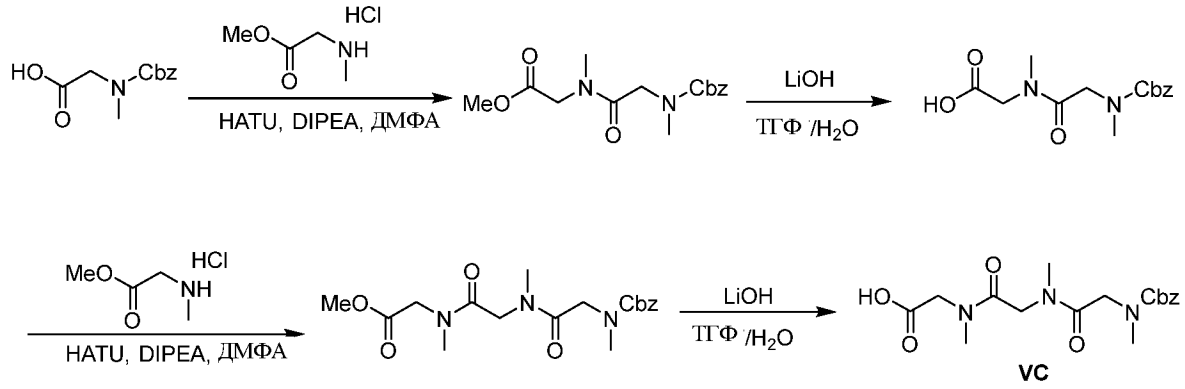
[004117] К смеси 2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этанола (1,03 г, 4,44 ммоль, промежуточное соединение UY) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (0,50 г, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМСО (20 мл) добавляли CuI (56,3 мг, 295 мкмоль), $P(t\text{-}Bu)_3$ (2,30 г, 1,48 ммоль, 2,67 мл, 13% раствор толуола), DIPEA (955 мг, 7,39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь

разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (4 X 60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,50 г, 69% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 5H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,53 - 3,51 (m, 6H), 3,49 - 3,47 (m, 4H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H).

[004118] Стадия 2 - 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004119] К смеси 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]проп-1-инил]-3-метил-2- оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 408 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,57 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (d, J = 5,6 Гц, 10H), 3,48 - 3,45 (m, 4H), 3,40 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 494,3 $(M+H)^+$.

[004120] **2-[[2-[[2-[Бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил-амино]уксусная кислота (Промежуточное соединение VC)**



[004121] Стадия 1 - Метил-2-[[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетат

[004122] К раствору 2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (4,30 г, 19,2 ммоль, № CAS 39608-31-6) и метил-2-(метиламино)ацетата (2,69 г, 19,2 ммоль, HCl, CAS # 5473-12-1) в ДМФА (25 мл) добавляли DIPEA (4,98 г, 38,5 ммоль) и HATU (8,79 г, 23,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 84% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 309,1 $(M+H)^+$.

[004123] Стадия 2 - 2-[[2-[Бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]уксусная кислота

[004124] К раствору метил-2-[[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетата (2,00 г, 6,49 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (4 мл) добавляли LiOH (310 мг, 12,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли до pH = 5 с помощью 1,0 M водного раствора HCl и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0,1 %, HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 91% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР+) *m/z* 295,1 $(M+H)^+$.

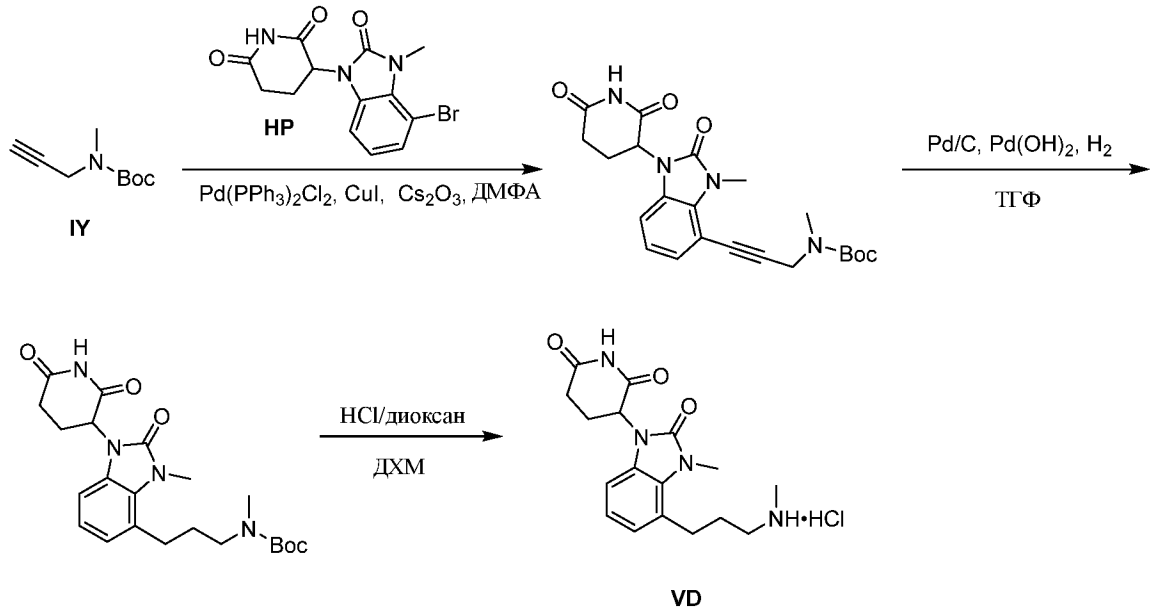
[004125] Стадия 3 - Метил-2-[[2-[[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил- амино]ацетат

[004126] К раствору метил-2-(метиламино)ацетата (1,02 г, 7,34 ммоль, HCl, CAS # 5473-12-1) и 2-[[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]уксусной кислоты (1,80 г, 6,12 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (2,37 г, 18,3 ммоль) и HATU (2,56 г, 6,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь гасили водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА, 5/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение соединение (1,30 г, 56% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 7,40 - 7,26 (m, 5H), 5,11 (d, J = 17,1 Гц, 2H), 4,44 - 4,00 (m, 6H), 3,81 - 3,68 (m, 3H), 3,11 - 2,91 (m, 9H).

[004127] Стадия 4 -2-[[2-[[2-[Бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил-амино]уксусная кислота

[004128] К раствору метил-2-[[2-[[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил-амино]ацетата (1,00 г, 2,64 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (4 мл) добавляли LiOH (126 мг, 5,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (30 мл) и подкисляли до pH = 5 с помощью 1,0 М водного раствора HCl. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0,1 %, HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,41 - 7,23 (m, 5H), 5,13 - 5,01 (m, 2H), 4,35 - 3,88 (m, 5H), 4,35 - 3,87 (m, 1H), 3,04 - 2,74 (m, 9H).

[004129] **3-[3-Метил-4-[3-(метиламино)пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение VD)**



[004130] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамат

[004131] К раствору трет-бутил-N-метил-N-проп-2-инилкарбамата (450 мг, 2,66 ммоль, промежуточное соединение IY) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,44 ммоль), CuI (33,7 мг, 177 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 мг, 177 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 58% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 449,2 $(M+Na)^+$.

[004132] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-N-метилкарбамат

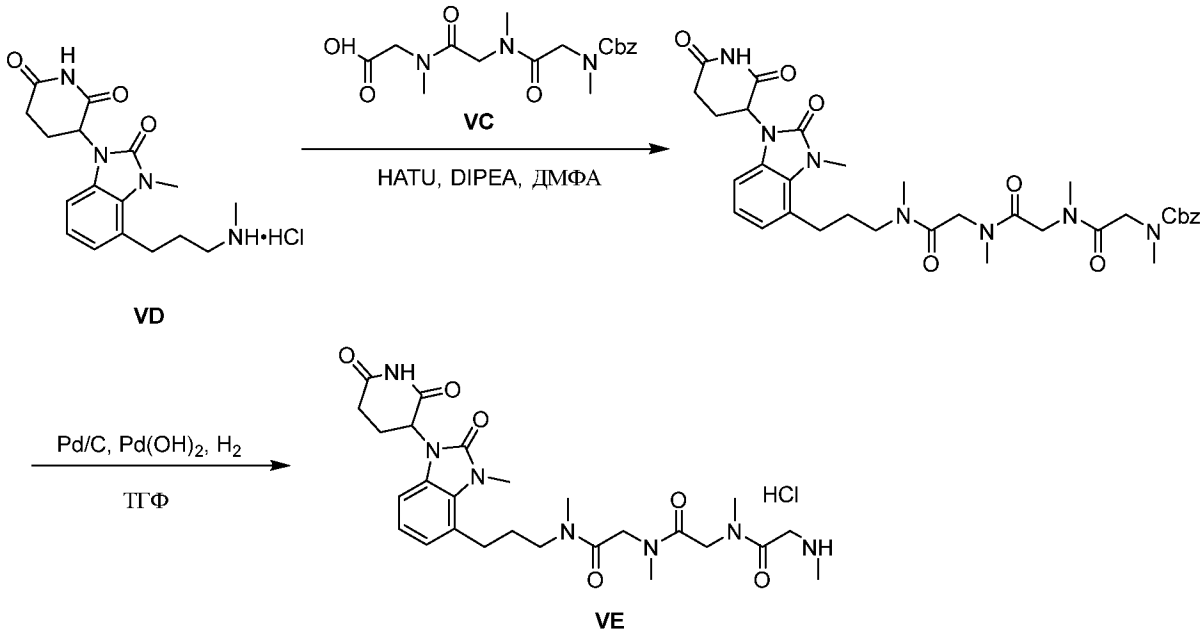
[004133] К раствору трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамата (220 мг, 515 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (250 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (250 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 2 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг, 94% выход) в виде

твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 453,1(M + Na)$^+$.

[004134] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-(метиламино)пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004135] К раствору трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-N-метилкарбамата (210 мг, 487 мкмо)в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (178 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 331,1 (M+H)$^+$.

[004136] **N-[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метил-2-(метиламино)ацетамид (Промежуточное соединение VE)**



[004137] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат

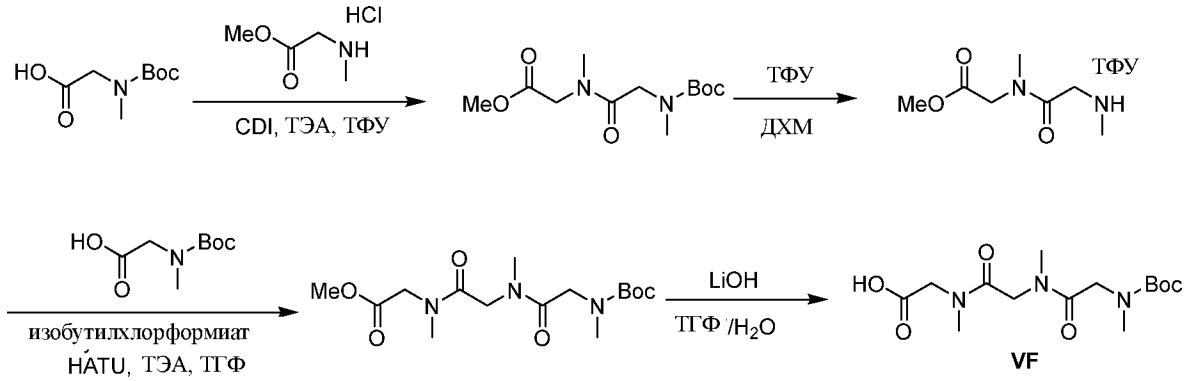
[004138] К раствору 3-[3-метил-4-[3-(метиламино)пропил]-2-оксобензимидазол-1-

ил]пиперидин-2,6-дион (100 мг, 272 мкмоль, HCl, промежуточное соединение VD) и 2-[[2-[[2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил-амино]уксусной кислоты (99,6 мг, 272 мкмоль, промежуточное соединение VC) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (124 мг, 327 мкмоль) и DIPEA (176 мг, 1,36 ммоль, 237 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1,5 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (5 мл) и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 75% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,41 - 7,19 (m, 5H), 7,03 - 6,81 (m, 3H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 5,10 - 4,94 (m, 2H), 4,35 - 4,13 (m, 4H), 4,08 - 3,85 (m, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 3H), 3,46 - 3,26 (m, 5H), 2,98 - 2,76 (m, 14H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,04 - 1,71 (m, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 678,3$(M+H)^+$.

[004139] Стадия 2 - N-[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метил-2-(метиламино)ацетамид

[004140] К раствору бензил-N-[2-[[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (200 мг, 295 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 915 мкмоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 915 мкмоль, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 87% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 544,3$(M+H)^+$.

[004141] **2-[[2-[[2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил- амино]уксусная кислота (Промежуточное соединение VF)**



[004142] Стадия 1 - Метил-2-[[2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетат

[004143] К раствору 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (5,00 г, 26,4 ммоль, № CAS 13734-36-6) в ТГФ (25 мл) добавляли CDI (4,28 г, 26,4 ммоль) под баней со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа; затем добавляли метил-2-(метиламино)ацетат (3,69 г, 26,4 ммоль, HCl), затем добавляли раствор ТЭА (2,94 г, 29,0 ммоль, 4,05 мл) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Затем остаток разбавляли ЭА (100 мл), промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ и 1 М водным раствором HCl; сушили с использованием Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,73 г, 51% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,35 - 4,23 (m, 4H), 3,55 - 3,45 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,89 - 2,93 (m, 3H), 1,47 - 1,25 (m, 9H).

[004144] Стадия 2 - Метил-2-[метил-[2-(метиламино)ацетил]амино]ацетат

[004145] К раствору метил-2-[[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетат (3,73 г, 13,60 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (7,70 г, 67,53 ммоль, 5 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,85 г, 98% выход, соль ТФУ) в виде масла желтого цвета.

[004146] Стадия 3 - Метил-2-[[2-[[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил- амино]ацетат

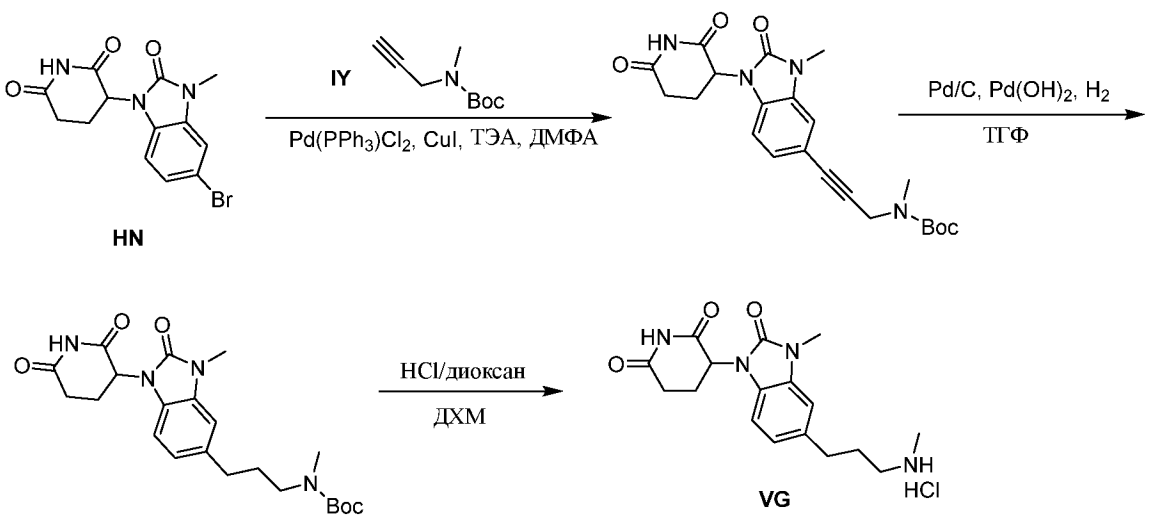
[004147] К раствору 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (1,31 г, 6,94 ммоль, CAS #13734-36-6) и ТЭА (3,51 г, 34,7 ммоль, 4,83 мл) в ТГФ (50 мл) добавляли

изобутилхлорформиат (2,37 г, 17,3 ммоль, 2,28 мл, № CAS 543-27-1) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли метил-2-[метил-[2-(метиламино)ацетил]амино]ацетат (2,00 г, 6,94 ммоль, ТФУ) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл), затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%: 17%-47%,10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 16% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 4,15 - 4,12 (m, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,73 (m, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 5H), 2,99 - 2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,95 - 2,88 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

[004148] Стадия 4 -2-[[2-[[2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил- амино]уксусная кислота

[004149] К раствору метил-2-[[2-[[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]–метил-амино]ацетата (200 мг, 579 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (27,7 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли с использованием H_2O (4 мл), и затем pH доводили до значения, равного 5, с помощью 1,0 M водного раствора HCl, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 232,1 $(M+H)^+$.

[004150] **3-[3-Метил-5-[3-(метиламино)пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение VG)**



[004151] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамат

[004152] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HN), трет-бутил-N-метил-N-проп-2-инилкарбамата (400 мг, 2,37 ммоль, промежуточное соединение IY) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль) в ДМФА (4 мл) добавляли PPh_3 (62,0 мг, 236 мкмоль), ТЭА (2,15 г, 21,2 ммоль) и CuI (22,5 мг, 118 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0,1%, FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 37% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 427,1 $(M+H)^+$.

[004153] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]-N-метилкарбамат

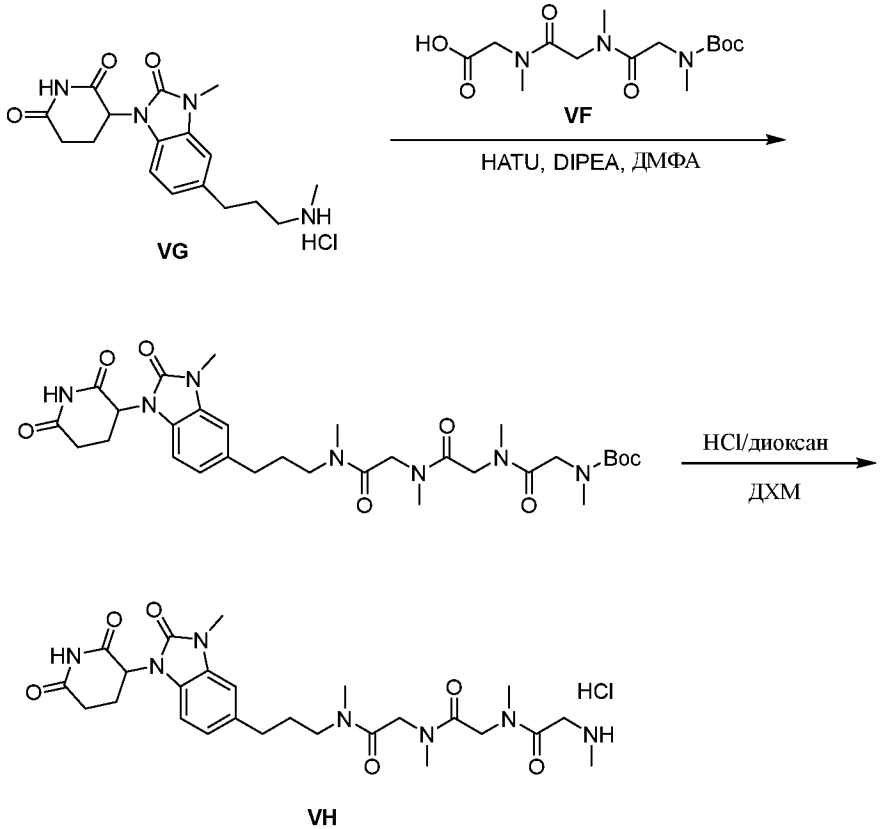
[004154] К раствору трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамата (200 мг, 468 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (25,0 мг, 178 мкмоль) и Pd/C (25,0 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (20 мл), фильтровали через

колонку с силикагелем и промывали с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0,1%, FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 331,0 $(M-100+H)^+$.

[004155] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[3-(метиламино)пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004156] К раствору трет-бутил-N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 464 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 97% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 331,1 $(M+H)^+$.

[004157] **N-[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метил-2-(метиламино)ацетамид (Промежуточное соединение VH)**



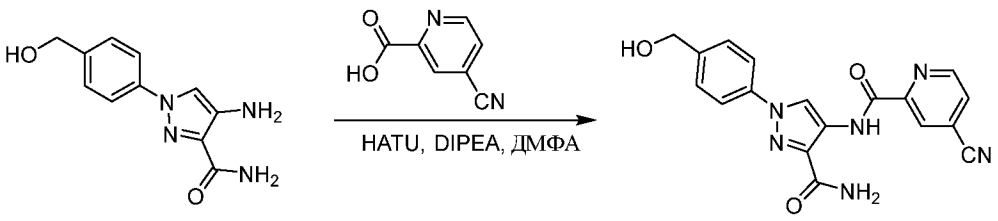
[004158] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат

[004159] К раствору 3-[3-метил-5-[3-(метиламино)пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 272 мкмоль, HCl, промежуточное соединение VG) и 2-[[2-[[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]ацетил]-метил-амино]ацетил]-метил-амино]уксусной кислоты (108 мг, 327 мкмоль, промежуточное соединение VF) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (105 мг, 817 мкмоль) и HATU (124 мг, 327 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл), концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0,1%, FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 28% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 644,2 $(M+H)^+$.

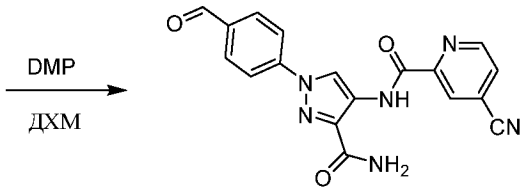
[004160] Стадия 2 - N-[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метил-2-(метиламино)ацетамид

[004161] К раствору трет-бутил-N-[2-[[2-[[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропилметил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-метил-амино]-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (50,0 мг, 77,6 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 мг, 88% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 544,2 $(M+H)^+$.

[004162] **N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-4-циано-пиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение VI)**



GB



VI

[004163] Стадия 1 - N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-4-циано-пиридин-2 -карбоксамид

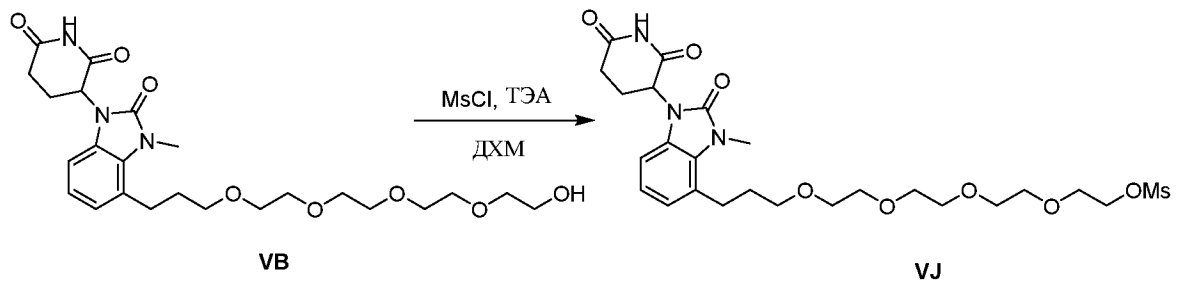
[004164] К раствору 4-амино-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-3-карбоксамида (200 мг, 861 мкмоль, промежуточное соединение GB) и 4-цианопиридин-2-карбоновой кислоты (102 мг, 688 мкмоль, № CAS 640296-19-1) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (222 мг, 1,72 ммоль) и HATU (327 мг, 861 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в воду (10 мл), твердое вещество фильтровали и промывали водой (2 X 5 мл). Затем твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 42% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 385,0 $(M+Na)^+$.

[004165] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]-4-циано-пиридин-2-карбоксамид

[004166] К раствору N-[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-4-циано-пиридин-2-карбоксамида (130 мг, 358 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DMP (152 мг, 358 мкмоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 277 мкмоль, 77% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 383,0 $(M+Na)^+$.

[004167] **2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-**

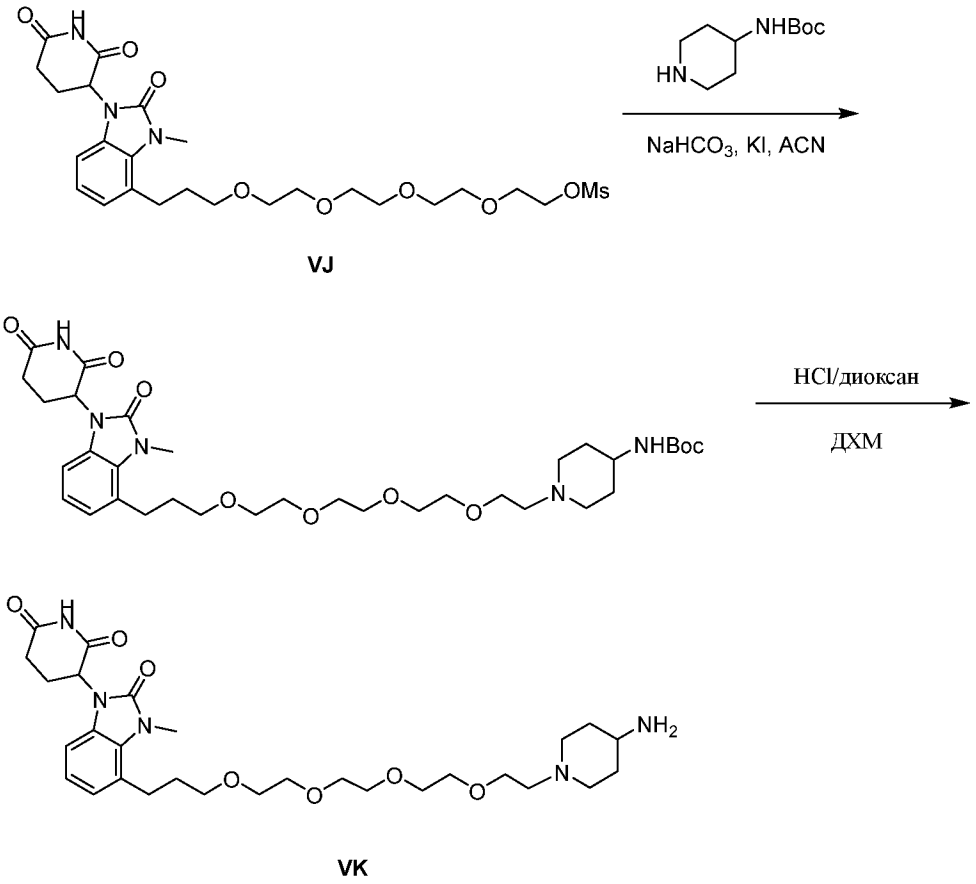
ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (Промежуточное соединение VJ)



VB VJ

[004168] К раствору 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (150 мг, 304 мкмоль, промежуточное соединение VB) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (92 мг, 911 мкмоль) и MsCl (104 мг, 911 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (170 мг, 98% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 572,3 $(M+1)^+$.

[004169] **3-[4-[3-[2-[2-[2-[2-(4-Амино-1-пиперидил)этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение VK)**



[004170] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[1-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]-4-пиперидил]карбамат

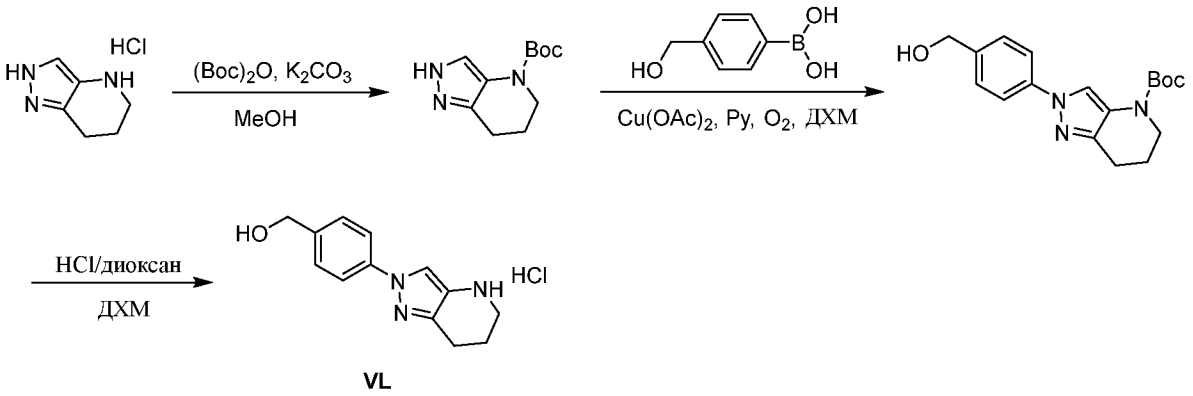
[004171] К раствору 2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (250 мг, 437 мкмоль, промежуточное соединение VJ) в ACN (10 мл) добавляли KI (7,26 мг, 43 мкмоль), $NaHCO_3$ (110 мг, 1,31 ммоль) и трет-бутил-N-(4-пиперидил)карбамат (175 мг, 875 мкмоль, № CAS 73874-95-0). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 66% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 676,4 $(M+1)^+$.

[004172] Стадия 2 - 3-[4-[3-[2-[2-[2-[2-(4-Амино-1-пиперидил)этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-

ил]пиперидин-2,6-дион

[004173] К раствору трет-бутил-N-[1-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]-4-пиперидил]карбамата (200 мг, 295 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 576,4 $(M+1)^+$.

[004174] **[4-(4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)фенил]метанол (Промежуточное соединение VL)**



VL

[004175] Стадия 1 - Трет-бутил-2,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбоксилат

[004176] К смеси 4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (500 мг, 3,13 ммоль, HCl, № CAS 1187830-47-2) и $(Boc)_2O$ (752 мг, 3,45 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли вод.K_2CO_3 (3 М, 2,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 15 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 71% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 2,65 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

[004177] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-6,7-дигидро-5H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбоксилат

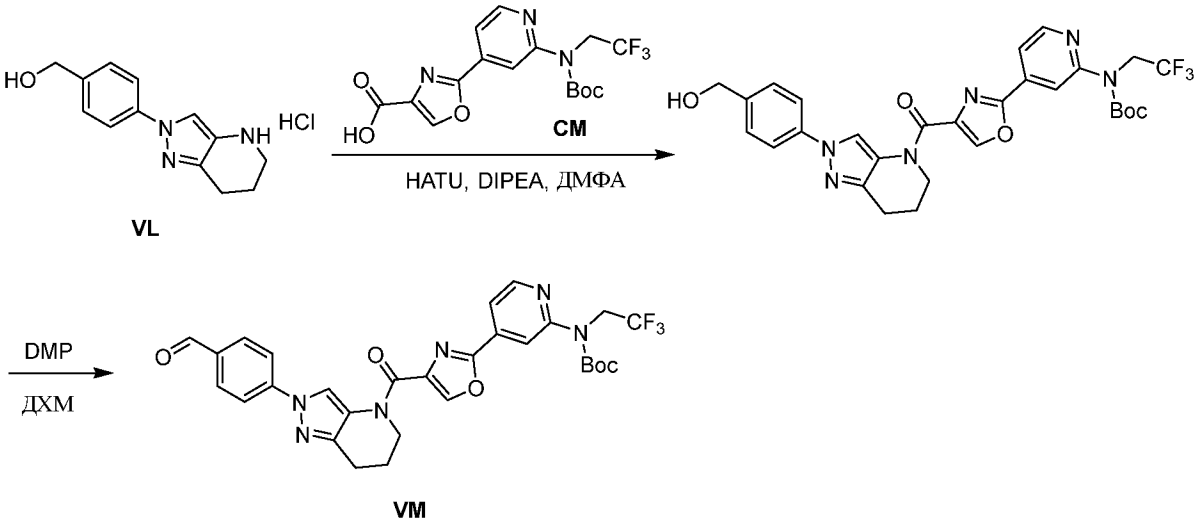
[004178] К раствору [4-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (112 мг, 739

мкмоль, № CAS 59016-93-2) и трет-бутил-2,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбоксилата (110 мг, 493 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (179 мг, 985 мкмоль) и пиридин (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере кислорода (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь гасили аммиачной водой (20 мл), перемешивали и отделяли. Органический слой подкисляли до pH = 5 с использованием 1 н. водного раствора HCl (20 мл), отделяли и промывали солевым раствором (20 мл), затем концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 49% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,93 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,54 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 330,2 $(M+H)^+$.

[004179] Стадия 3 -[4-(4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)фенил]метанол

[004180] К раствору трет-бутил-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-6,7-дигидро-5H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбоксилата (60,0 мг, 182 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (45 мг, 93% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 230,1 $(M+H)^+$.

[004181] **Трет-бутил-N-[4-[4-[2-(4-формилфенил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбонил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение VM)**



[004182] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[2-[4-(гидроксиметил)фенил]-6,7-дигидро-5H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбонил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

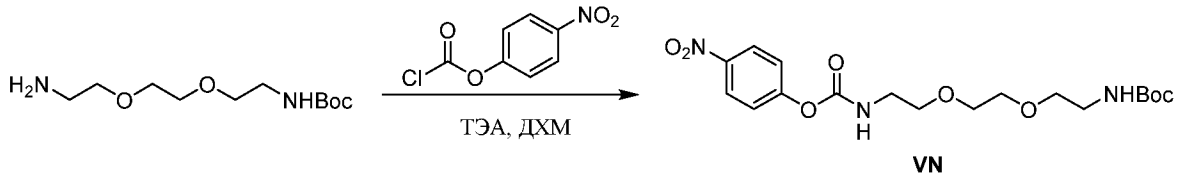
[004183] К раствору [4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)фенил]метанола (45,0 мг, 169 мкмоль, HCl, промежуточное соединение VL) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (52,5 мг, 135 мкмоль, промежуточное соединение CM) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (64,4 мг, 169 мкмоль) и DIPEA (109 мг, 847 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (50 мл), перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 69% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 599,3 $(M+H)^+$

[004184] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[2-(4-формилфенил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбонил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[004185] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[2-[4-(гидроксиметил)фенил]-6,7-дигидро-5H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-карбонил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (70,0 мг, 117 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли DMP (74,4 мг, 175 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органический слой

промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (65 мг, 93% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 597,3 $(M+H)^+$.

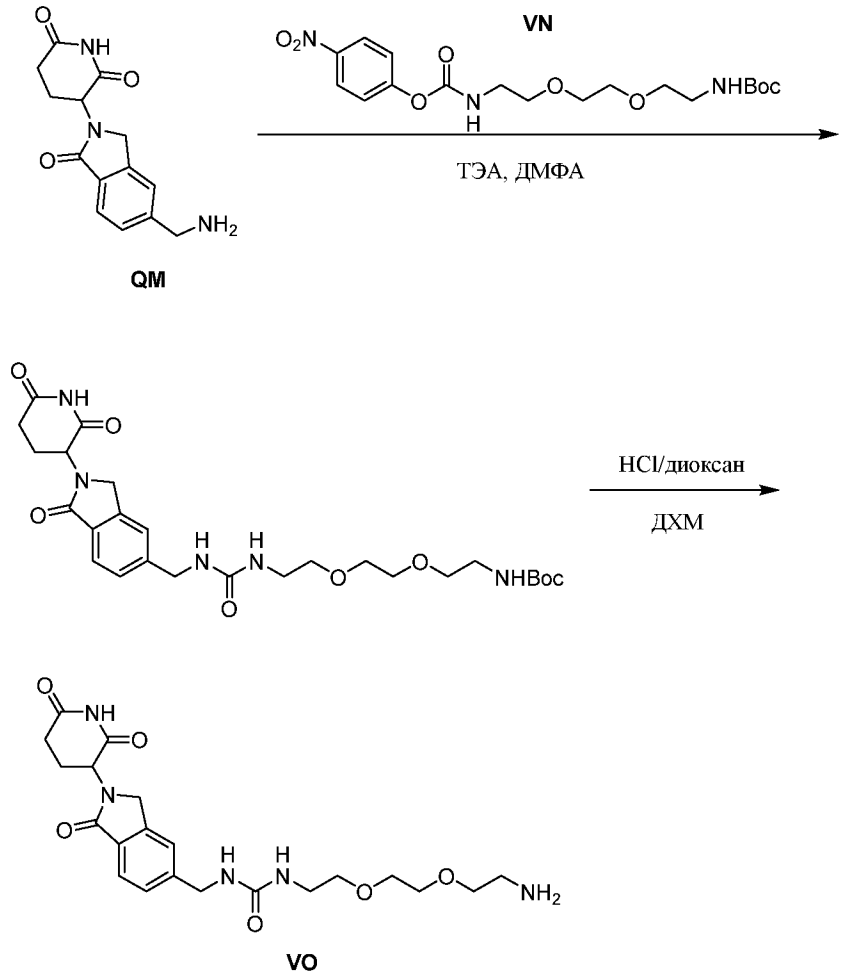
[004186] **(4-Нитрофенил)-N-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение VN)**



VN

[004187] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (500 мг, 2,01 ммоль, № CAS 153086-78-3), (4-нитрофенил)хлорформиат (446 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли ТЭА (509 мг, 5,03 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 314,1 $(M+H-100)^+$.

[004188] **1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]мочевина (Промежуточное соединение VO)**



[004189] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метилкарбамоиламино]этокси]этокси]этил]карбамат

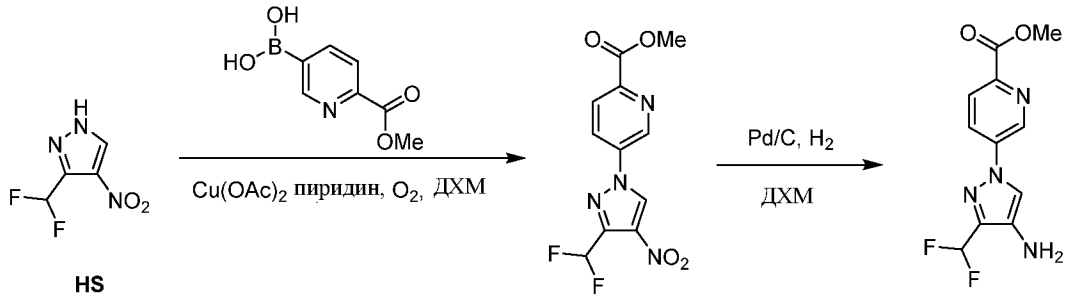
[004190] К раствору 3-[5-(аминометил)-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (130 мг, 419 мкмоль, HCl, промежуточное соединение QM), (4-нитрофенил)-N-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этил]карбамата (347 мг, 839 мкмоль, промежуточное соединение VN) в ДМФА (15,0 мл) добавляли ТЭА (212 мг, 2,10 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (170 мг, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 4H), 3,53 - 3,36 (m, 8H), 3,24 - 3,13 (m, 2H),

3,10 - 3,02 (m, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

[004191] Стадия 2 - 1-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этил]-3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метил]мочевина

[004192] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксо-изоиндолин-5-ил]метилкарбамоиламино]этокси]этокси]этил]карбамата (170 мг, 310 мкмоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 8,00 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 90% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 448,1 $(M+H)^+$.

[004193] **Метил-5-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилат (Промежуточное соединение VP)**



HS VP

[004194] Стадия 1 - Метил-5-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилат

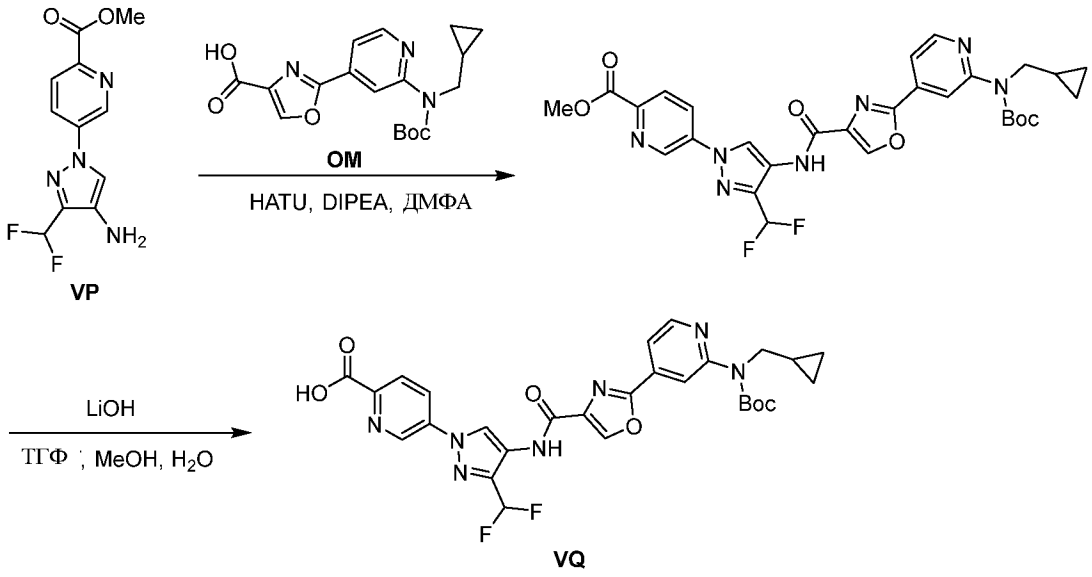
[004195] К раствору 3-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразола (200 мг, 1,23 ммоль, промежуточное соединение HS), (6-метоксикарбонил-3-пиридил)бороновой кислоты (266 мг, 1,47 ммоль, № CAS 1072945-86-8) в ДХМ (20 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (334 мг, 1,84 ммоль) и пиридин (388 мг, 4,91 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 часов в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь промывали с использованием $NH_3 \cdot H_2O$ (100 мл) и затем слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с использованием ПЭ:ЭА= 1:1 (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 27 % выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 - 9,08 (m,

1H), 8,85 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,26 - 7,06 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H).

[004196] Стадия 2 - Метил-5-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилат

[004197] К раствору метил-5-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 335 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 50 масс. %). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 15 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (89,0 мг, 332 мкмоль, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,13 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,16 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7,29 - 6,97 (t, J =5,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,62 (s, 2H).

[004198] **5-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоновая кислота (Промежуточное соединение VQ)**



[004199] Стадия 1 - Метил-5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилат

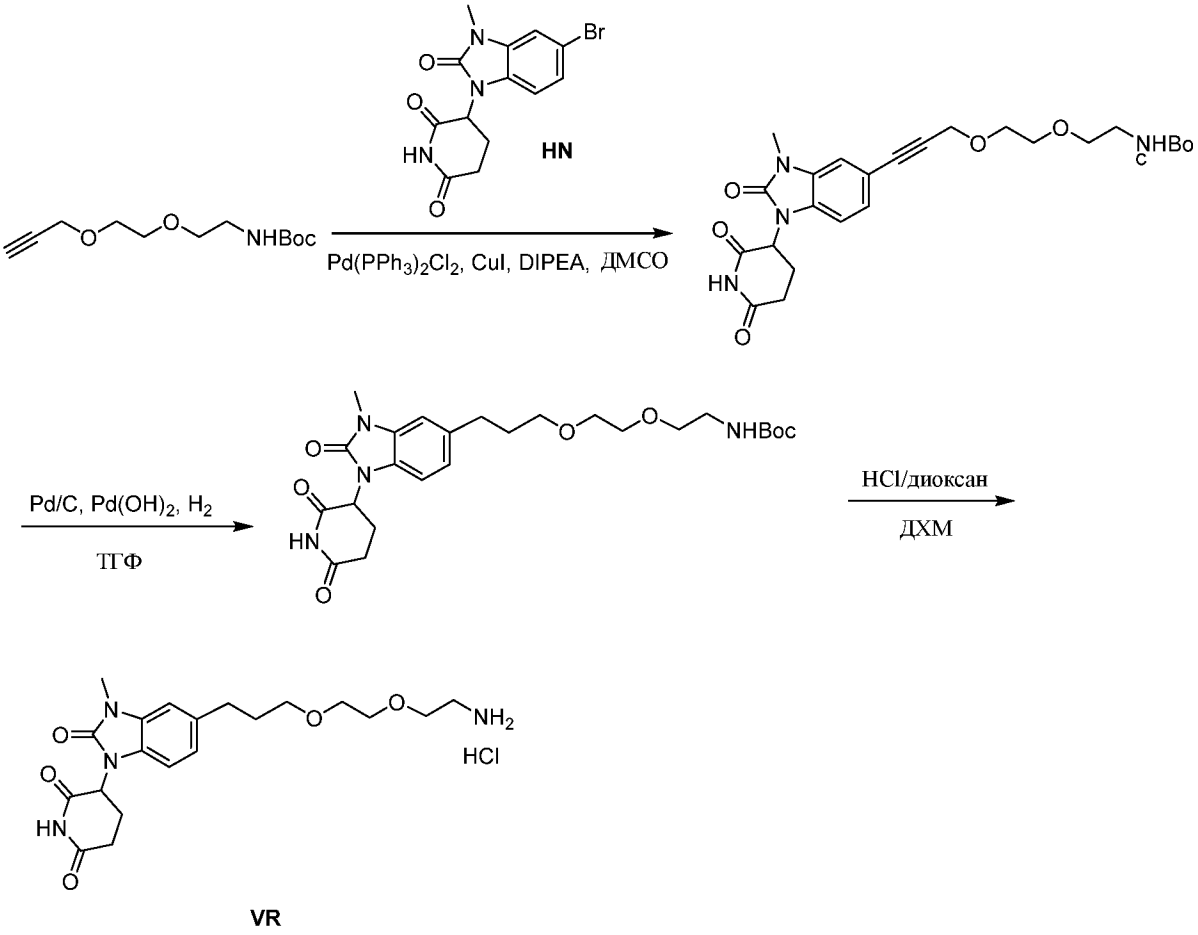
[004200] К раствору метил-5-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (0,300 г, 1,12 ммоль, промежуточное соединение VP) и 2-[2-[трет-

бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (402 мг, 1,12 ммоль, промежуточное соединение OM) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (510 мг, 1,34 ммоль) и DIPEA (361 мг, 2,80 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 часов. После завершения к смеси добавляли H_2O и образовался осадок. Смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 820 мкмоль, 73% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 610,3 $(M+H)^+$.

[004201] Стадия 2 - 5-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоновая кислота

[004202] К раствору метил-5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]пиридин-2-карбоксилата (500 мг, 820 мкмоль) в ТГФ (50 мл), H_2O (50 мл) и MeOH (10 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (172 мг, 4,10 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 часов. После завершения смесь pH доводили до 6-7 с помощью 1,0 M водного раствора HCl и образовался осадок. Смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 90% выход, 90% чистота) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,16 (s, 1H) 9,28 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H) 9,07 (s, 2H) 8,60 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H) 8,44 - 8,52 (m, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,18 - 8,25 (m, 1H) 7,64 - 7,78 (m, 1H) 7,19 - 7,52 (m, 1H) 1,52 (s, 9H) 1,09 - 1,28 (m, 1H) 0,35 - 0,50 (m, 2H) 0,24 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 596,2 $(M+H)^+$.

[004203] **3-[5-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион (Промежуточное соединение VR)**



[004204] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2 -иноксиэтокси]этил]карбамат

[004205] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (250 мг, 739 мкмоль, промежуточное соединение HN) и трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (540 мг, 2,22 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ) в ДМСО (10 мл) добавляли CuI (28,2 мг, 148 мкмоль), DIPEA (478 мг, 3,70 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (104 мг, 148 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в перчаточном боксе. После завершения реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 35 % выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 11,12 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 6,86 - 6,71 (m, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z*

506,3 $(M+4)^+$.

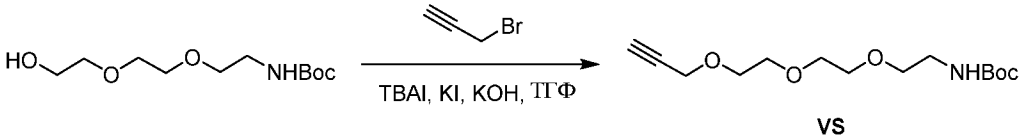
[004206] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этил]карбамат

[004207] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиэтокси]этил]карбамата (120 мг, 240 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 50 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 15 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 80% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) *m/z* 505,3 $(M+H)^+$.

[004208] Стадия 3 - 3-[5-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион

[004209] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (100 мг, 198 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС ($ИЭР^+$) *m/z* 405,2 $(M+H)^+$.

[004210] **Трет-бутил-N-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение VS)**

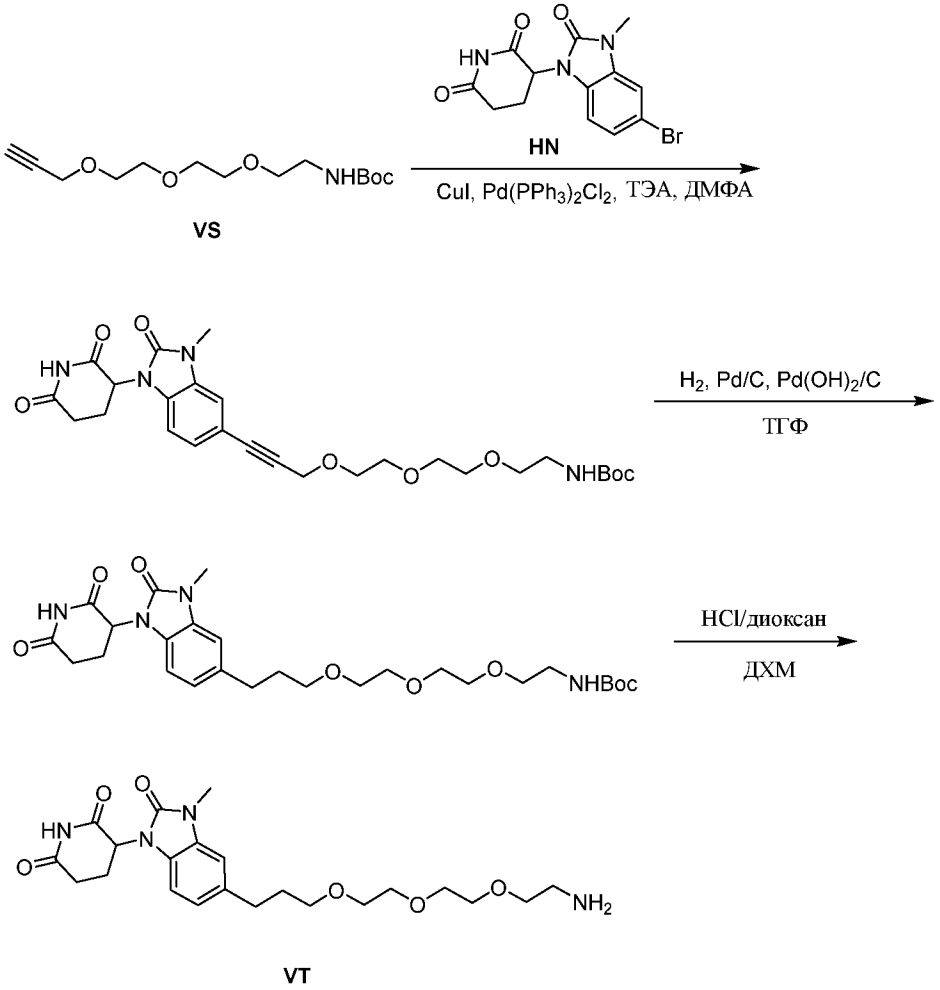


VS

[004211] Смесь трет-бутил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (3,00 г, 12,0 ммоль), 3-бромпроп-1-ина (1,72 г, 14,4 ммоль, 1,24 мл), TBAI (356 мг, 962 мкмоль), KI (299 мг, 1,81 ммоль) и KOH (675 мг, 12,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали

указанное в заголовке соединение (2,50 г, 72% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,05 (s, 1H), 4,22 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,76 - 3,60 (m, 8H), 3,55 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,35 - 3,27 (m, 2H), 2,44 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H).

[004212] **3-[5-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение VT)**



VS

VT

[004213] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[004214] Смесь трет-бутил-N-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]карбамата (849 мг, 2,96 ммоль, промежуточное соединение VS), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HN), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (311 мг, 443 мкмоль), CuI (84 мг, 443 мкмоль) и ТЭА (2,69 г, 26,6 ммоль, 3,70 мл) в ДМФА (15 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и

затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 49% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,07 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

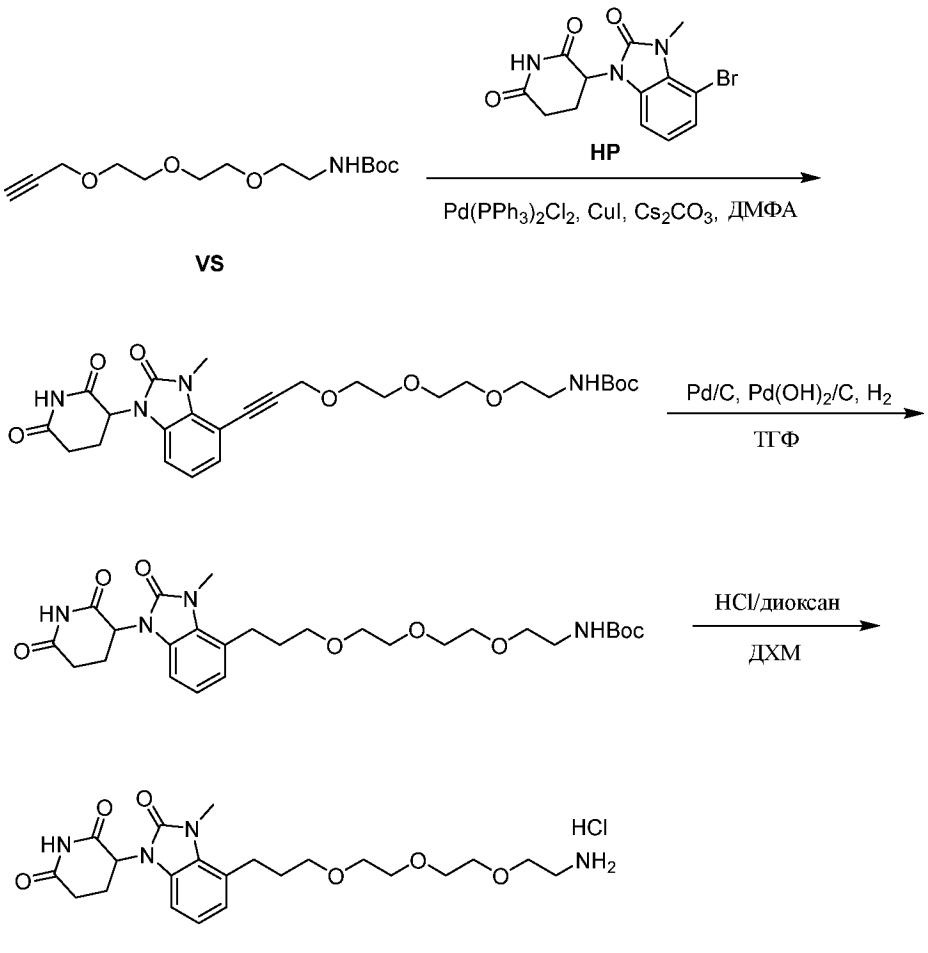
[004215] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]пропокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[004216] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этокси]этил]карбамата (400 мг, 734 мкмоль) в ТГФ (100 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 67% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,69 - 3,35 (m, 15H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,77 - 2,57 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[004217] Стадия 3 - 3-[5-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004218] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]пропокси]этокси]этокси]этил]карбамата (270 мг, 492 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 92% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,86 (s, 3H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 5,40 - 5,29 (m, 1H), 3,61 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 4H), 3,55 - 3,53 (m, 2H), 3,52 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,02 - 2,84 (m, 3H), 2,76 - 2,58 (m, 4H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H).

[004219] **3-[4-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение VU)**



[004220] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[004221] Смесь трет-бутил-N-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]карбамата (1,27 г, 4,44 ммоль, промежуточное соединение VS), 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP), CuI (85 мг, 446 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (311 мг, 443 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,41 г, 7,39 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения после охлаждали до 25 °C, смесь фильтровали через слой целита и осадок промывали с использованием ЭА (50 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли, разбавляли водой (100 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (3

X 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (420 мг, 52% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 12,4, 5,6 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,61 - 3,69 (m, 5H), 3,55 - 3,60 (m, 2H), 3,46 - 3,55 (m, 6H), 3,05 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,58 - 2,76 (m, 3H), 2,04 - 2,02 (m, 1H), 1,36 (s, 9 H).

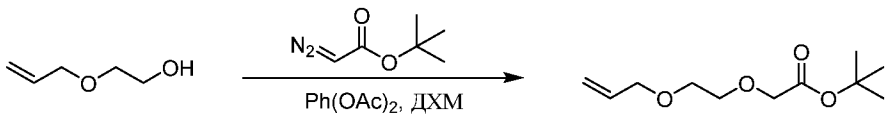
[004222] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[004223] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этокси]этил]карбамата (500 мг, 918 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 918 мкмоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$ (200 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали через слой целита, и осадок промывали с использованием ЭА (20 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 90% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 549,2 $(M+H)^+$.

[004224] Стадия 3 - 3-[4-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004225] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этил]карбамата (100 мг, 182 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 98% выход, HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 449,3 $(M+H)^+$.

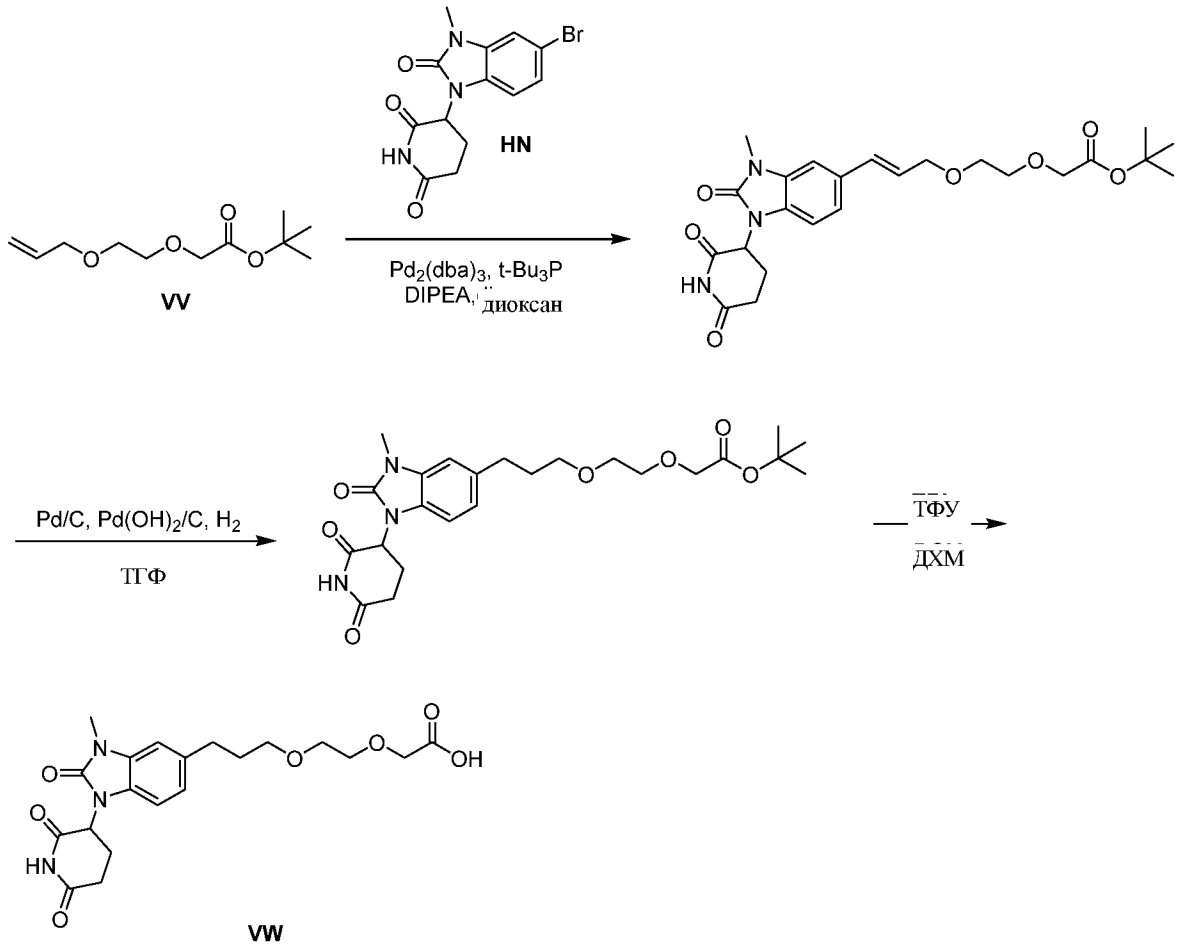
[004226] **Трет-бутил-2-(2-аллилоксиэтокси)ацетат (Промежуточное соединение VV)**



VV

[004227] К смеси 2-аллилоксиэтанола (3,00 г, 29,3 ммоль) и диацетоксиродия (520 мг, 1,18 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-диазоацетата (12,5 г, 88,1 ммоль, № CAS 35059-50-8) в ДХМ (30 мл) при 25 °C в течение 2 часов. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения к смеси добавляли HOAc (5,0 мл). Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,80 г, 100% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,00 - 5,85 (m, 1H), 5,29 (dd, J = 17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,19 (dd, J = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 4H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

[004228] **2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение VW)**



[004229] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[2-[(E)-3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5 -ил]аллилокси]этокси]ацетат

[004230] Смесь трет-бутил-2-(2-аллилоксиэтокси)ацетата (1,50 г, 4,62 ммоль, промежуточное соединение VV), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HN), $Pd_2(dba)_3$ (168 мг, 183 мкмоль), t-Bu_3P (720 мг, 355 мкмоль, 10 масс. %) и DIPEA (468 мг, 3,62 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 59% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 496,1 $(M+Na)^+$.

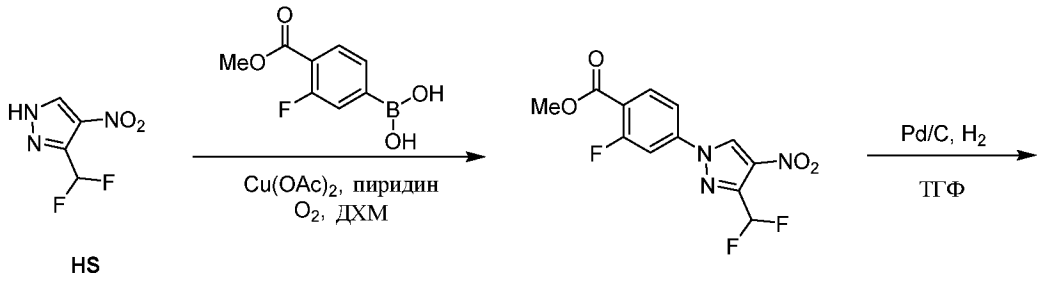
[004231] Стадия 2 -Трет-бутил-2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]ацетат

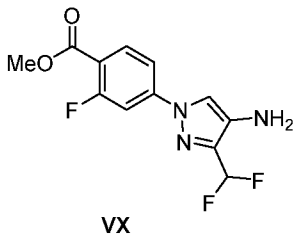
[004232] Смесь трет-бутил-2-[2-[(E)-3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол -5-ил]аллилокси]этокси]ацетата (500 мг), Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$ (200 мг, 1,42 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали, и осадок промывали с использованием ЭА (20 мл). Фильтрат и жидкости после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,25 - 5,20 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,76 - 2,71 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 2H) 1,49 (s, 9H).

[004233] Стадия 3 -2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]уксусная кислота

[004234] К раствору трет-бутил-2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]ацетата (400 мг, 815 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (4 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия 0,1% ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 42% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,26 - 5,22 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,64 - 3,62 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,92 - 2,72 (m, 6H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H).

[004235] **Метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоат (Промежуточное соединение VX)**





[004236] Стадия 1 - Метил-4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоат

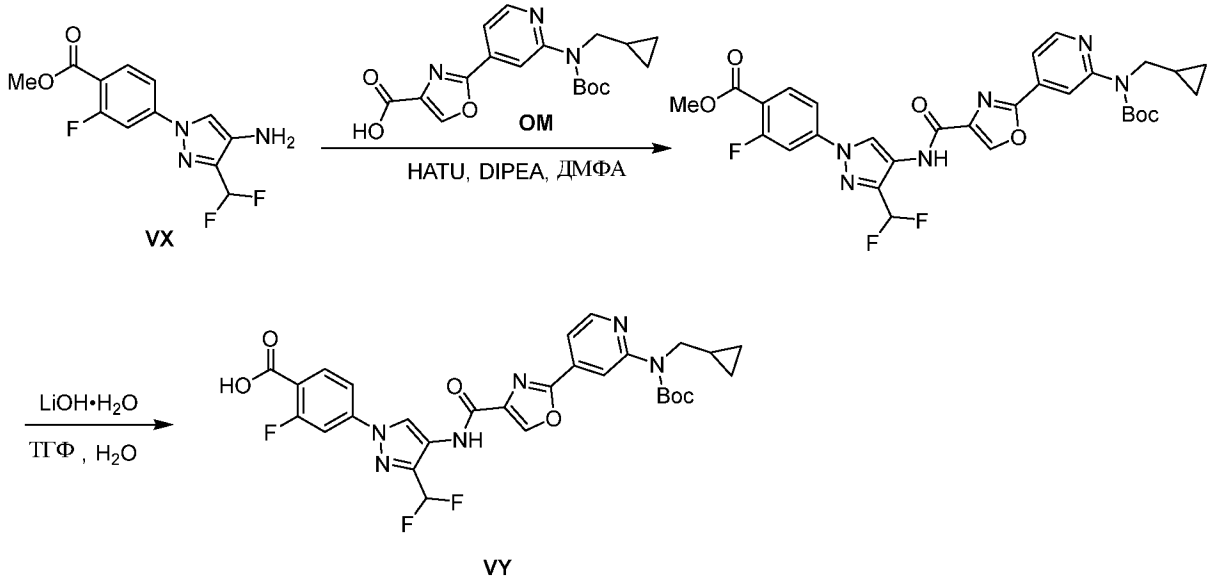
[004237] К раствору 3-(дифторметил)-4-нитро-1H-пиразола (1,00 г, 6,13 ммоль, промежуточное соединение HS) и (3-фтор-4-метоксикарбонил-фенил)бороновой кислоты (1,58 г, 7,97 ммоль, № CAS 3505083-04-5) в ДХМ (20 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (2,23 г, 12,3 ммоль) и пиридин (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере кислорода (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь гасили аммиачной водой (30 мл), затем смесь перемешивали и отделяли. Органический слой подкисляли с помощью 1 н. HCl (20 мл) и pH доводили до значения < 5, отделяли и промывали солевым раствором (20 мл), концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2), и затем растирали с использованием ПЭ/ЭА = 10/1 (50 мл), фильтровали и остаток на фильтре концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 19% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 2H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,61 - 7,30 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

[004238] Стадия 2 - Метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоат

[004239] К раствору метил-4-[3-(дифторметил)-4-нитро-пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоата (350 мг, 1,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате

чего получали указанное в заголовке соединение (310 мг, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 286,1 $(M+H)^+$.

[004240] **4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензойная кислота (Промежуточное соединение VY)**



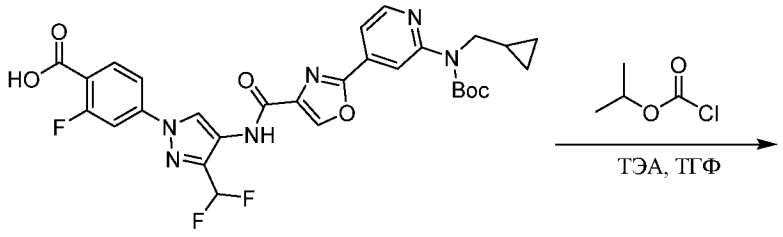
[004241] Стадия 1 - Метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоат

[004242] К раствору метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоата (310 мг, 1,09 ммоль, промежуточное соединение VX) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (391 мг, 1,09 ммоль, промежуточное соединение OM) в ДМФА (6,00 мл) добавляли HATU (496 мг, 1,30 ммоль) и DIPEA (421 мг, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (50 мл), и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,16 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,22 - 1,12 (m, 1H), 0,45 - 0,37 (m, 2H), 0,28 - 0,21 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 627,0 $(M+H)^+$.

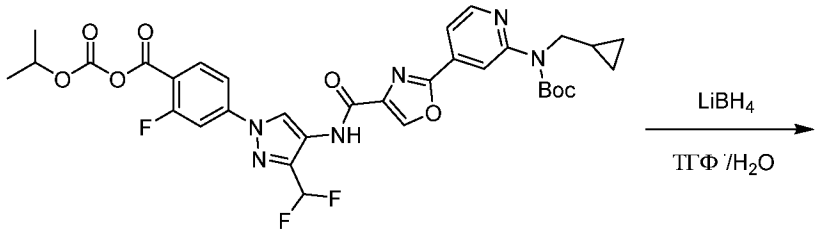
[004243] Стадия 2 - 4-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензойная кислота

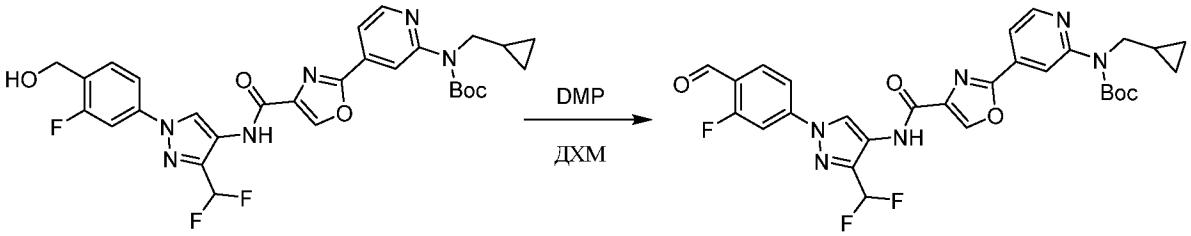
[004244] К смеси метил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоата (600 мг, 958 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (160 мг, 3,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ. Остаток разбавляли водой (30 мл), подкисляли с помощью 1 н. HCl до значения pH, равного 3-5, фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (570 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 9,15 - 8,95 (m, 2H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,71 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,15 (m, 1H), 3,87 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,80 - 0,69 (m, 1H), 0,49 - 0,36 (m, 2H), 0,29 - 0,15 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 613,2 $(M+H)^+$.

[004245] **Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(3-фтор-4-формил-фенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (Промежуточное соединение VZ)**



VY





VZ

[004246] Стадия 1 - Изопропоксикарбонил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоат

[004247] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензойная кислота (1,00 г, 1,63 ммоль, промежуточное соединение VY) и ТЭА (413 мг, 4,08 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли изопропилхлорформиат (400 мг, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 699,0 $(M+H)^+$.

[004248] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

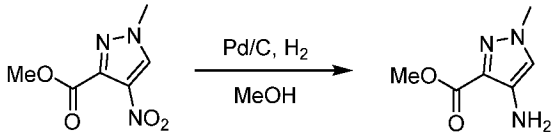
[004249] К раствору изопропоксикарбонил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоата (1,14 г, 1,63 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (60 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $LiBH_4$ (178 мг, 8,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения смесь гасили водой (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с ДХМ/ПЭ = 1/10 (50 мл), фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,91 г, 93% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 3H), 7,61 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 54,3, Гц, 1H), 5,37 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,86 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,20 - 1,10 (m, 1H), 0,44 - 0,37 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 599,2 $(M+H)^+$.

[004250] Стадия 3 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(3-фтор-4-формил-фенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[004251] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (0,91 г, 1,52 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (774 мг, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов. После завершения смесь гасили $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и $NaHCO_3$ (30 мл), перемешивали в течение 10 минут, затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с использованием ПЭ/ДХМ (10/1, 50 мл), фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (840 мг, 93% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 - 7,91 (m, 3H), 7,70 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 107,6 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 0,44 - 0,38 (m, 2H), 0,28 - 0,20 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 597,2 $(M+H)^+$.

[004252] **2- Метил-4-амино-1-метилпиразол-3-карбоксилат (Промежуточное**

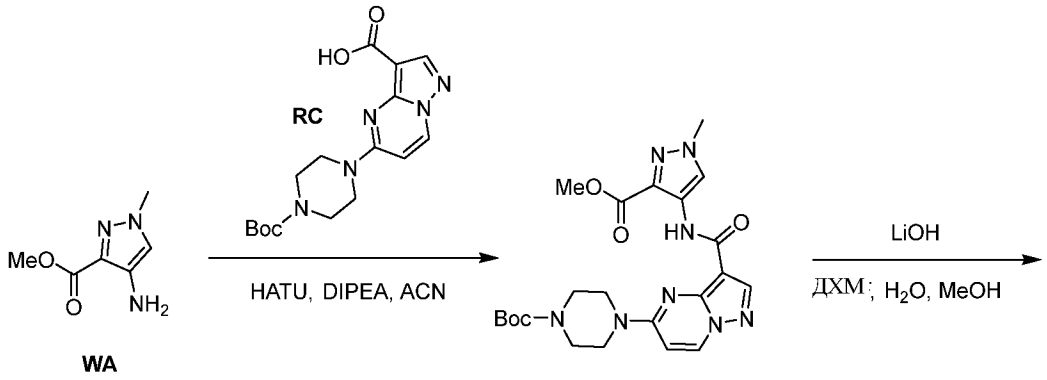
соединение WA)

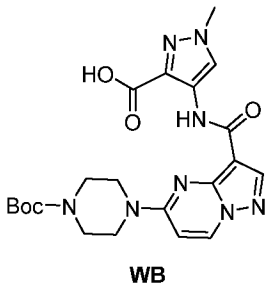


WA

[004253] К смеси метил-2-метил-4-нитро-пиразол-3-карбоксилата (0,5 г, 2,70 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения LK) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,12 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

[004254] **1-4-[[5-(4-Трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение WB)**





WB

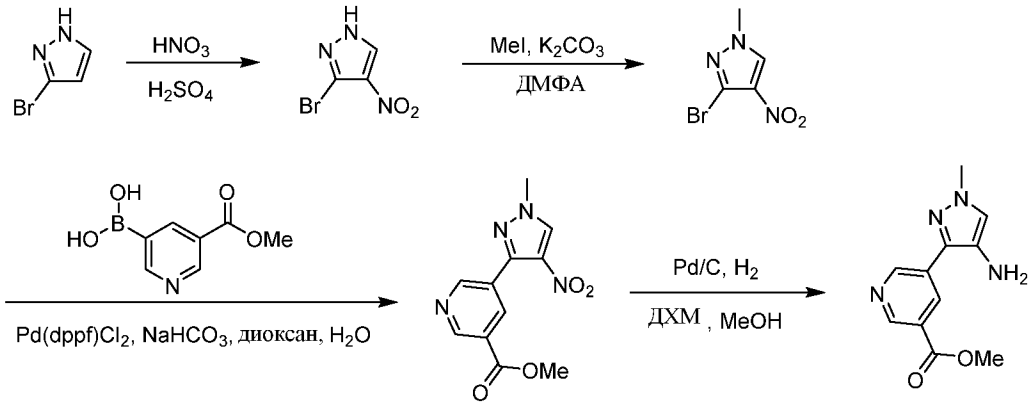
[004255] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[(3-метоксикарбонил-1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

[004256] К смеси метил-4-амино-1-метилпиразол-3-карбоксилата (232 мг, 1,50 ммоль, промежуточное соединение WA) и 5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (400 мг, 1,15 ммоль, промежуточное соединение RC) в ACN (10 мл) добавляли DIPEA (446 мг, 3,45 ммоль, 601 мкл) и HATU (875 мг, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 44% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 7H), 3,86 (s, 3H), 3,61 - 3,49 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

[004257] Стадия 2 - 1-4-[[5-(4-Трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-карбоновая кислота

[004258] К смеси трет-бутил-4-[3-[(3-метоксикарбонил-1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 412 мкмоль) в раствор ТГФ (10 мл), MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (98,8 мг, 4,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. On соединение, реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (1 н.) до тех пор, пока pH не становился равен 5-6, затем смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (194 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,76 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,12 - 3,87 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

[004259] **Метил-5-(4-амино-1-метилпиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение WC)**



WC

[004260] Стадия 1 - 3-Бром-4-нитро-1H-пиразол

[004261] К раствору 3-бром-1H-пиразола (10 г, 68,0 ммоль) в H_2SO_4 (50 мл) добавляли HNO_3 (10,7 г, 170 ммоль) при 0~10 °C. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения смесь охлаждали до 25 °C. Затем смесь вливали в ледяную воду (300 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 150 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11,2 г, 85% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,94 (s, 1 H).

[004262] Стадия 2 - 3-Бром-1-метил-4-нитро-пиразол

[004263] К смеси 3-бром-4-нитро-1H-пиразола (6,20 г, 32,3 ммоль) и K_2CO_3 (5,36 г, 38,7 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли MeI (5,50 г, 38,7 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли водой (200 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 20:1-3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,90 г, 58% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

[004264] Стадия 3 - Метил-5-(1-метил-4-нитро-пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксилат

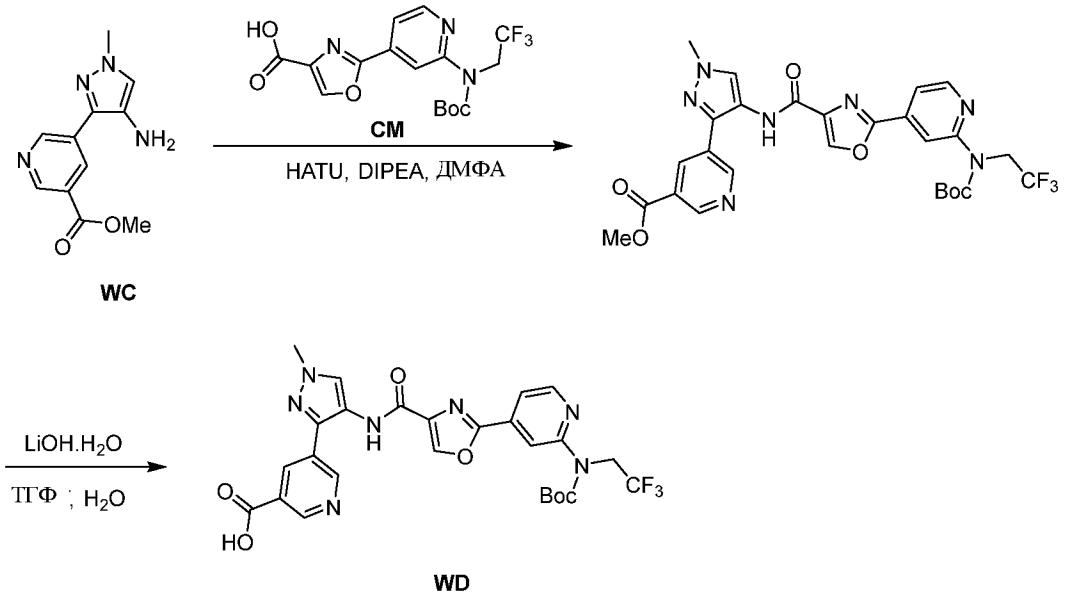
[004265] Смесь 3-бром-1-метил-4-нитро-пиразола (3,80 г, 18,4 ммоль), (5-метоксикарбонил-3-пиридил)бороновой кислоты (4,67 г, 25,8 ммоль, № CAS 871329-53-2),

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (800 мг, 979 мкмоль) и $NaHCO_3$ (3,10 г, 36,8 ммоль) в диоксане (50 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. После завершения смесь охлаждали до 25 °C. Смесь разбавляли водой (100 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 5:1-ДХМ: ЭА = 2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,95 г, 61% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

[004266] Стадия 4 - Метил-5-(4-амино-1-метилпиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксилат

[004267] Смесь метил-5-(1-метил-4-нитро-пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксилата (2,90 г, 11,0 ммоль) и Pd/C (500 мг, 11,0 ммоль, 10 масс. %) в ДХМ (80 мл) и MeOH (40 мл) перемешивали при 25 °C в течение 6 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали, и осадок промывали с использованием MeOH (50 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии ($NH_3{\cdot}H_2O$ условия), в результате чего получали неочищенный продукт (1,8 г). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge BEH C18, 250*50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 1%-26%, 32 МИН; 45% мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (470 мг, 18% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,13 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,70 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

[004268] **5-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-ил]пиридин-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение WD)**



[004269] Стадия 1 - 5-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-ил]пиридин-3-карбоксилат

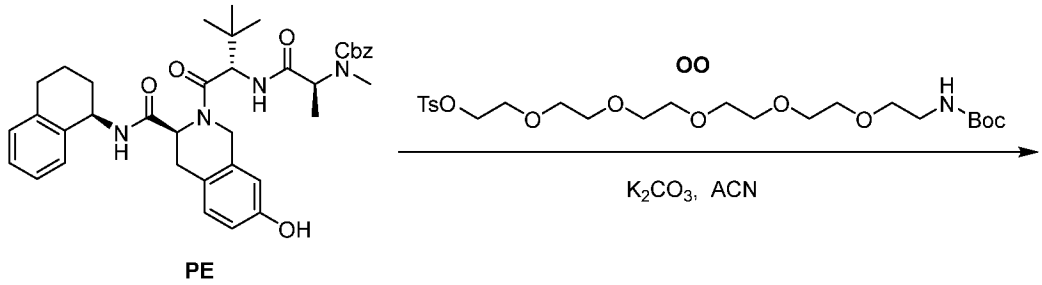
[004270] Смесь метил-5-(4-амино-1-метилпиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксилата (90,0 мг, 387 мкмоль, промежуточное соединение WC), 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (153 мг, 395 мкмоль, промежуточное соединение CM), HATU (192 мг, 504 мкмоль) и DIPEA (101 мг, 781 мкмоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь объединяли с другой идентичной партией. Объединенную смесь гасили водой (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 86% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,88 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,02 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 1,55 (s, 9 H).

[004271] Стадия 2 - 5-[4-[[2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

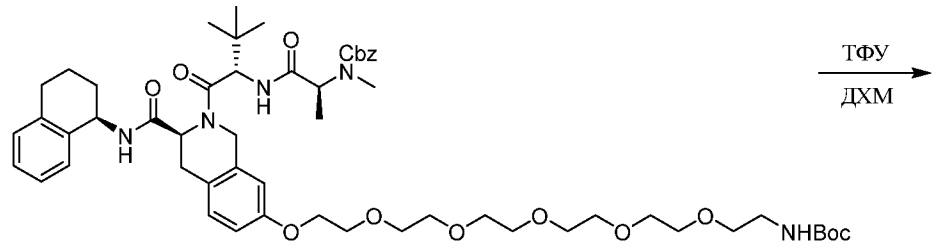
[004272] К раствору метил-5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-ил]пиридин-3-карбоксилата (200 мг, 332 мкмоль) в ТГФ (6 мл) добавляли раствор $LiOH{\cdot}H_2O$ (21 мг, 500 мкмоль) в H_2O (2 мл) при 25 °C. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение

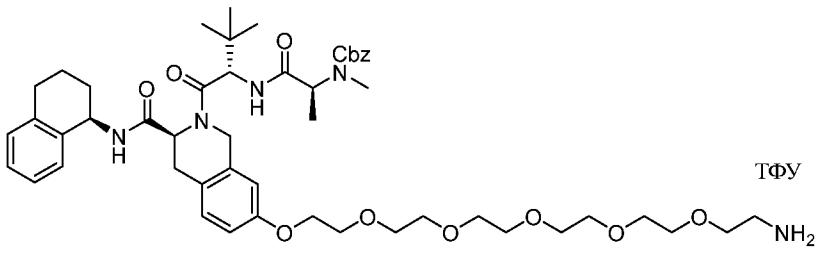
16 часов. После завершения реакционную смесь гасили ТФУ (60 мг). Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 81% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,47 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,64 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,89 (q, J = 9,2 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

[004273] **Бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-1-[(3S)-7-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2-2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение WE)**



PE





WE

[004274] Стадия 1 - бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-

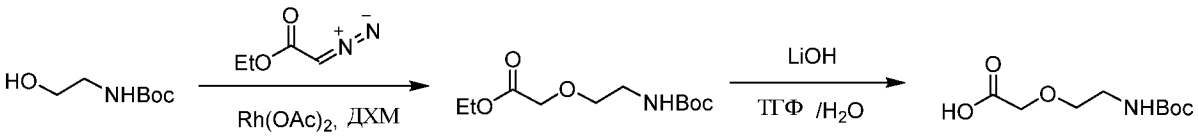
гексаокса-5-азадокозан-22-ил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат

[004275] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-гидрокси-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,6 г, 2,45 ммоль, промежуточное соединение ПЭ) в CH_3CN (75 мл) добавляли 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил-4-метилбензолсульфонат (1,57 г, 2,94 ммоль, промежуточное соединение ОО) и K_2CO_3 (507,2 мг, 3,68 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Твердое вещество затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ / MeOH), в результате чего получали указанное в заголовке соединение(1,58 г, 61% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$): m/z 510,01 $(M+H)^+$.

[004276] Стадия 2 - бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((17-амино-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат 2,2,2-трифторацетат

[004277] К раствору бензил-((S)-1-(((S)-1-((S)-7-((2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20-гексаокса-5-азадокозан-22-ил)окси)-3-(((R)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (1,3 г, 1,28 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN / H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,05 г, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (dd, J = 49,8, 8,6 Гц, 1H), 8,00 – 7,48 (m, 4H), 7,35 (s, 5H), 7,23 – 6,61 (m, 7H), 5,31 – 4,23 (m, 9H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,75 – 3,73 (m, 2H), 3,62 – 3,27 (m, 18H), 2,99 – 2,94 (m, 3H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 2,79 – 2,62 (m, 3H), 1,96 – 1,47 (m, 4H), 1,21 – 1,11 (m, 3H), 0,99 (s, 6H), 0,92 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 918,7.

[004278] **2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение WF)**



WF

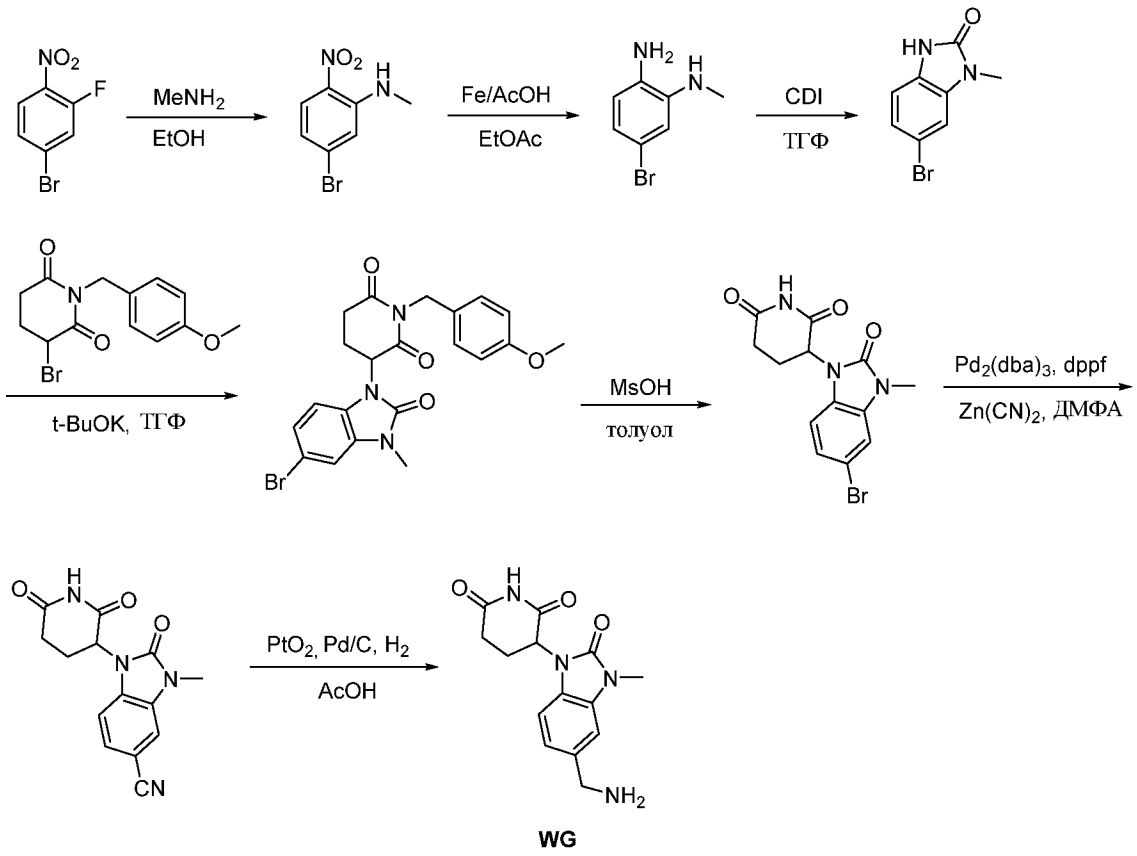
[004279] Стадия 1 - Этил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]ацетат

[004280] К смеси трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (10,0 г, 62,0 ммоль, 9,62 мл, № CAS 26690-80-2) и $Rh(OAc)_2$ (274 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (200 мл) медленно по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (10,6 г, 93,0 ммоль, 9,74 мл, № CAS 623-73-4) в ДХМ (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (12,0 г, 78% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,25 (s, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,31 (q, *J* = 5,2 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[004281] Стадия 2 - 2-[2-(Трет-бутоксикарбониламино)этокси]уксусная кислота

[004282] К смеси этил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]ацетата (1,00 г, 4,04 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (10 мл) и H_2O (5 мл) добавляли LiOH (193 мг, 8,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (1 н.) до тех пор, пока pH не становился равен 5 - 6, затем смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ, и остаток подвергали экстракции с использованием ЭА (5 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (886 мг, 99% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,06 (q, *J* = 5,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

[004283] **3-[5-(аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WG)**



WG

[004284] Стадия 1 - 5-бром-N-метил-2-нитроанилин

[004285] К раствору 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (23 г, 105 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли $MeNH_2$ (250 мл, 33% в EtOH). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (300 мл), промывали водой (200 мл x 2) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (23 г, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,01(s, 1H), 6,76 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,02 (s,3H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M+1]^+$ = 231,1

[004286] Стадия 2 - 5-бром-N1-метилбензол-1,2-диамин

[004287] К раствору 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (23,0 г, 0,10 моль) в AcOH (230 мл)/ EtOAc (230 мл)/(50 мл) добавляли Fe (20 г, 0,36 моль) при 50 °C. После добавления реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь

охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (300 мл) и H_2O (300 мл). Органический слой промывали H_2O (500 мл x 2) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке (ЭА: ПЭ = 1:2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (14 г, 70% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 201,1$.

[004288] Стадия 3 - 6-бром-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он

[004289] К раствору 5-бром-N1-метилбензол-1,2-диамин (14 г, 69,3 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли CDI (13,4 г, 83,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение reflux 2 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (ЭА : ПЭ = 1 : 2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10 г, 63% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ11,0 (s, 1Н), 7,33 (s, 1Н), 7,13 (t, J = 8,0 Гц 1Н), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1Н), 3,26 (s, 3Н). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 227,1$.

[004290] Стадия 4 - 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

[004291] К раствору 6-бром-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она (5,0 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли t-BuOK (2,48 г, 22,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем добавляли 3-бром-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (6,9 г, 22,1 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным воднвм раствором хлорида аммония, подвергали экстракции с использованием ЭА (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H_2O (80 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (EtOAc : ДХМ = 1 : 1), в результате чего получали 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (3,7 г, 36,6% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,47 (d, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,23 – 7,13 (m, 3Н), 7,00 (d, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,88 – 6,81 (m, 2Н), 5,53 (dd, J = 13,0, 5,4 Гц, 1Н), 4,78 (q, J = 14,3 Гц, 2Н), 3,72

(s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,12 – 2,95 (m, 1H), 2,86 – 2,63 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 458,1$.

[004292] Стадия 5 - 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[004293] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (7,6 г, 16,6 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (20 мл). Реакционный раствор нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с удалением толуола. Остаток разбавляли посредством CH_3CN и очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (CH_3CN/H_2O = 5%-80%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,4 г, 61% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,38 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 338,1$.

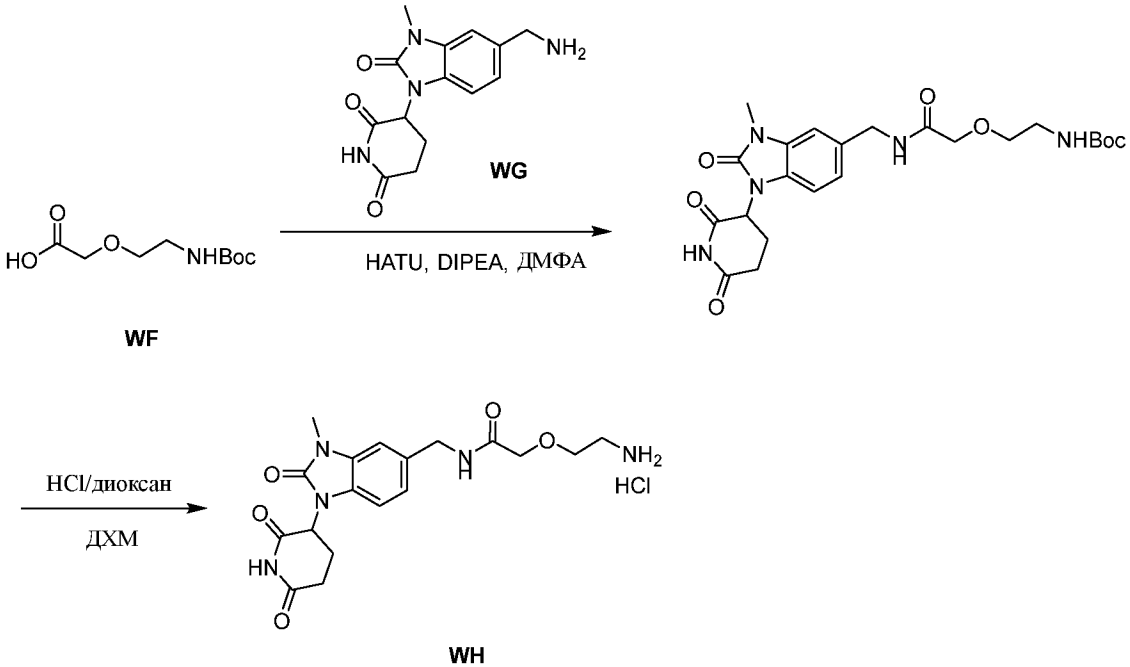
[004294] Стадия 6 -1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил

[004295] Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (5 г, 14. 8 ммоль), цианида цинка (6,9 г, 59,2 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (1,4 г, 1,5 ммоль) и 1,1'-ферроценбис(дифенилфосфина) (1,6 г, 3,0 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагревали до 120 °C и перемешивали в течение 19 ч в атмосфере азота в плотно закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ДХМ = 2/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3 г, 71%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,5 Гц, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 5,46 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,83 - 2,94 (m, 1 H), 2,59 - 2,78 (m, 2 H), 2,01 - 2,09 (m, 1 H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 284,9$.

[004296] Стадия 7 - 3-(5-(аминометил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона ацетат

[004297] К раствору 1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрила (2,3 г, 8,1 ммоль) в AcOH (20 мл) добавляли PtO_2 (98,8 мг, 0,41 ммоль) и 10 масс. % палладий на активированном угле (850 мг, 0,81 ммоль). Смесь гидрировали в течение 1 ч при 85 psi (примерно 586 кПа) при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,8 г, количественный выход) в виде соли AcOH. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,24 (s, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 5,36 (dd, J =12,76, 5,38 Гц, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,83 - 2,96 (m, 1 H), 2,57 - 2,78 (m, 2 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 1,85 (ушир. s., 6 H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[M-NH_2]^+$ = 272,17.

[004298] **2-(2-Аминоэтокси)-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]ацетамид (Промежуточное соединение WH)**



[004299] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]-2-оксо-этокси]этил]карбамат

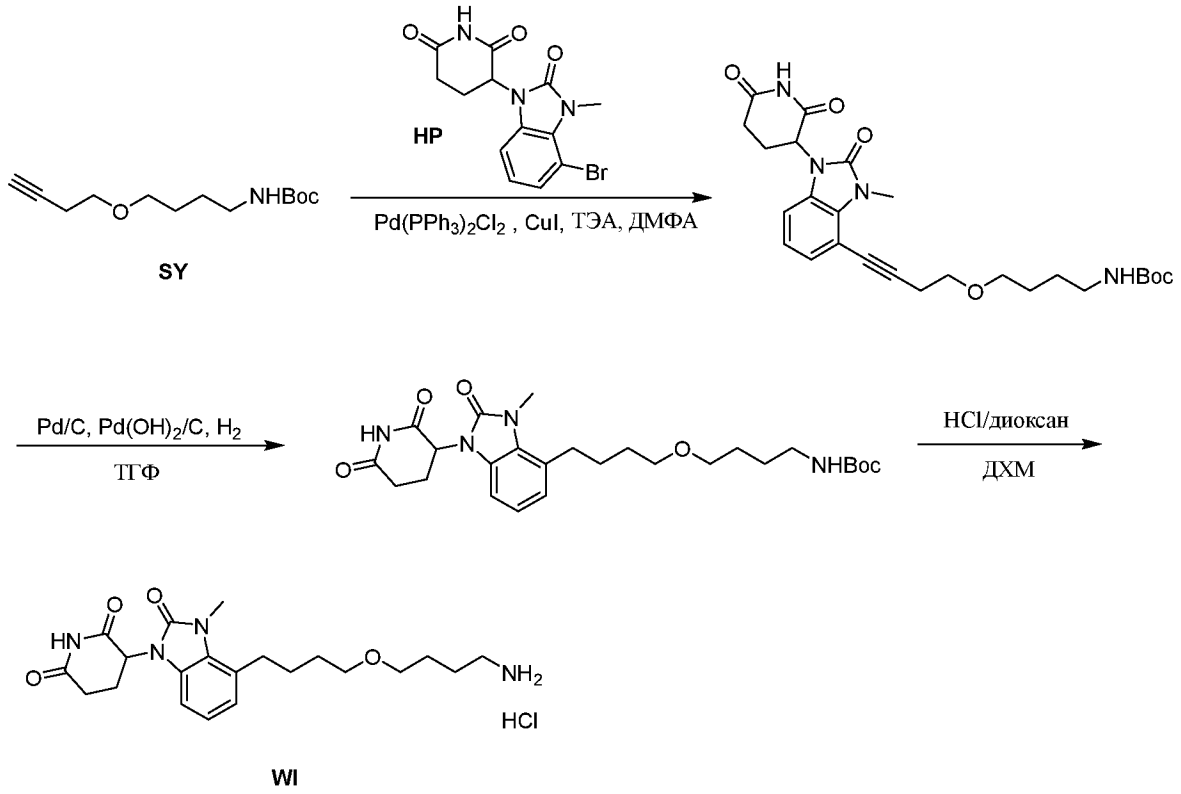
[004300] К смеси 2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]уксусной кислоты (405 мг, 1,85 ммоль, промежуточное соединение WF) и DIPEA (994 мг, 7,70 ммоль, 1,34 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (702 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C Затем добавляли 3-[5-(аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

(0,50 г, 1,54 ммоль, HCl, промежуточное соединение WG). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 66% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 390,2 $(M+H-100)^+$.

[004301] Стадия 2 - 2-(2-Аминоэтокси)-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]ацетамид

[004302] К смеси трет-бутил-N-[2-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]-2-оксо-этокси]этил]карбамата (400 мг, 817 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 75% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,53 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 390,2 $(M+H)^+$.

[004303] **3-[4-[4-(4-Аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WI)**



[004304] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инокси]бутил]карбамат

[004305] Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-N-(4-бут-3-иноксибутил)карбамата (1,07 г, 4,44 ммоль, промежуточное соединение SY), CuI (84 мг, 443 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (311 мг, 443 мкмоль) и ТЭА (2,69 г, 26,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 три раза, и затем смесь перемешивали при 85 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 60 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (460 мг, 58% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС

(ИЭР$^+$) *m/z* 499,3 $(M+1)^+$.

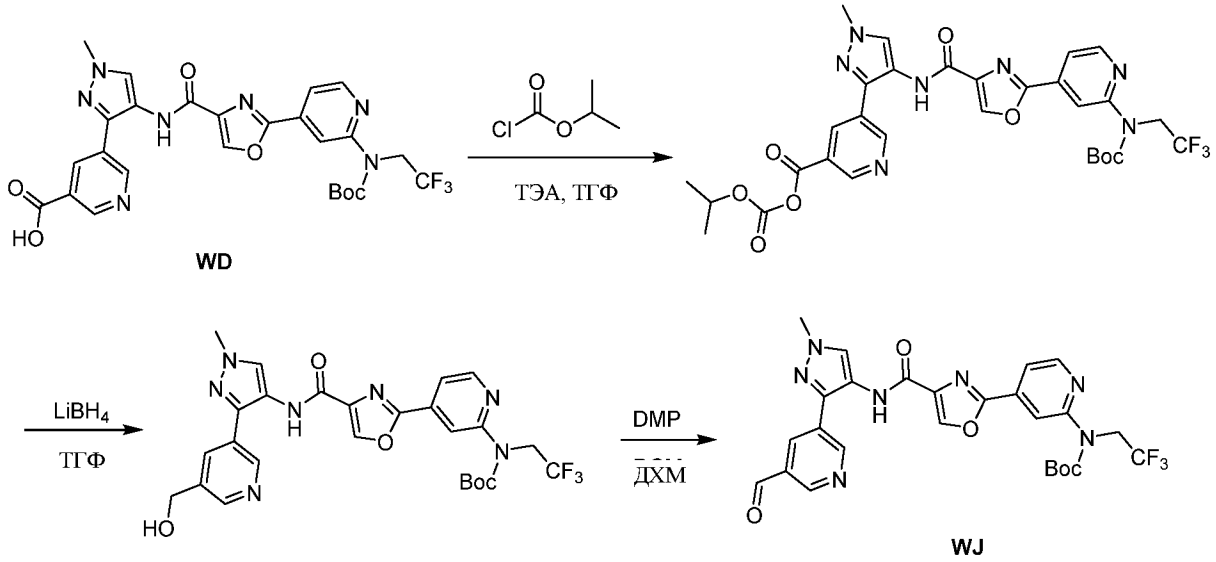
[004306] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутокси]бутил]карбамат

[004307] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-иноксиj]бутил]карбамата (460 мг, 922 мкмоль) в ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (463 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 2H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,40 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 5H), 2,77 - 2,58 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

[004308] Стадия 3 - 3-[4-[4-(4-Аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004309] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутокси]бутил]карбамата (460 мг, 915 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 90% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 6,81 - 6,79 (m, 1H), 5,30 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 3H), 2,76 - 2,55 (m, 4H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 8H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 403,1 $(M+1)^+$.

[004310] **Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(5-формил-3-пиридил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (Промежуточное соединение WJ)**



[004311] Стадия 1 – Изопропоксикарбонил-5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-ил]пиридин-3-карбоксилат

[004312] К раствору 5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (640 мг, 1,09 ммоль, промежуточное соединение WD) и ТЭА (560 мг, 5,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли изопропилхлорформиат (340 мг, 2,77 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием ТГФ (10 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 674,3 $(M+H)^+$.

[004313] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

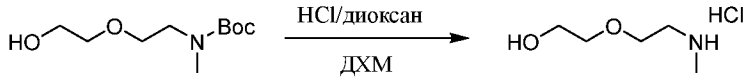
[004314] К раствору изопропоксикарбонил-5-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-1-метилпиразол-3-ил]пиридин-3-карбоксилата в ТГФ (30 мл) добавляли $LiBH_4$ (147 мг, 6,75 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 1 часа. После завершения смесь добавляли воду (100 мл). Смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 60 мл). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего

получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 60% выход на двух стадиях) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 - 8,92 (m, 2H), 8,59 (m, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 4,89 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

[004315] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(5-формил-3-пиридил)-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[004316] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (360 мг, 573 мкмоль) в ДХМ (20 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (360 мг, 848 мкмоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали в течение 3 часов при 0-10 °C. После завершения смесь разбавляли ДХМ (20 мл), промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 97% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,21(s, 1H), 9,26 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,08 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 - 8,52 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,87 (q, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

[004317] **2-[2-(Метиламино)этокси]этанол (Промежуточное соединение WK)**

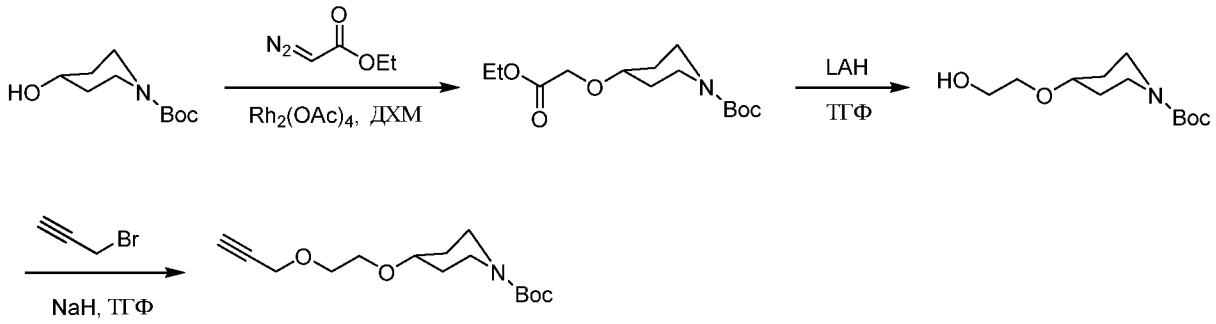


WK

[004318] К раствору трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-N-метилкарбамата (3,00 г, 13,7 ммоль, синтезированного на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения FY) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,10 г, 99% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,67 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 5,2 Гц, 3H).

[004319] **Трет-бутил-4-(2-проп-2-иноксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат**

(Промежуточное соединение WM)



WM

[004320] Стадия 1 - Трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксо-этокси)пиперидин-1-карбоксилат

[004321] К смеси трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 24,8 ммоль, № CAS 109384-19-2) и диацетоксиродия (274 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли раствор этил-2-диазоацетата (8,50 г, 74,5 ммоль) в ДХМ (60 мл) при 0 - 10 °C в течение 2 часов. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 40 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,00 г, 98% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,28 - 4,20 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,57 (m, 1H) 3,12 - 3,05 (m, 2H), 1,87 - 1,86 (m, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33 - 1,28 (s, 3H).

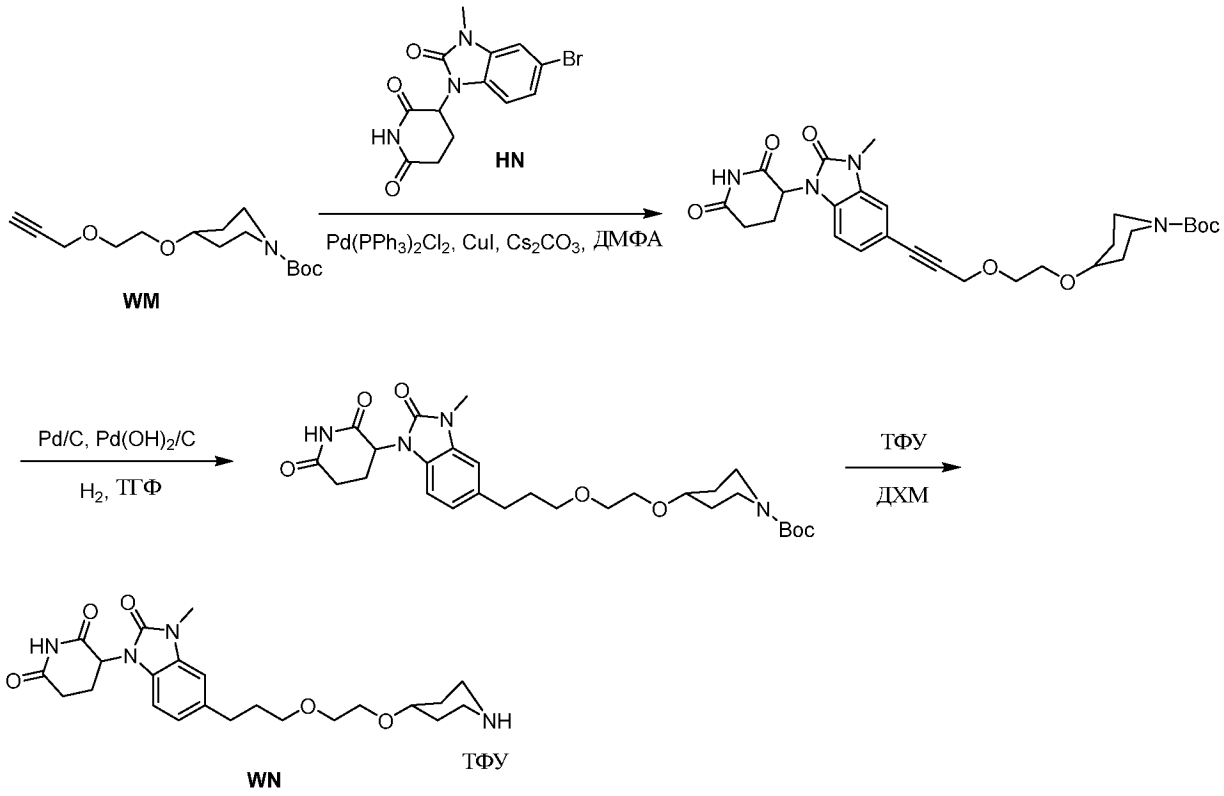
[004322] Стадия 2 - Трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат

[004323] К суспензии LAH (1,59 г, 41,8 ммоль) в ТГФ (40 мл) медленно добавляли раствор трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксо-этокси)пиперидин-1-карбоксилата (6,00 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-10 °C. Смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь медленно гасили водой (1,60 мл) при 0-10°C. Затем к смеси добавляли 10% водный раствор NaOH (1,60 мл) и воду (4,80 мл). Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с использованием ЭА (50 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 67% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,76 - 3,75 (m, 2H), 3,74 - 3,73 (m, 2H), 3,60 - 3,58 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 1,85 - 1,84 (m, 2H), 1,57 - 1,52 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[004324] Стадия 3 - Трет-бутил-4-(2-проп-2-иноксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат

[004325] К раствору трет-бутил-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,80 г, 15,4 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (1,86 г, 46,5 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли 3-бромпроп-1-ин (2,76 г, 23,2 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Смесь разбавляли водой (100 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,70 г, 84% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,22 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[004326] **3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[2-(4-пиперидилокси)этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WN)**



[004327] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2 -иноксиэтокси]пиперидин-1-карбоксилат

[004328] Смесь трет-бутил-4-(2-проп-2-иноксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,82 ммоль, промежуточное соединение WM), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HN), CuI (45,0 мг, 236 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (166 мг, 236 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль) и 4Å МС (400 мг) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь охлаждали до 20 °C. Смесь разбавляли ЭА (50 мл), фильтровали и осадок промывали с использованием ЭА (30 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (420 мг, 65% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 5,41 - 5,37 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 4H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 2H) 1,38 (s, 9H), 1,35 - 1,30 (m, 2H).

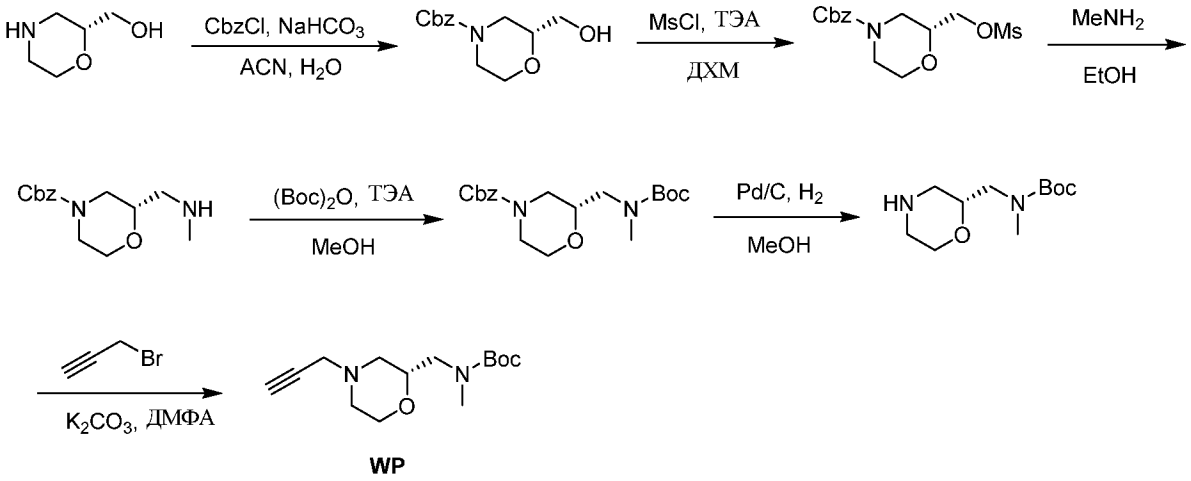
[004329] Стадия 2 - Трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]пиперидин-1-карбоксилат

[004330] Смесь трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 739 мкмоль), $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 739 мкмоль, 10 масс. %) и Pd/C (100 мг, 739 мкмоль, 10 масс. %) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 25 °C в течение 20 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали, и осадок промывали с использованием ЭА (10 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 99 % выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 3H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 1,93 - 1,91 (m, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 3H), 1,64 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[004331] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[2-(4-пиперидилокси)этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004332] К раствору трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 183 мкмоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли ТФУ (1,0 мл) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (81,0 мг, 99% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 445,3 $(M+H)^+$.

[004333] **Трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамат (Промежуточное соединение WP)**



WP

[004334] Стадия 1 - Бензил-(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат

[004335] К раствору [(2R)-морфолин-2-ил]метанола (2,50 г, 16,2 ммоль, HCl, № CAS 156925-22-3), $NaHCO_3$ (4,10 г, 48,8 ммоль) в смешанном растворителе ACN (80,0 мл) и H_2O (80,0 мл) по каплям добавляли CbzCl (4,16 г, 24,4 ммоль, 3,47 мл) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением ACN. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл), и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,7 г, 90% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,33 (m, 5H), 5,17 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 3H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 3H), 3,13 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H).

[004336] Стадия 2 - Бензил-(2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилат

[004337] К раствору бензил-(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (3,70 г, 14,7 ммоль), и ТЭА (4,47 г, 44,1 ммоль) в ДХМ (40,0 мл) добавляли MsCl (2,53 г, 22,0 ммоль) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали H_2O (3 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,85 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,33 (m, 5H), 5,20 - 5,15 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,10 - 3,83 (m, 3H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,07 - 2,75 (m, 2H).

[004338] Стадия 3 - Бензил-(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-карбоксилат

[004339] К раствору бензил-(2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (4,3 г, 13,0 ммоль) в EtOH (10,0 мл) добавляли $MeNH_2$ (40,5 г, 391 ммоль, 30% раствор в этаноле) и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов в автоклаве на 100 мл. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,45 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 265,1 $(M+H)^+$.

[004340] Стадия 4 - Бензил-(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]морфолин-4-карбоксилат

[004341] К раствору бензил-(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-карбоксилата (3,45 г, 13,0 ммоль) в MeOH (50,0 мл) добавляли ТЭА (1,58 г, 15,6 ммоль, 2,18 мл). Затем к указанной выше смеси по каплям добавляли $(Boc)_2O$ (4,27 г, 19,5 ммоль, 4,50 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,10 г, 86% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,30 (m, 5H), 5,24 - 5,09 (m, 2H), 4,11 - 3,83 (m, 3H), 3,68 - 3,34 (m, 3H), 3,30 - 3,14 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 - 2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[004342] Стадия 5 - Трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамат

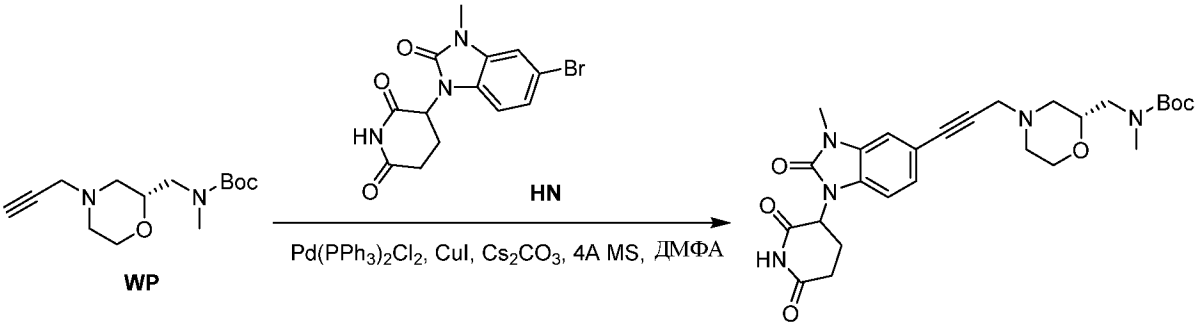
[004343] К раствору бензил-(2S)-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]морфолин-4-карбоксилата (4,10 г, 11,2 ммоль) в MeOH (40,0 мл) добавляли Pd/C (1,00 г, 10 масс. %) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,54 г, 98% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,75 - 3,65 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,70 - 2,53 (m, 4H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

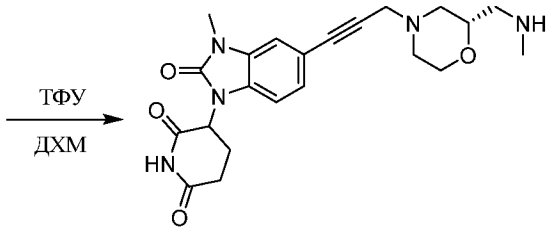
[004344] Стадия 6 - Трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамат

[004345] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамата

(1,00 г, 4,34 ммоль), 3-бромпроп-1-ина (516 мг, 4,34 ммоль, № CAS 106-96-7) в ДМФА (10,0 мл) добавляли K_2CO_3 (3,00 г, 21,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (960 мг, 82% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

[004346] **3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WQ)**





WQ

[004347] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

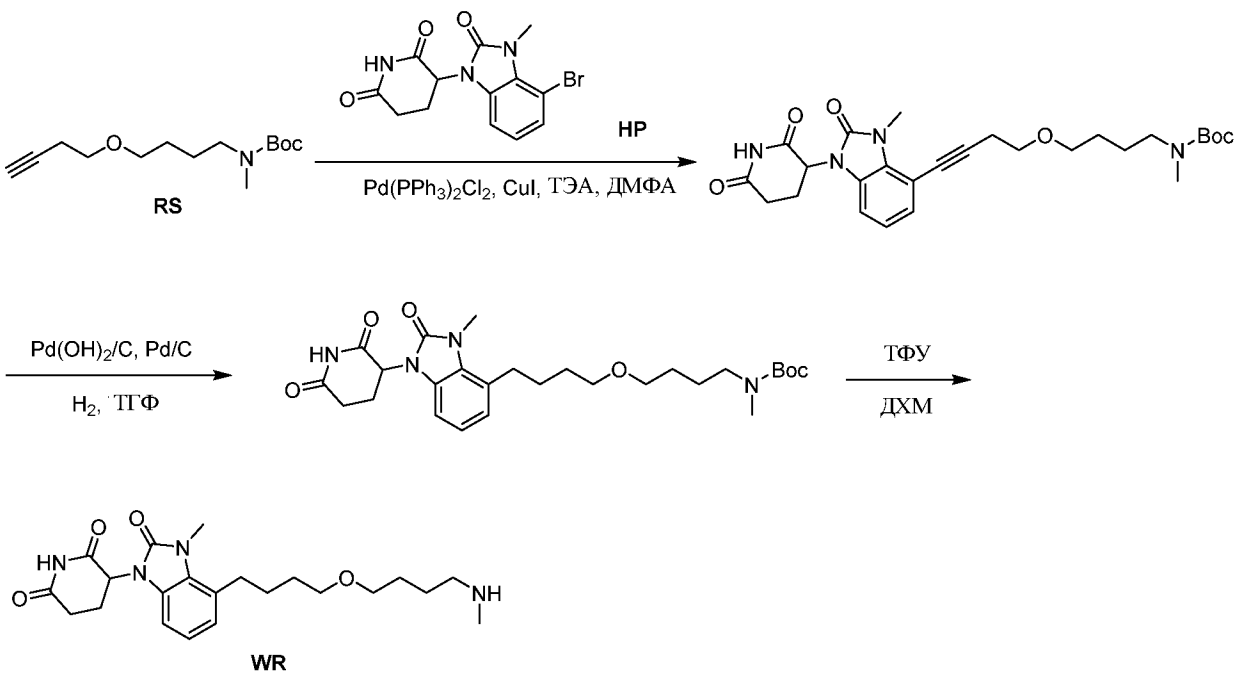
[004348] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (571 мг, 2,13 ммоль, промежуточное соединение WP), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное

соединение HN) в ДМФА (15,0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль), 4Å молекулярные сита (50,0 мг), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль) и CuI (22,5 мг, 118 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 64% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[004349] Стадия 2 - 3-[3-Метил-5-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]проп-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004350] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (150 мг, 285 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФУ (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 97% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 3H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H).

[004351] **3-[3-метил-4-[4-[4-(метиламино)бутокси]бутил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WR)**



[004352] Стадия 1 Трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-иноксиJбутил]-N-метилкарбамат

[004353] К раствору трет-бутил-N-(4-бут-3-иноксибутил)-N-метилкарбамата (500 мг, 1,96 ммоль, промежуточное соединение RS) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (221 мг, 653 мкмоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (10 мл) добавляли CuI (24,8 мг, 131 мкмоль), Cs_2CO_3 (213 мг, 653 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (91,6 мг, 131 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (200 мг, 653 мкмоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (30 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 95% выход) в виде твердого вещества пурпурного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 413,2 $(M+H-100)^+$.

[004354] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутокси]бутил]-N-метилкарбамат

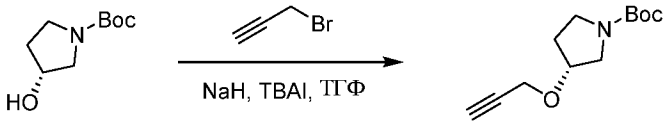
[004355] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-иноксиJбутил]-N-метилкарбамата (300 мг, 585 мкмоль) в ТГФ

(20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (500 мг, 585 мкмоль, 20 масс. %) и Pd/C (500 мг, 585 мкмоль, 10 масс. %) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 92% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 417,3$(M+H-100)^+$.

[004356] Стадия 3 - 3-[3-метил-4-[4-[4-(метиламино)бутокси]бутил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004357] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутокси]бутил]-N-метилкарбамата (140 мг, 271 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 97% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 417,2 $(M+H)^+$.

[004358] **Трет-бутил(3R)-3-проп-2-иноксипирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение WU)**

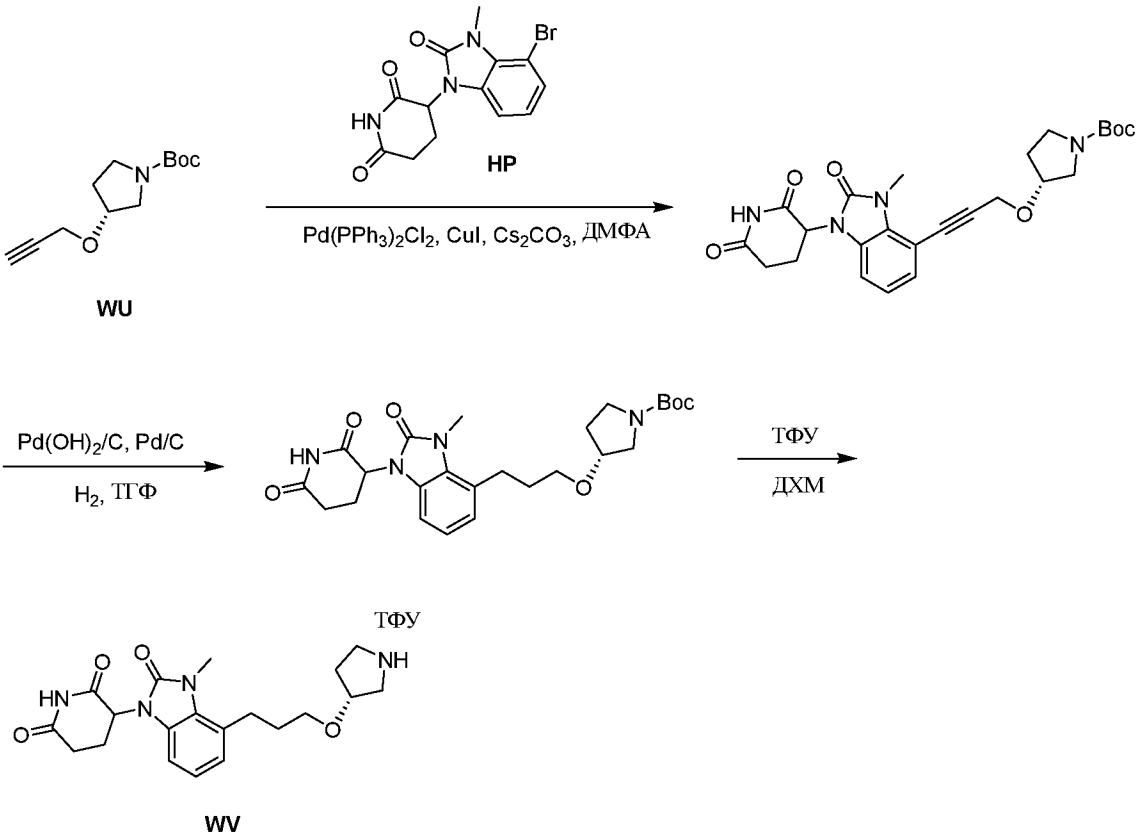


WU

[004359] К смеси трет-бутил(3R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 26,7 ммоль, № CAS 109431-87-0) и TBAI (493 мг, 1,34 ммоль) в ТГФ (50 мл) порциями добавляли гидрид натрия (1,28 г, 32,0 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. После этого к смеси добавляли 0,5 часа, 3-бромпроп-1-ин (6,35 г, 53,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 - 25 °C в течение 12,5 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1,0 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,00 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,28 (s, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 3,55 - 3,32 (m, 4H), 2,44 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,13 - 1,88 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[004360] **3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[(3R)-пирролидин-3-**

ил]оксипропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WV)



[004361] Стадия 1 - Трет-бутил(3R)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пирролидин-1-карбоксилат

[004362] Смесь трет-бутил(3R)-3-проп-2-иноксипирролидин-1-карбоксилата (666 мг, 2,96 ммоль, промежуточное соединение WU), 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (166 мг, 236 мкмоль), CuI (45,0 мг, 236 мкмоль), 4Å MC (100 мг, 1,18 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 57% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 5,42 - 5,38 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,37 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 2H),

2,07 - 1,89 (m, 4H), 1,38 (d, J = 9,6 Гц, 9H).

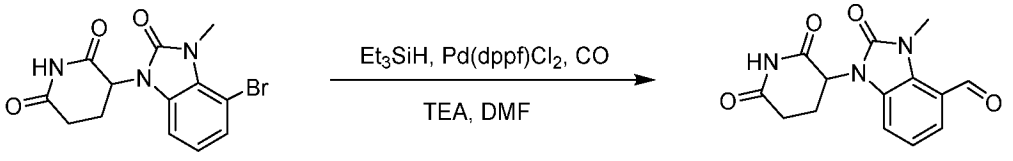
[004363] Стадия 2 - Трет-бутил(3R)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пирролидин-1-карбоксилат

[004364] К раствору трет-бутил(3R)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 621 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (150 мг, 20 масс. %) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 99% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 5,42 - 5,38 (m, 1H), 4,06 -3,96 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

[004365] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксипропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004366] К раствору трет-бутил(3R)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 616 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при 15 °C. Реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 100% выход, соль ТФУ) в виде полутвердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

[004367] **1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегид (Промежуточное соединение WW)**

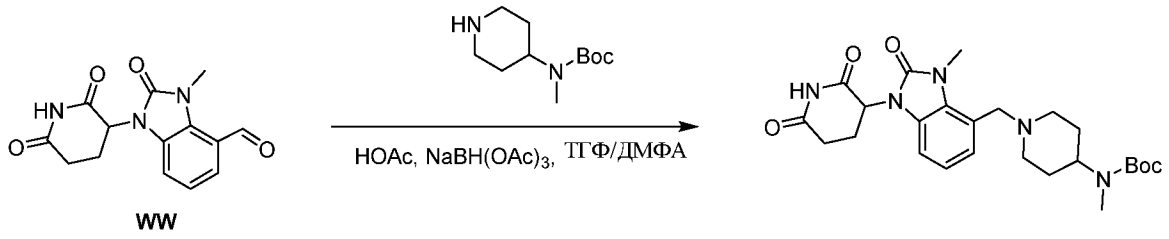


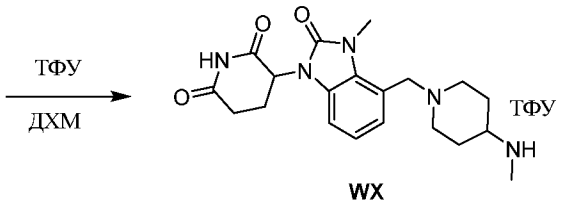
1 WW

[004368] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-

диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (20 мл) добавляли ТЭА (448 мг, 4,44 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (162 мг, 221 мкмоль) и Et_3SiH (515 мг, 4,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 47% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 288,0 $(M+H)^+$.

[004369] **3-[3-Метил-4-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WX)**





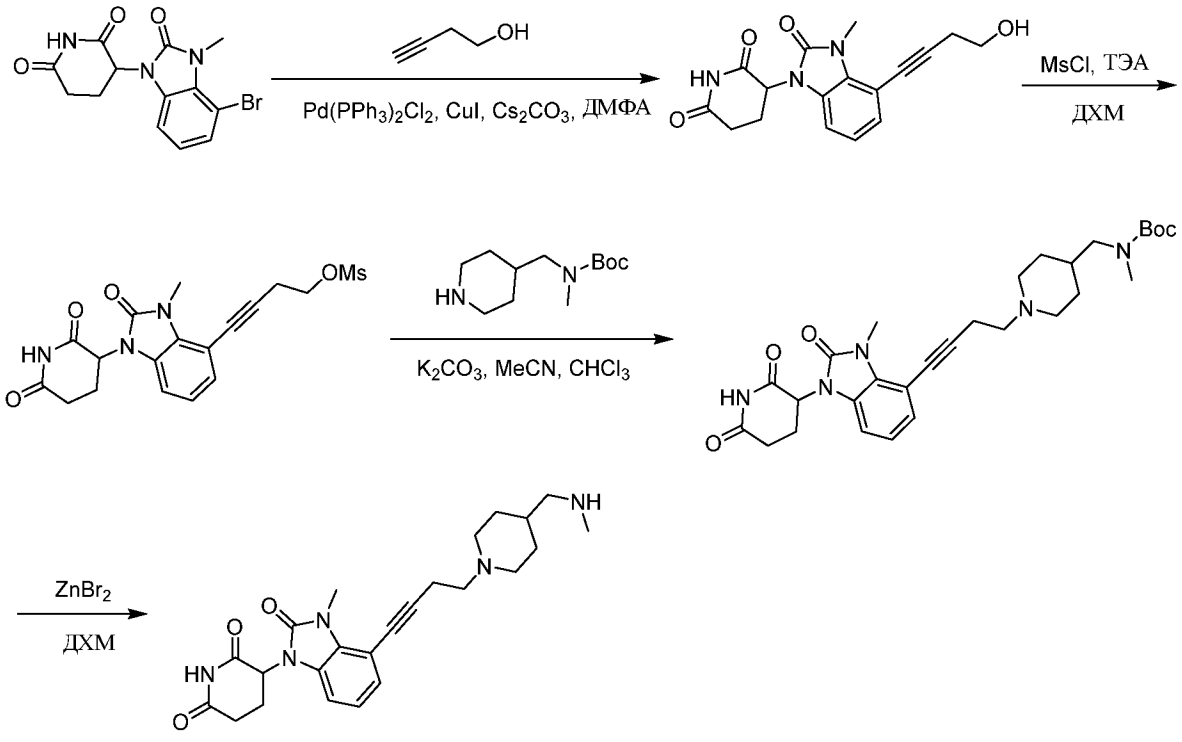
[004370] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

[004371] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (160 мг, 556 мкмоль, промежуточное соединение WW) и трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (119 мг, 556 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (3 мл) и ДМФА (1,5 мл) добавляли AcOH до тех пор, пока pH не становился равен 5 - 7. После реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (177 мг, 835 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (3 капли) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 46% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 486,2 $(M+H)^+$.

[004372] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004373] К раствору трет-бутил-N-[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (200 мг, 235 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 100% выход, соль ТФУ) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 386,2 $(M+H)^+$.

[004374] **3-[3-Метил-4-[4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]бут-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение WZ)**



WZ

[004375] Стадия 1 - 3-[4-(4-Гидроксибут-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004376] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоль, промежуточное соединение HP) и бут-3-ин-1-ола (518 мг, 7,39 ммоль, 559 мкл, № CAS 927-74-2) в ДМСО (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (207 мг, 295 мкмоль), CuI (56,3 мг, 295 мкмоль) и DIPEA (1,91 г, 14,7 ммоль, 2,58 мл). Реакционную смесь

перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,15 - 6,97 (m, 3H), 5,39 (dd, J = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 2,06 - 2,00 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 328,1 $(M+H)^+$.

[004377] Стадия 2 - 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инилметансульфонат

[004378] К раствору 3-[4-(4-гидроксибут-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,83 ммоль) и ТЭА (556 мг, 5,50 ммоль, 765 мкл) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли MsCl (314 мг, 2,75 ммоль, 212 мкл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (30 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Органическую фазу сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 67% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 406,2 $(M+H)^+$.

[004379] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамат

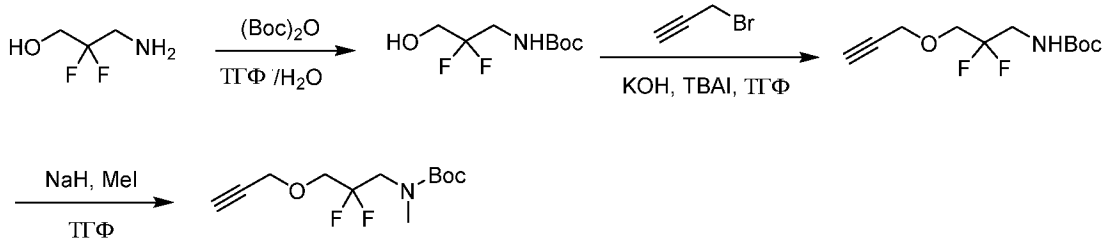
[004380] К раствору 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инилметансульфоната (400 мг, 986 мкмоль) и трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидилметил)карбамата (270 мг, 1,18 ммоль, № CAS 138022-04-5) в MeCN (10 мл) и $CHCl_3$ (10 мл) добавляли K_2CO_3 (409 мг, 2,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 26% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 5,2,

12,8 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,05 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 9H), 2,05 - 1,94 (m, 3H), 1,58 - 1,51 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,18 - 1,08 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 538,4 $(M+H)^+$.

[004381] Стадия 4 - 3-[3-Метил-4-[4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]бут-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004382] К раствору трет-бутил-N-[[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамата (140 мг, 260 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли $ZnBr_2$ (293 мг, 1,30 ммоль, 65,1 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 87% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 438,2 $(M+H)^+$.

[004383] **Трет-бутил-(2,2-дифтор-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение XA)**



XA

[004384] Стадия 1 - Трет-бутил-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамат

[004385] К раствору 3-амино-2,2-дифторпропан-1-ола (2,00 г, 18,0 ммоль, № CAS 155310-11-5) в смешанном растворителе ТГФ (75 мл) и H_2O (75 мл) медленно добавляли Boc_2O (3,93 г, 18,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли 1,0 М водным раствором HCl (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 150 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,76 г, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,04 (s, 1H), 4,10 - 3,87 (m, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H),

1,48 (s, 9H).

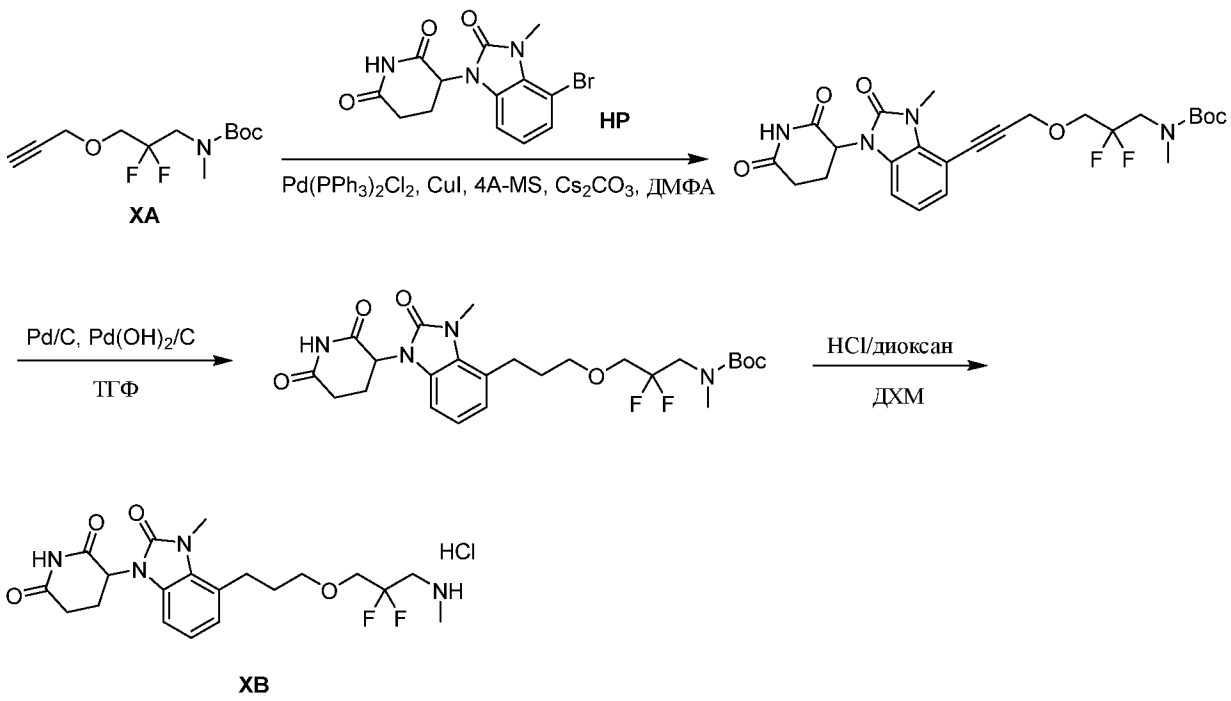
[004386] Стадия 2 - Трет-бутил-(2,2-дифтор-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил)карбамат

[004387] К раствору трет-бутил-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-пропил)карбамата (5,00 г, 23,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли KOH (1,33 г, 23,7 ммоль), KI (393 мг, 2,37 ммоль), TBAI (1,31 г, 3,55 ммоль) и 3-бромпроп-1-ин (4,22 г, 28,41 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 150 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 40:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,27 г, 55% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,95 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[004388] Стадия 3 - Трет-бутил-(2,2-дифтор-3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил)(метил)карбамат

[004389] К раствору трет-бутил-N-(2,2-дифтор-3-проп-2-инокси-пропил)карбамата (3,00 г, 12,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (578 мг, 14,4 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли MeI (3,42 г, 24,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 - 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием воды (100 мл). Смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 г, 95% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 1,40 (s, 9H).

[004390] **3-(4-(3-(2,2-Дифтор-3-(метиламино)пропокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XB)**



[004391] Стадия 1 - Трет-бутил(3-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)-2,2-дифторпропил)(метил)карбамат

[004392] К раствору трет-бутил-N-(2,2-дифтор-3-проп-2-инокси-пропил)карбамата (442 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение XA) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (6 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (125 мг, 177 мкмоль), CuI (33,8 мг, 177 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,44 ммоль) и 4Å молекулярные сита (100 мг) при 20 °C. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь охлаждали до 20 °C. Смесь разбавляли ЭА (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 35% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 5,46 - 5,35 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 3H), 1,38 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 543,1$(M+Na)^+$.

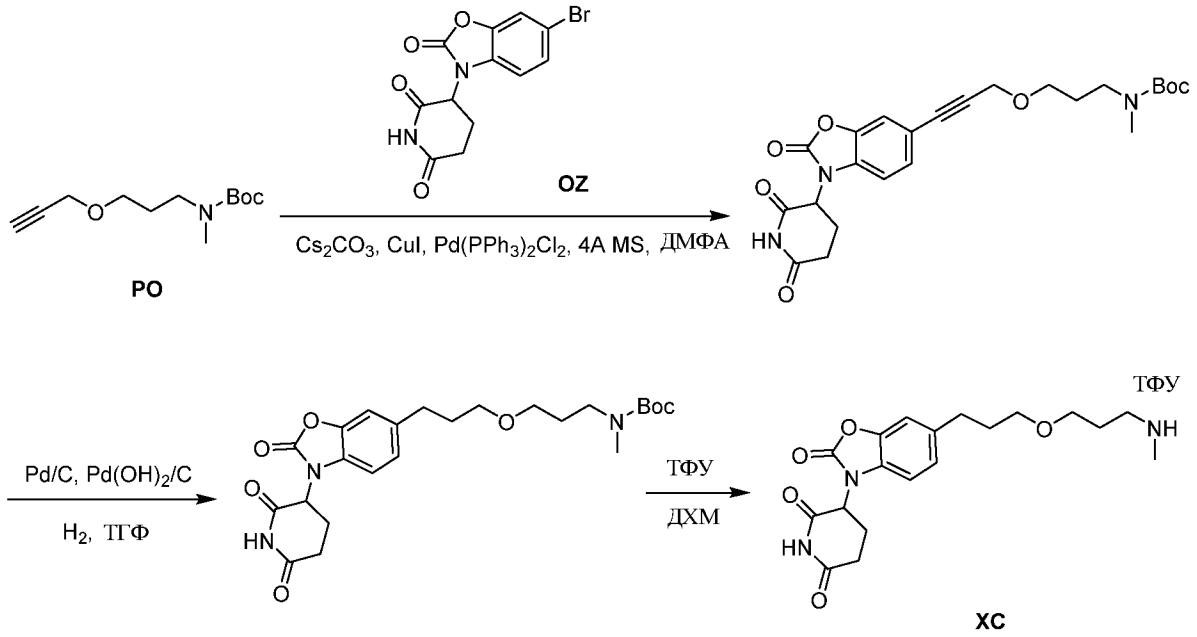
[004393] Стадия 2 - Трет-бутил(3-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d] имидазол-4-ил)пропокси)-2,2-дифторпропил)(метил)карбамат

[004394] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 384 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (50,0 мг, 10 масс. %) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь разбавляли ТГФ (40 мл), фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (195 мг, 97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 6H), 3,58 - 3,56 (m, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 547,3$(M+Na)^+$.

[004395] Стадия 3 - 3-(4-(3-(2,2-Дифтор-3-(метиламино)пропокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н -бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[004396] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (180 мг, 343 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (3 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (155 мг, 98% выход, соль HCl). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 425,1$(M+H)^+$.

[004397] **3-[6-[3-[3-(Метиламино)пропокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XC)**



[004398] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]проп-2-иокси]пропил]-N-метилкарбамат

[004399] К смеси 3-(6-бром-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (450 мг, 1,38 ммоль, промежуточное соединение OZ), трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат (566 мг, 2,49 ммоль, промежуточное соединение PO) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,25 г, 6,92 ммоль), CuI (79,08 мг, 415,24 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (97,1 мг, 138 мкмоль) и молекулярные сита 4Å (50 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат вливали в воду (100 мл), затем водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 40 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 49% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 - 8,11 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,06 (d, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,60 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,34 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,94 - 1,78 (m, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

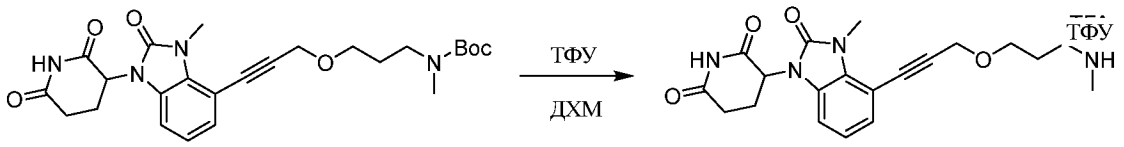
[004400] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамат

[004401] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]проп-2-иноксиј]пропил]-N-метилкарбамата (350 мг, 742 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 93% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,06 (d, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,41 (q, *J* = 6,4 Гц, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 1,94 - 1,72 (m, 4H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,46 (s, 8H).

[004402] Стадия 3 - 3-[6-[3-[3-(Метиламино)пропокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион

[004403] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-оксо-1,3-бензоксазол-6-ил]пропокси]пропил]-N-метилкарбамата (320 мг, 673 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (153 мг, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 97% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 376,2 $(M+H)^+$.

[004404] **3-[3-Метил-4-[3-[3-(метиламино)пропокси]проп-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XD)**

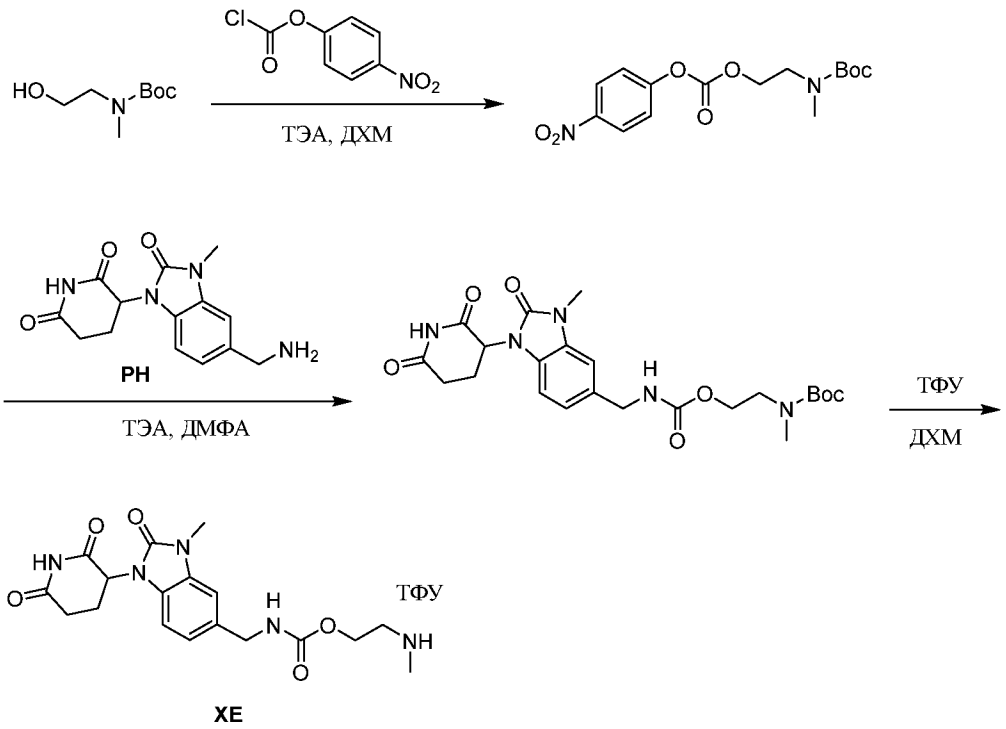


XD

[004405] К смеси трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиј]пропил]-N-метилкарбамата (180 мг, 371 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения PP) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 97% выход, соль ТФУ)

в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 12,8 Гц, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 2H).

[004406] **2-(Метиламино)этил-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]карбамат (Промежуточное соединение XE)**



[004407] Стадия 1 - 2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этил-(4-нитрофенил)карбонат

[004408] К смеси трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамата (1,00 г, 5,71 ммоль, CAS # 57561-39-4) и (4-нитрофенил)хлорформиата (1,15 г, 5,71 ммоль, CAS #7693-46-1) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (1,44 г, 14,27 ммоль) при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в ледяную воду (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,41 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H),

2,98 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

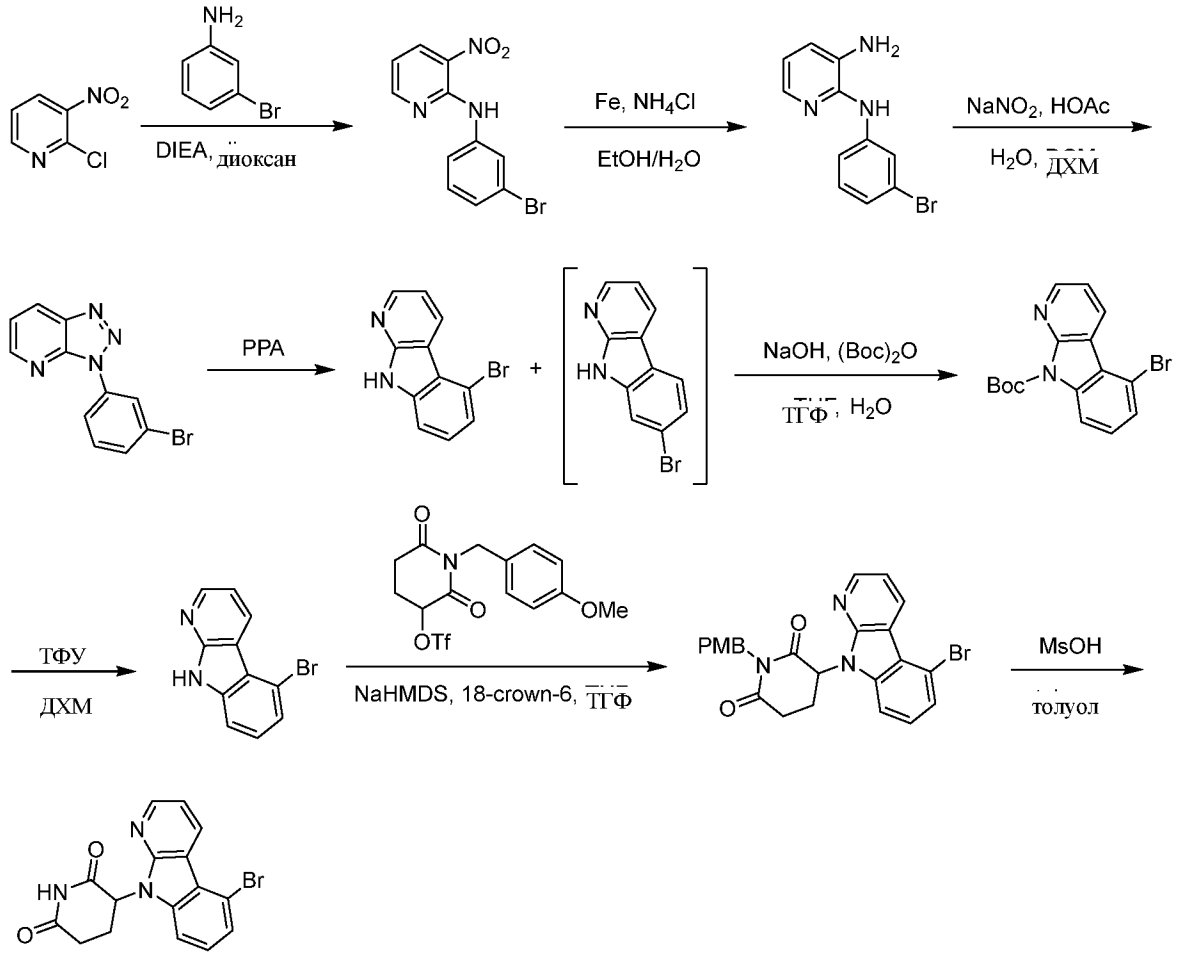
[004409] Стадия 2 - Трет-бутилN-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метилcar bamоилокси]этил]-N-метилкарбамат

[004410] К смеси 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этил-(4-нитрофенил)карбоната (172 мг, 507 мкмоль), 3-[5-(аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (102 мг, 253 мкмоль, соль ТФУ, промежуточное соединение PH) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (128 мг, 1,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (105 мг, 84% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 4,21 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,36 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,74 (d, J = 4,4, 8,8 Гц, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,10 - 1,59 (m, 3H), 1,37 (s, 9H).

[004411] Стадия 3 -2-(Метиламино)этилN-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]карбамат

[004412] К смеси трет-бутил-N-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метилкарбамоилокси]этил]-N-метилкарбамата (105 мг, 214 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (24,4 мг, 214 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (107 мг, 99% выход, соль ТФУ) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 390,1 $(M+H)^+$.

[004413] **3-(5-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XF)**



XF

[004414] Стадия 1 - N-(3-бромфенил)-3-нитро-пиридин-2-амин

[004415] К раствору 2-хлор-3-нитро-пиридина (5,00 г, 315 ммоль, № CAS 34515-82-7) и 3-броманилина (5,97 г, 34,7 ммоль, № CAS 591-19-5) в диоксане (40 мл) добавляли DIPEA (12,2 г, 94,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 2 дней. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 86% выход) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 295,1.

[004416] Стадия 2 – *N*-2-(3-бромфенил)пиридин-2,3-диамин

[004417] К раствору *N*-(3-бромфенил)-3-нитро-пиридин-2-амина (5,00 г, 17,0 ммоль) и NH_4Cl (9,09 г, 170 ммоль) в смешанном растворителе H_2O (80 мл) и EtOH (80 мл) добавляли

Fe (9,49 г, 170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли водой (80 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 x 80 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 89% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 265,1$.

[004418] Стадия 3 - 3-(3-Бромфенил)триазоло[4,5-*b*]пиридин

[004419] К раствору *N*2-(3-бромфенил)пиридин-2,3-диамина (4,00 г, 15,1 ммоль) в смешанном растворителе HOAc (25 мл) и ДХМ (25 мл) по каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (1,36 г, 19,7 ммоль) в H_2O (15 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. После завершения смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,10 г, 98% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 276,1$.

[004420] Стадия 4 - 5-Бром-9H-пиридо[2,3-*b*]индол

[004421] Смесь 3-(3-бромфенил)триазоло[4,5-*b*]пиридина (3,60 г, 13,1 ммоль) в PPA (20 мл) нагревали при 170 °C в течение 3 ч. После завершения смесь вливали в ледяную воду (200 мл), перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали. Остаток на фильтре сушили при пониженном давлении. Остаток на фильтре содержал два изомера 5-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол и его изомер 7-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол, который непосредственно переносили на следующую стадию.

[004422] Стадия 5 - *трет*-бутил-5-бром-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-карбоксилат

[004423] К смеси 5-бром-9*H*-пиридо[2,3-b]индола и 7-бром-9H-пиридо[2,3-b]индола (10,0 г, 40,0 ммоль) в ТГФ/H_2O (100 мл /100 мл) добавляли Boc_2O (17,4 г, 80,0 ммоль) и NaOH (4,8 г, 120,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения смесь вливали в воду (200 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2 X 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии, в

результате чего получали *трет*-бутил-5-бром-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-карбоксилат (4,10 г, 7% выход для двух стадий) в виде продукта коричневого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 348,2$.

[004424] Стадия 6 - 5-Бром-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол

[004425] К смеси *трет*-бутил-5-бром-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-карбоксилата (9,0 г, 25,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (15 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали, в результате чего получали указанный в заголовке продукт (6,0 г, 94% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета.

[004426] Стадия 7 - 3-(5-Бромпиридо[2,3-b]индол-9-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

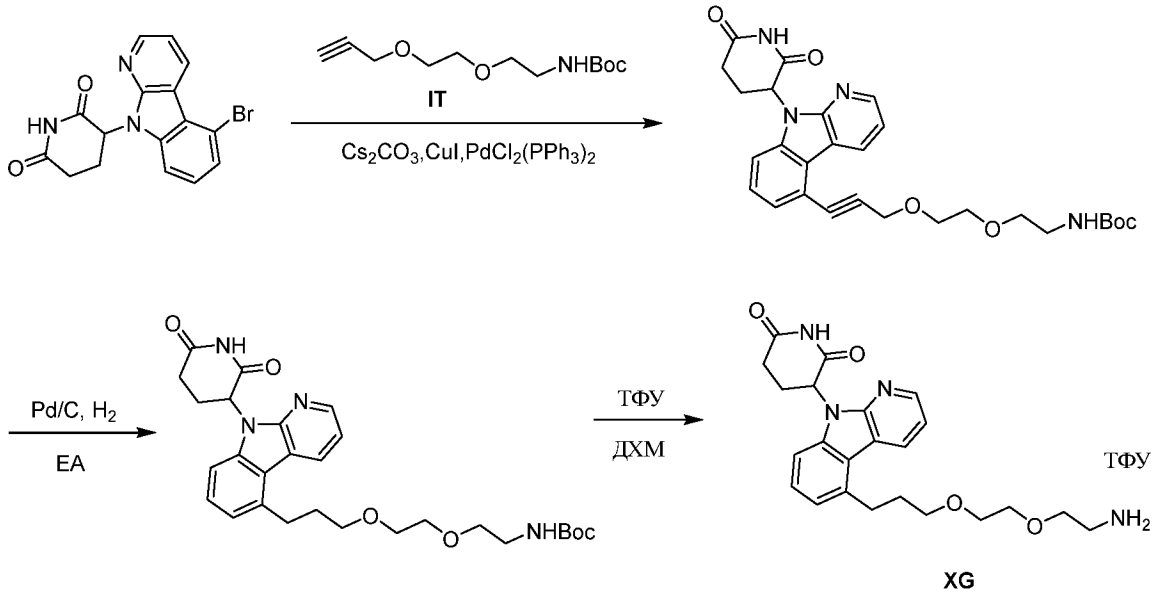
[004427] К смеси 5-бром-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индола (250 мг, 1,01 ммоль) и 18-краун-6 (53 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaHMDS (0,75 мл, 1,5 ммоль) (2 М в ТГФ) при -30 °С. После перемешивания в течение 1 ч при -30 °С к указанной выше смеси по каплям добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (579 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -30 °С. Реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение 2 ч. После завершения смесь гасили водным раствором NH_4Cl, затем подвергали экстракции с использованием ЭА Объединенные слои ЭА концентрировали и очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (286 мг, 60% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,91 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 8,59 - 8,46 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,05 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 6,32 - 5,97 (m, 1H), 4,92 - 4,75 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,24 - 3,06 (m, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H).

[004428] Стадия 8 - 3-(5-Бромпиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004429] К раствору 3-(5-бромпиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (6,0 г, 12,5 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли MsOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 ч. После завершения смесь гасили водой (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10

мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,8 г, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,72 (ушир. s, 1H), 7,54 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 6,19 - 6,00 (m, 1H), 3,16 - 2,98 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,17 - 2,14 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 358,0/360,0.

[004430] **3-[5-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XG)**



XG

[004431] Стадия 1 - трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

[004432] Смесь 3-(5-бром-9*H*-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (270 мг, 0,75 ммоль), *трет*-бутил-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамата (270 мг, 2,25 ммоль, промежуточное соединение IT) Cs_2CO_3 (270 мг, 2,25 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (105 мг, 0,15 ммоль) и CuI (14 мг, 0,075 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2 при обработке микроволновым излучением. Смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (100 мл), подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 2:1), в результате чего получали указанный в заголовке

продукт (180 мг, 41% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): [M +1]$^+$ = 360,28,^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,73-7,68 (m, 1 H), 7,54 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1 H), 6,08 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 5,7, 3,6 Гц, 2H), 3,43 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,17 – 2,96 (m, 3H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 2,50 -2,45 (m, 1 H), 2,17-2,13 (m, 1 H), 1,35 (s, 9H).

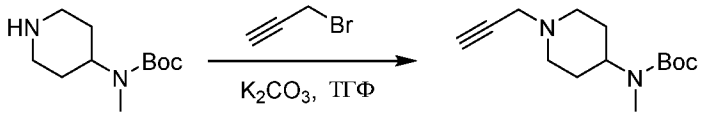
[004433] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(2-(3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-5-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

[004434] К смеси трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамата (180 мг, 0,34 ммоль), Pd/C (100 мг) в ЭА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали ЭА, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 56% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): [M +1]$^+$ =525,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,42 (dd, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 7,8, 4,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,77-6,74 (m, 1 H), 6,10-6,00 (m, 1 H), 3,61 – 3,50 (m, 6H), 3,43 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,23-3,20 (m, 2 H), 3,12 – 2,96 (m, 4H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1 H), 1,99-1,89 (m, 2 H), 1,34 (s, 9H).

[004435] Стадия 3 - 3-[5-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион

[004436] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-5-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (100 мг, 190 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 97% выход, ТФУ) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 425,2(M+H)$^+$.

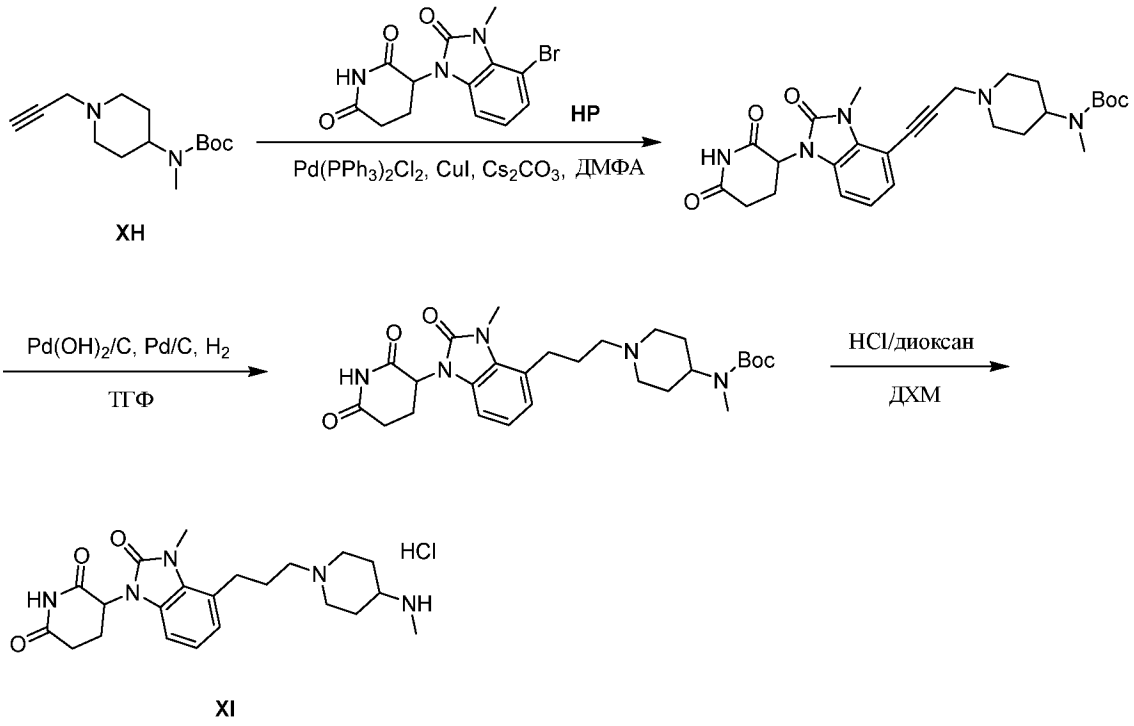
[004437] **Трет-бутил-N-метил-N-(1-проп-2-инил-4-пиперидил)карбамат (Промежуточное соединение XH)**



XH

[004438] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (1,50 г, 7,00 ммоль, № CAS 108612-54-0) и 3-бромпроп-1-ина (915 мг, 7,70 ммоль, 663 мкл, № CAS 106-96-70) в ТГФ (30 мл) добавляли K_2CO_3 (2,90 г, 21,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали указанное в заголовке соединение (1,50 мг, 85% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,16 - 3,61 (m, 1H), 3,29 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[004439] **<u>3-[3-Метил-4-[3-[4-(метиламино)-1-пиперидил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион (Промежуточное соединение XI)</u>**



XI

[004440] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[1-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

[004441] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(1-проп-2-инил-4-пиперидил)карбамата (559 мг, 2,22 ммоль, промежуточное соединение XH) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмоль), CuI (28,1 мг, 147 мкмоль) и Cs_2CO_3 (955 мг, 2,93 ммоль, 2,58 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часа в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 93% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,20 - 6,93 (m, 3H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,25 (t, J = 10,8 Гц, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,75 - 1,50 (m, 5H), 1,40 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 510,3 $(M+H)^+$.

[004442] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[1-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

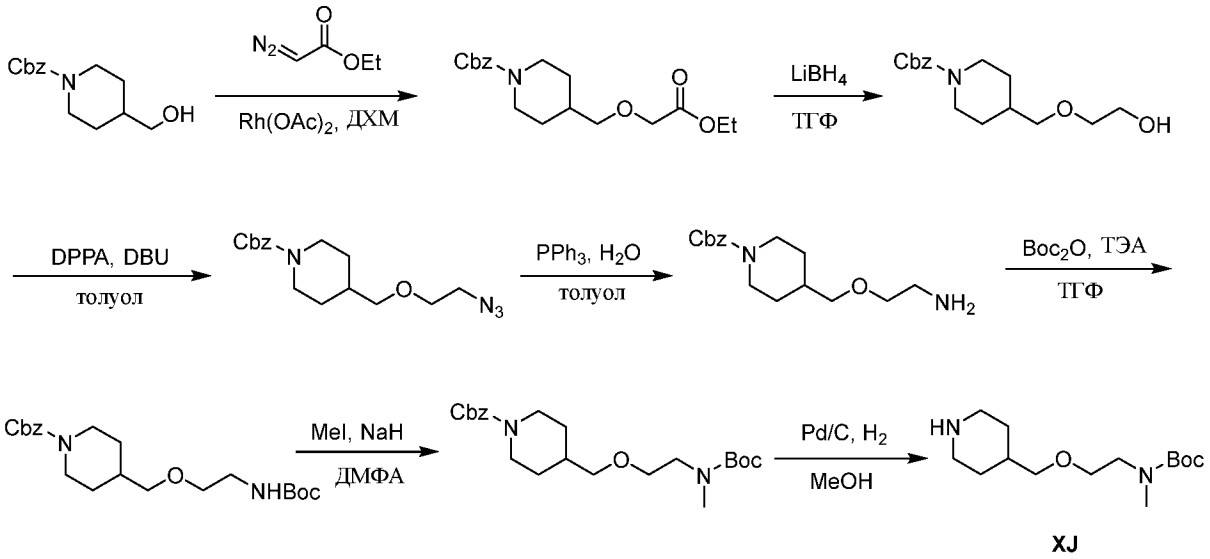
[004443] К раствору трет-бутил-N-[1-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (650 мг, 1,28 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 1,28 ммоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (150 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 2 часов. После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (480 мг, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,83 - 1,62 (m, 4H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 514,3 $(M+H)^+$.

[004444] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[4-(метиламино)-1-пиперидил]пропил]-2-

оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион

[004445] К раствору трет-бутил-N-[1-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (100 мг, 194 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (85,0 мг, 97% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 414,3$(M+H)^+$.

[004446] **Трет-бутил-N-метил-N-[2-(4-пиперидилметокси) этил]карбамат (Промежуточное соединение XJ)**



XJ

[004447] Стадия 1 - Бензил-4-((2-этокси-2-оксоэтокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[004448] Раствор бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (15,0 г, 60,2 ммоль, № CAS 122860 -33-7) **в** ДХМ (15 мл) добавляли диацетоксиродий (1,33 г, 3,01 ммоль, № CAS 623-73-4). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем к раствору медленно по каплям добавляли этил-2-диазоацетат (13,7 г, 120 ммоль) в ДХМ (15 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл), и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (16,8 г, 83%

выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 336,2 $(M+H)^+$.

[004449] Стадия 2 - Бензил-4-((2-гидроксиэтокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[004450] К раствору бензил-4-[(2-этокси-2-оксо-этокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (16,8 г, 50,1 ммоль) в ТГФ (180 мл) добавляли $LiBH_4$ (2,18 г, 100 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (200 мл) и затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 300 мл). Затем органические слои промывали солевым раствором (2 X 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,2 г, 90% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 294,2 $(M+H)^+$.

[004451] Стадия 3 - Бензил-4-((2-азидоэтокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[004452] К раствору бензил-4-(2-гидроксиэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 13,6 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли DPPA (4,50 г, 16,4 ммоль) и DBU (2,49 г, 16,4 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,34 г, 98% выход) в виде масла желтого цвета.

[004453] Стадия 4 - Бензил-4-(2-аминоэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

[004454] К раствору бензил-4-(2-азидоэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (4,34 г, 13,6 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (45 мл) и H_2O (5 мл) добавляли PPh_3 (3,58 г, 13,6 ммоль). Смесь перемешивали при 66 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,99 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 293,2 $(M+H)^+$.

[004455] Стадия 5 - Бензил-4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[004456] К раствору бензил-4-(2-аминоэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,99 г, 13,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли Boc_2O (4,47 г, 20,5 ммоль) и ТЭА (4,14 г, 40,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (100 мл) и подвергали экстракции (2 X 100 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,70 г, 80% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 415,3 $(M+Na)^+$.

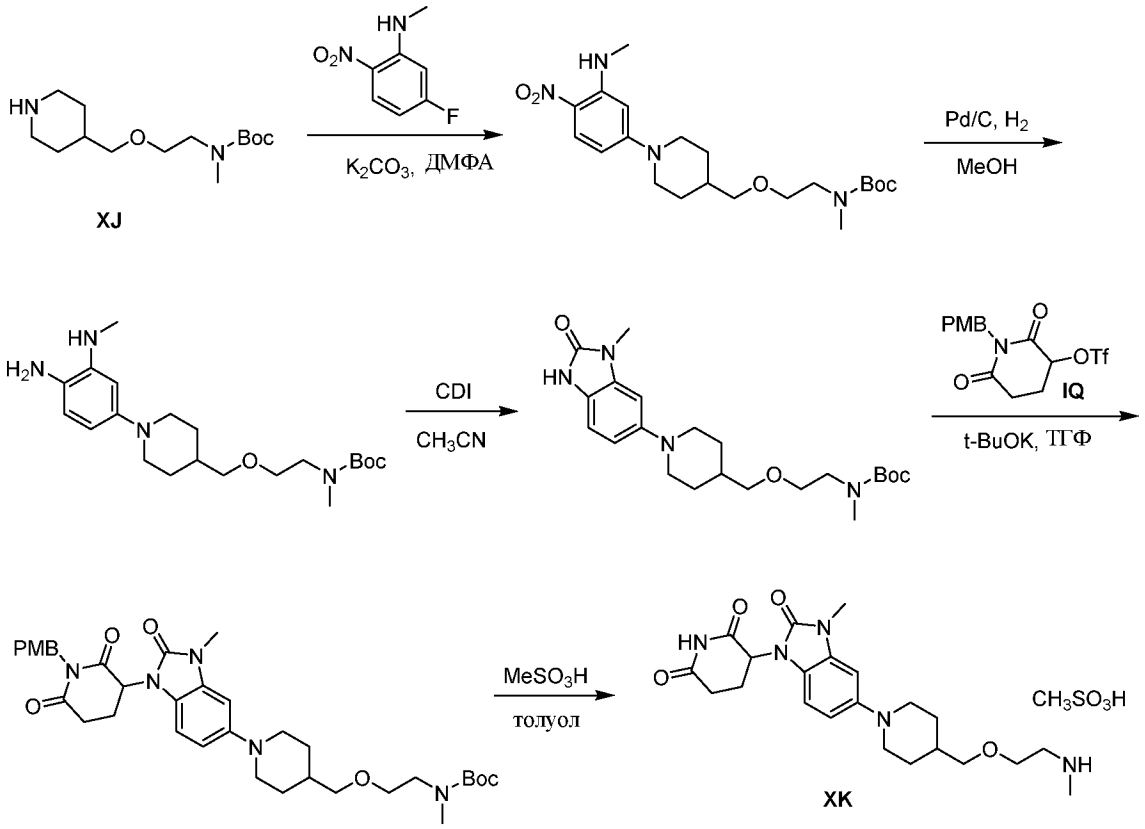
[004457] Стадия 6 - Бензил-4-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[004458] К раствору бензил-4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (4,60 г, 11,7 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaH (938 мг, 23,4 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Затем к раствору по каплям добавляли CH_3I (3,33 г, 23,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0-25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл). Затем H_2O (50 мл) и добавляли этилацетат (100 мл). Водный слой подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,80 г, 79% выход) в виде масла желтого цвета.

[004459] Стадия 7 - Трет-бутил-N-метил-N-[2-(4-пиперидилметокси) этил]карбамат

[004460] К раствору бензил-4-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (3,80 г, 9,35 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 377 мкмоль, 10 масс. %) . Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,30 г, 98% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 273,2 $(M+H)^+$.

[004461] **3-(3-метил-5-(4-((2-(метиламино)этокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонат (Промежуточное соединение XK)**



[004462] Стадия 1 - Трет-бутил-N-метил-N-[2-[[1-[3-(метиламино)-4-нитро-фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]карбамат

[004463] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[2-(4-пиперидилметокси)этил]карбамата (3,30 г, 12,1 ммоль, промежуточное соединение XJ) в ДМФА (30 мл) добавляли 5-фтор-N-метил-2-нитро-анилин (2,06 г, 12,1 ммоль) и K_2CO_3 (5,02 г, 36,4 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (3 X 50 мл). Затем органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,40 г, 85% выход) в виде масла оранжевого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 423,5 $(M+H)^+$.

[004464] Стадия 2 - Трет-бутил-(2-((1-(4-амино-3-(метиламино)фенил)пиперидин-4-ил)метокси)этил)(метил)карбамат

[004465] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[2-[[1-[3-(метиламино)-4-нитро-фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]карбамата (3,6 г, 8,52 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (0,7 г, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом *и* продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,2 г, 97% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,63 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,28 (dd, J = 2,6, 8,2 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 12,0 Гц, 4H), 3,45 - 3,31 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,62 (dt, J = 2,0, 11,6 Гц, 2H), 1,83 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 11H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 393,2 $(M+H)^+$.

[004466] Стадия 3 - Трет-бутил-(2-((1-(4-амино-3-(метиламино)фенил)пиперидин-4-ил)метокси)этил) (метил)карбамат

[004467] К смеси трет-бутил-N-[2-[[1-[4-амино-3-(метиламино)фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]-N-метилкарбамата (1,5 г, 3,82 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли CDI (1,24 г, 7,64 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ. Остаток разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 69% выход) в виде твердого вещества пурпурного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц,$CDCl_3$) δ 9,06 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 6,62 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 1,86 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 13H; ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 419,2 $(M+H)^+$.

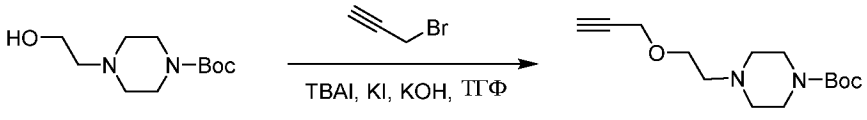
[004468] Стадия 4 - Трет-бутил-(2-((1-(4-амино-3-(метиламино)фенил)пиперидин-4-ил)метокси)этил) (метил)карбамат

[004469] К смеси трет-бутил-N-метил-N-[2-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-ил)-4-пиперидил]метокси]этил]карбамата (1,10 г, 2,63 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли t-BuOK (442 мг, 3,94 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Затем по каплям добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната (1,50 г, 3,94 ммоль, промежуточное соединение IQ) в ТГФ (20 мл) при 0 °C. Смесь медленно нагревали до 25 °C и перемешивали при 25 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (10 мл) при 25 °C, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 24% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 650,2 $(M+H)^+$.

[004470] Стадия 5 - 3-(3-метил-5-(4-((2-(метиламино)этокси)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонат

[004471] К смеси трет-бутил-N-[2-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метокси]этил]-N-метилкарбамата (500 мг, 769 мкмоль) в толуоле (10 мл) добавляли CH_3SO_3H (2,22 г, 23,1 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 120 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл) при 25°C, и затем нейтрализовали путем добавления NEt_3 до значения pH, равного 5. Затем смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 25% выход, CH_3SO_3H) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 430,1 $(M+H)^+$.

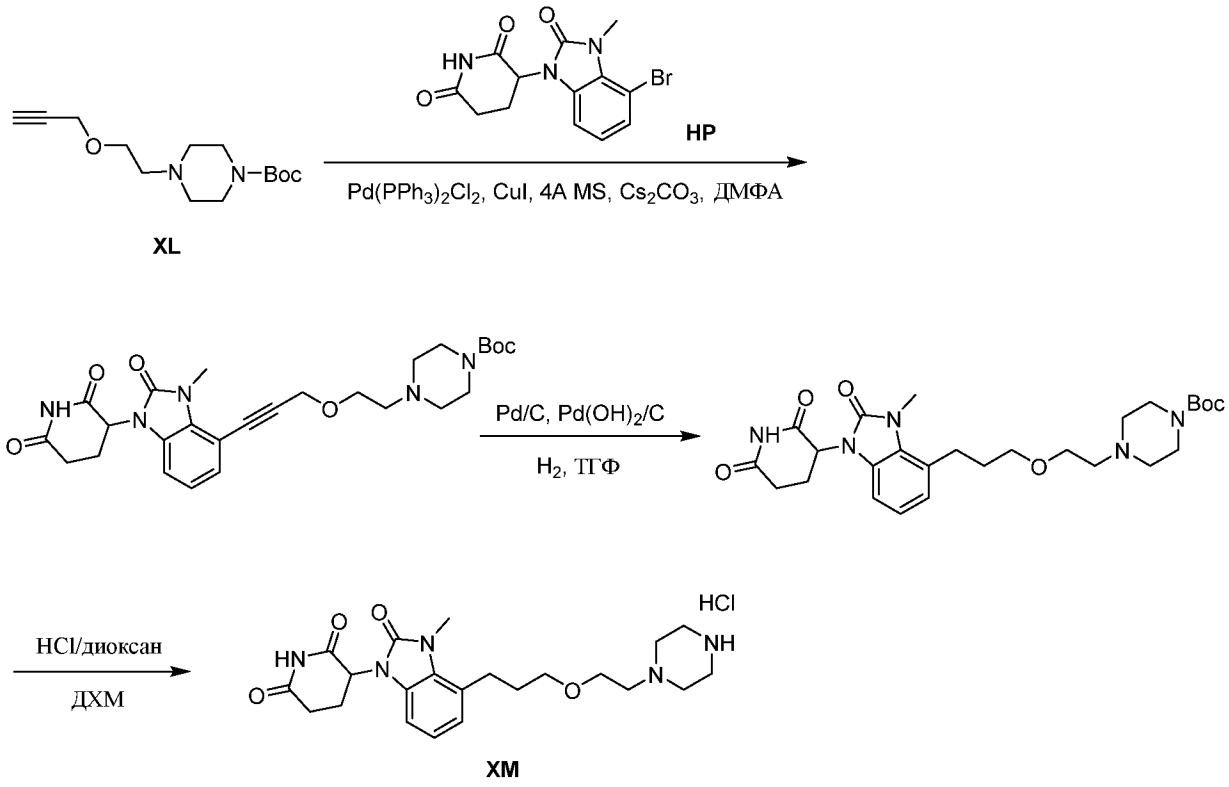
[004472] **Трет-бутил-4-(2-проп-2-иноксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение XL)**



XL

[004473] К смеси трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (5,00 г, 21,7 ммоль, № CAS 77279-24-4), 3-бромпроп-1-ина (2,58 г, 21,7 ммоль, № CAS 106-96-7) в ТГФ (35 мл) добавляли TBAI (802 мг, 2,17 ммоль), KI (541 мг, 3,26 ммоль) и KOH (1,22 г, 21,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (2 X 100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:ЭА= 10:1 до 3:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,30 г, 18% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,12 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 4H), 2,49 - 2,47 (m, 2H), 2,36 - 2,33 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

[004474] **3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XM)**



[004475] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат

[004476] Смесь трет-бутил-4-(2-проп-2-иноксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (476 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение XL), 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмоль, промежуточное соединение HP), Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,44 ммоль), 4Å молекулярных сит (50 мг), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 мг, 177 мкмоль) и CuI (33,8 мг, 177 мкмоль) в ДМФА (8 мл) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 77% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 1H), 5,41 (dd, J = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,56 – 3,52 (m, 4H), 2,94 – 2,89 (m, 1H), 2,85 - 2,71 (m, 4H), 2,63 - 2,58 (m, 4H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 526,3 $(M+H)^+$.

[004477] Ст

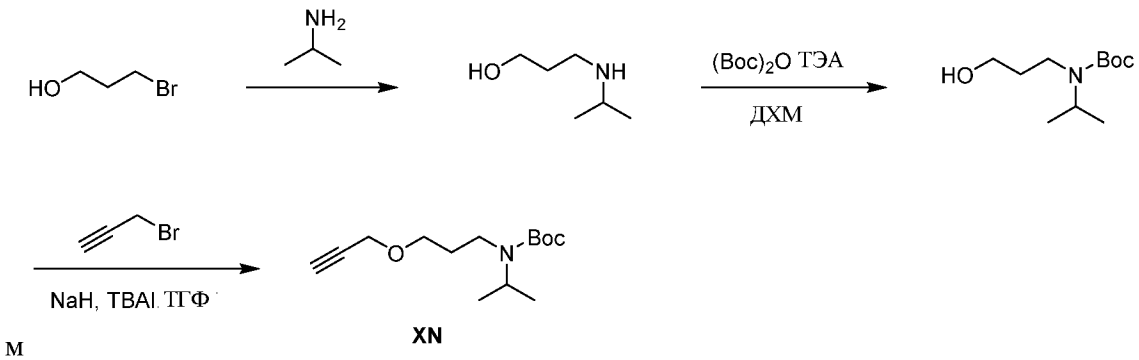
адия 2 - Трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этил]пиперазин-1-карбоксилат

[004478] К раствору трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 679 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$ (50,0 мг) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Продукт фильтровали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (395 мг, 99% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,97 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,50 - 3,45 (m, 4H), 2,98 - 2,95 (m, 2H), 2,75 - 2,71 (m, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 4H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 530,3 $(M+H)^+$.

[004479] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(2-пиперазин-1-илэтокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004480] К раствору трет-бутил-4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 189 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (87 мг, 58% выход, HCl) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 430,3 $(M+H)^+$.

[004481] **Трет-бутил-N-изопропил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат (Промежуточное соединение XN)**



XN

м

[004482] Стадия 1 - 3-(Изопропиламино)пропан-1-ол

[004483] Раствор 3-бромпропан-1-ола (5,00 г, 36,0 ммоль) в пропан-2-амине (6,19 г, 105 ммоль) перемешивали при 50 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,00 г, 90% выход, 50% чистота) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,84 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,12 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

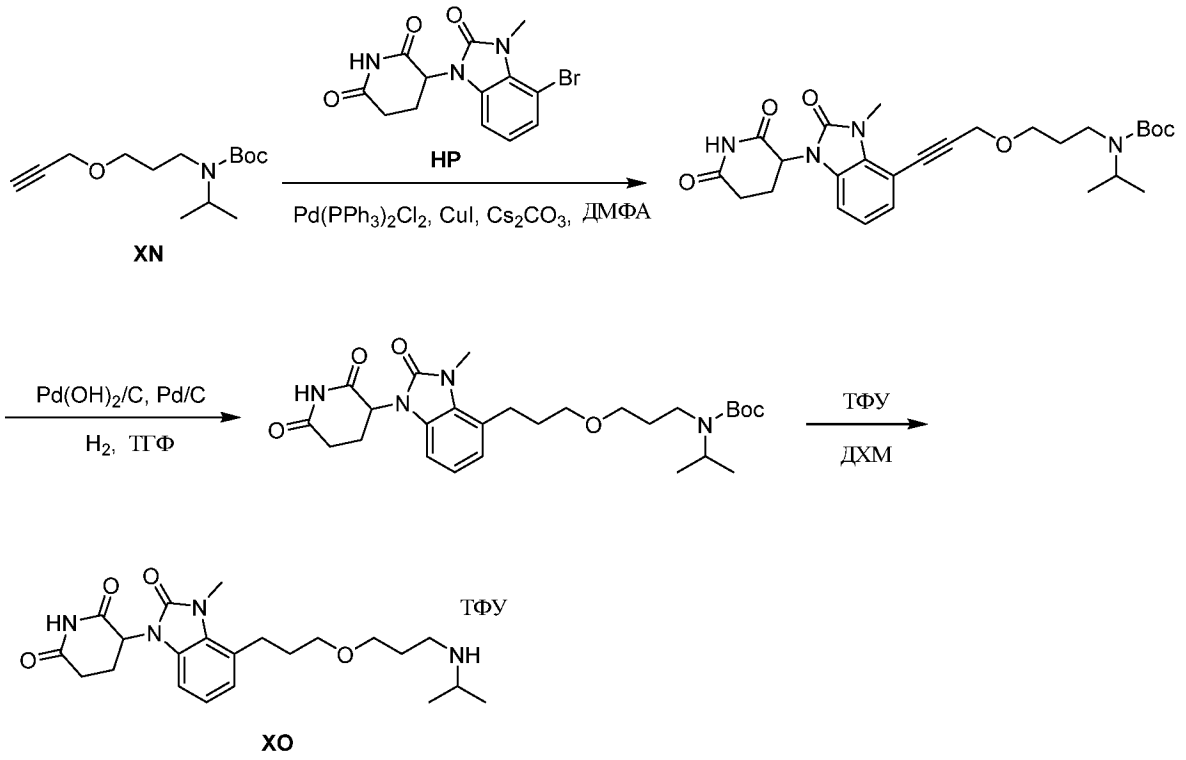
[004484] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)-N-изопропилкарбамат

[004485] К раствору 3-(изопропиламино)пропан-1-ола (7,00 г, 30,0 ммоль, 50% чистота) в ДХМ (10 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (13,0 г, 59,7 ммоль, 13,7 мл) и Et_3N (8,00 г, 79,0 ммоль) при 15 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,60 г, 50% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,58 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 0,91 - 0,86 (m, 1H).

[004486] Стадия 3 - Трет-бутил-N-изопропил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат

[004487] К раствору трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)-N-изопропилкарбамата (3,40 г, 15,7 ммоль) и TBAI (57,8 мг, 156 мкмоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaH (750 мг, 18,7 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Добавляли 3-бромпроп-1-ин (2,79 г, 23,5 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 - 15 °C в течение 6 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) при 0 °C. Смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,50 г, 80% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,13 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,53 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,41 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 0,90 - 0,80 (m, 1H).

[004488] **3-[4-[3-[3-(Изопропиламино)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XO)**



[004489] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2 -инокси]пропил]-N-изопропилкарбамат

[004490] К раствору трет-бутил-N-изопропил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамата (755 мг, 2,96 ммоль, промежуточное соединение XN) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (173 мг, 237 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,54 г, 4,73 ммоль) и CuI (45,1 мг, 237 мкмоль) при 20 °C. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 55% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 5,43 - 5,38 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,0 Гц, 6H).

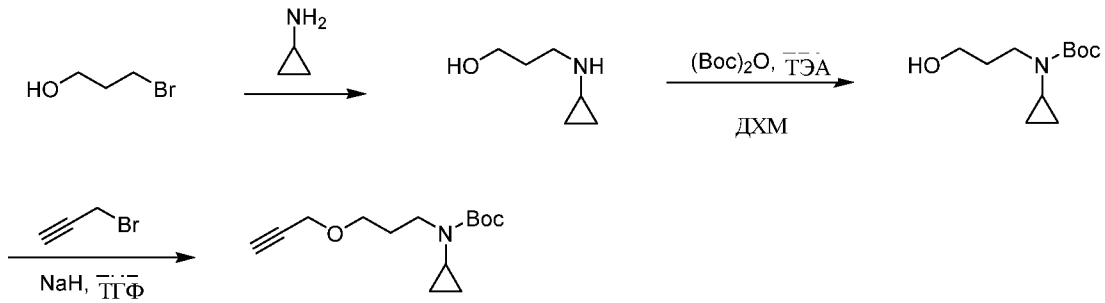
[004491] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил]-N-изопропилкарбамат

[004492] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пропил]-N-изопропилкарбамата (350 мг, 683 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (350 мг, 683 мкмоль, 10 масс. %) и Pd/C (350 мг, 682 мкмоль, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 539,4 $(M+23)^+$

[004493] Стадия 3 - 3-[4-[3-[3-(Изопропиламино)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004494] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил]-N-изопропилкарбамата (320 мг, 619 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (10,7 мл) при 15 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 97% выход, соль ТФУ) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 417,3 $(M+H)^+$.

[004495] **Трет-бутил-N-циклопропил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат (Промежуточное соединение XP)**



XP

[004496] Стадия 1 - 3-(Циклопропиламино)пропан-1-ол

[004497] Смесь 3-бромпропан-1-ола (5,00 г, 35,9 ммоль, 3,25 мл, № CAS 627-18-9) в циклопропанамине (10,2 г, 179 ммоль, 12,4 мл, № CAS 765-30-0) перемешивали при 50 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 96% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,45 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,01 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 0,88 - 0,82 (m, 2H), 0,74 - 0,70 (m, 2H).

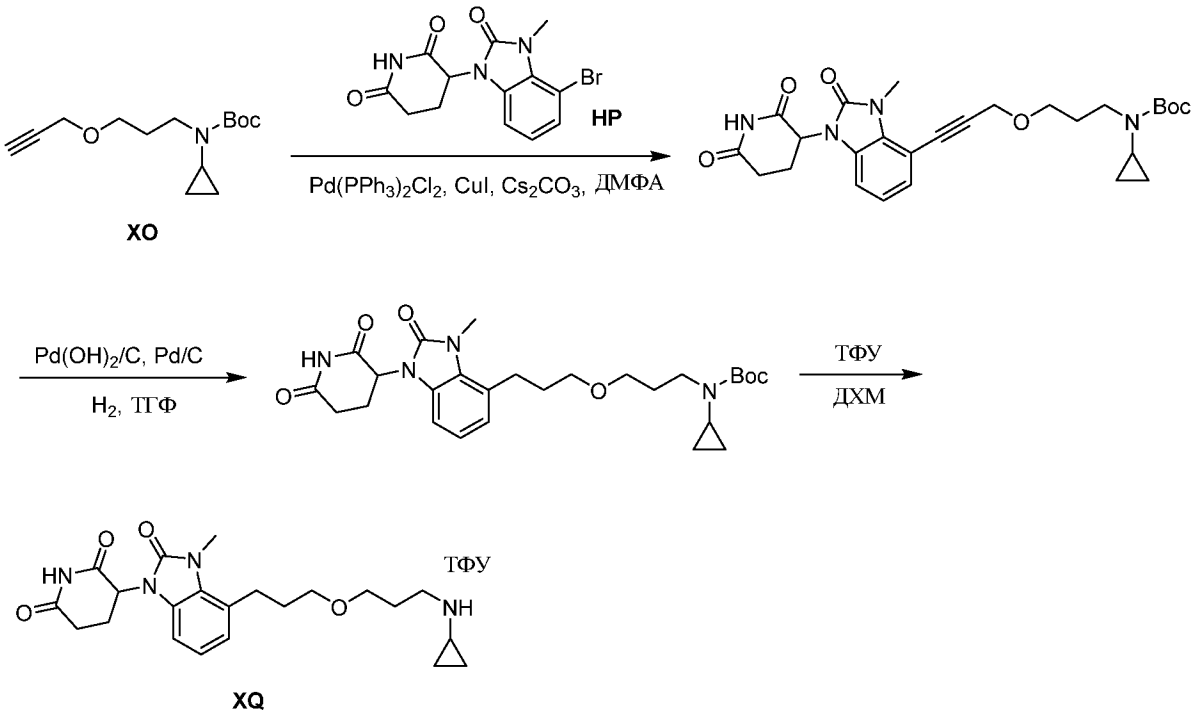
[004498] Стадия 2 - Трет-бутил-N-циклопропил-N-(3-гидроксипропил)карбамат

[004499] К смеси 3-(циклопропиламино)пропан-1-ола (4,00 г, 34,7 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли ТЭА (10,5 г, 104 ммоль, 14,5 мл) и Boc_2O (15,1 г, 69,4 ммоль, 15,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,70 г, 49% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,54 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,75 - 0,68 (m, 2H), 0,62 - 0,55 (m, 2H).

[004500] Стадия 3 - Трет-бутил-N-циклопропил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамат

[004501] К смеси трет-бутил-N-циклопропил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (3,20 г, 14,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (1,19 г, 29,7 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли 3-бромпроп-1-ин (3,54 г, 29,7 ммоль, 2,56 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) при перемешивании. Смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,70 г, 98% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,13 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,53 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 1H), 2,41 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,75 - 0,70 (m, 2H), 0,61 - 0,57 (m, 2H).

[004502] **3-[4-[3-[3-(Циклопропиламино)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XQ)**



[004503] Стадия 1 - Трет-бутил-N-циклопропил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]пропил]карбамат

[004504] К смеси трет-бутил-N-циклопропил-N-(3-проп-2-иноксипропил)карбамата (599 мг, 2,37 ммоль, промежуточное соединение XP) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (5 мл) добавляли CuI (22,5 мг, 118 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 39% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 5,43 - 5,37 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,21 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,70 - 0,63 (m, 2H), 0,57 - 0,49 (m, 2H).

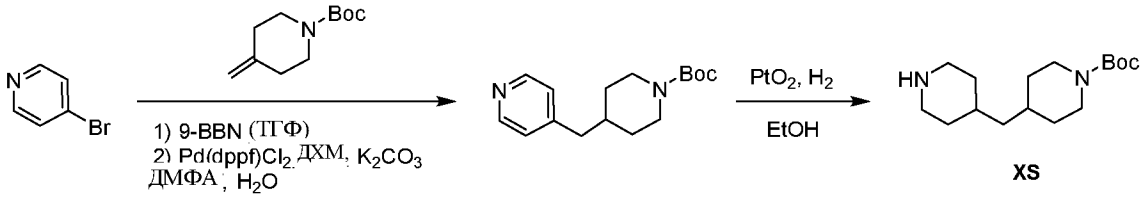
[004505] Стадия 2 - Трет-бутил-N-циклопропил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил]карбамат

[004506] К смеси трет-бутил-N-циклопропил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]пропил]карбамата (180 мг, 352 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (30,0 мг, 10 масс. %) и Pd/C (30,0 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2,5 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (181 мг, 99% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,38 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,21 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 3H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,70 - 0,64 (m, 2H), 0,56 - 0,50 (m, 2H).

[004507] Стадия 3 - 3-[4-[3-[3-(Циклопропиламино)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004508] К смеси трет-бутил-N-циклопропил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пропил]карбамата (190 мг, 369 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,5 ммоль, 3,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (195 мг, 99% выход, соль ТФУ) в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 415,3 $(M+H)^+$.

[004509] **Трет-бутил-4-(4-пиперидилметил)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение XS)**



[004510] Стадия 1 - Трет-бутил-4-(4-пиридилметил)пиперидин-1-карбоксилат

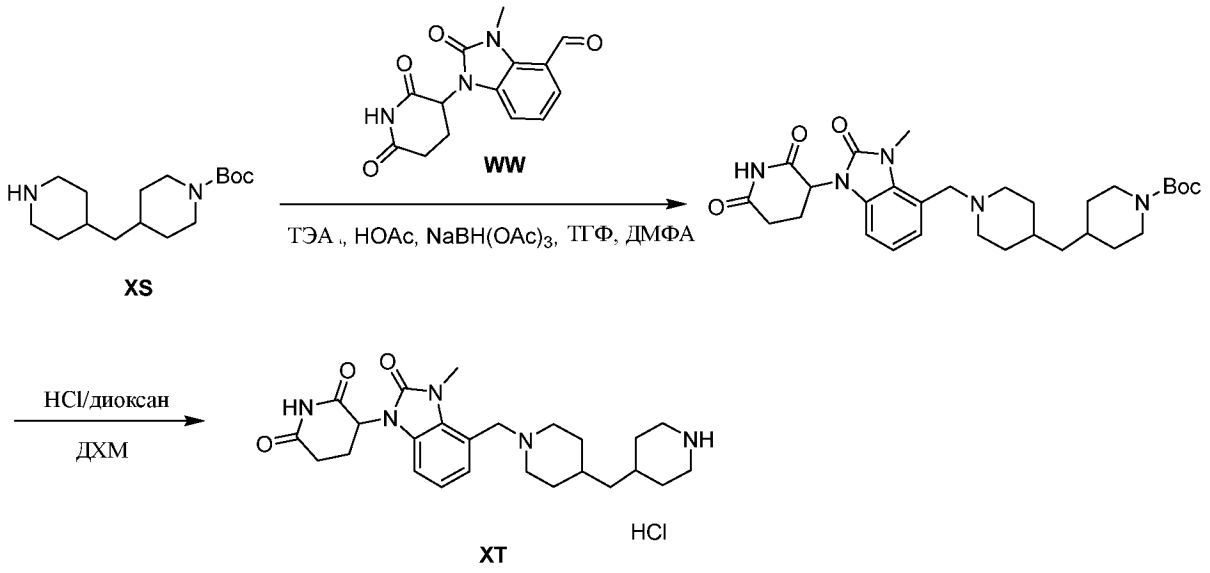
[004511] К раствору трет-бутил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилата (6,00 г, 30,4 ммоль, № CAS 159635-49-1) добавляли 9-BBN ТГФ раствор (0,5 М, 60,5 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. После охлаждения до 25 °C к реакционной смеси добавляли добавляли 4-бромпиридин (4,33 г, 27,4

ммоль, № CAS 1120-87-2), K_2CO_3 (5,04 г, 36,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (683 мг, 836 мкмоль), ДМФА (50 мл) и H_2O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов. После охлаждения до 25 °C к реакционной смеси добавляли другую партию $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (683 мг, 836 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. После завершения смесь охлаждали до 25 °C и вливали в воду (60 мл). Значение pH доводили до 11 с помощью 10% водного раствора NaOH. Смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над $NaSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,80 г, 76% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 - 8,47 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,64 (t, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,21 – 1,09 (m, 2H).

[004512] Стадия 2 Трет-бутил-4-(4-пиперидилметил)пиперидин-1-карбоксилат

[004513] К раствору трет-бутил-4-(4-пиридилметил)пиперидин-1-карбоксилата (5,80 г, 20,9 ммоль) в EtOH (100 мл) и HOAc (1,26 г, 20,9 ммоль) добавляли PtO_2 (1,02 г, 4,48 ммоль) при 20 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 54 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,68 г, 79% выход) в виде масла черного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,26 - 4,00 (m, 4H), 3,16 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 3H), 1,69 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 1,11 - 0,97(m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 283,0 $(M + H)^+$.

[004514] **3-[3-метил-2-оксо-4-[[4-(4-пиперидилметил)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XT)**



[004515] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]метил]пиперидин-1-карбоксилат

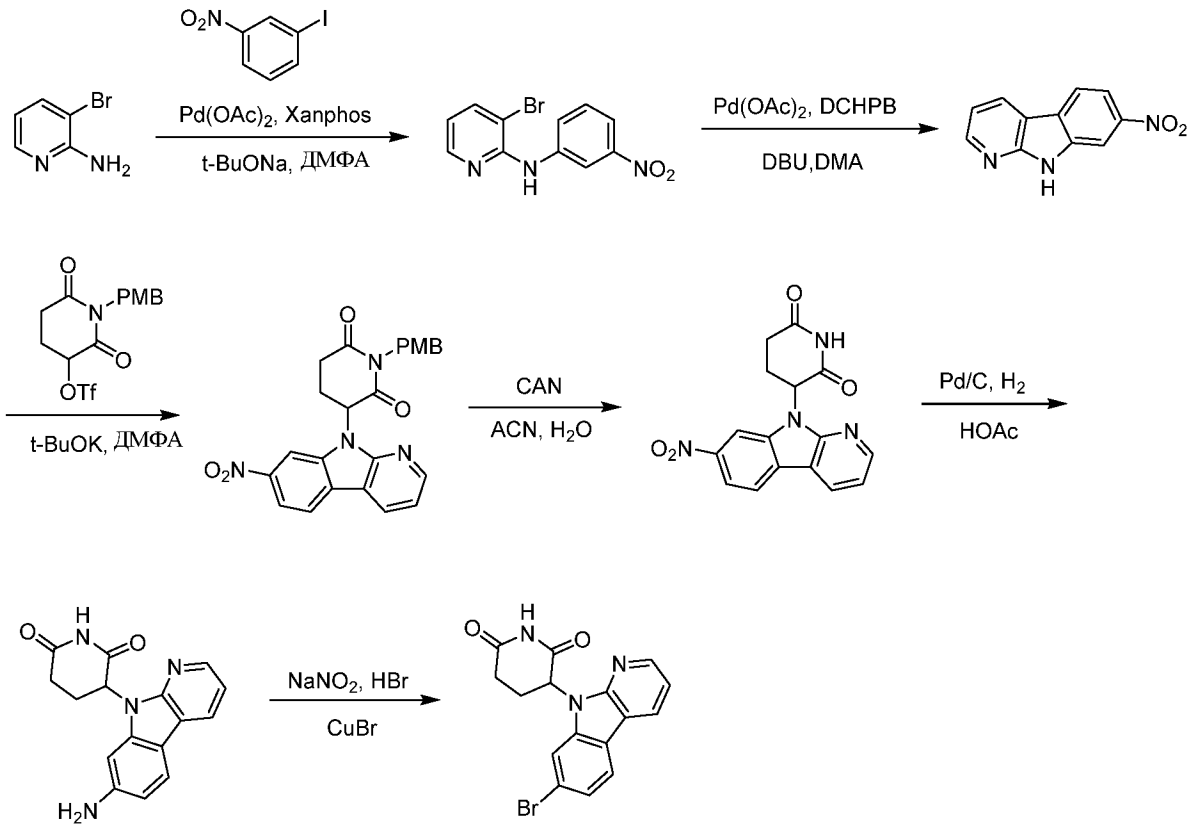
[004516] К раствору трет-бутил-4-(4-пиперидилметил)пиперидин-1-карбоксилата (128 мг, 452 мкмоль, промежуточное соединение XS) в ТГФ (10 мл) и ДМФА (5 мл) добавляли ТЭА (45,8 мг, 452 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 минут. К указанной выше смеси добавляли HOAc (27,2 мг, 452 мкмоль) и 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегид (195 мг, 679 мкмоль, промежуточное соединение WW). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 минут. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (192 мг, 905 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (1 мл). Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,19 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 4H), 2,66 - 2,58 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 4H), 1,58 (d, J = 12,4 Гц, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,14 - 0,98 (m, 4H), 0,96 - 0,81 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 554,4$(M+H)^+$.

[004517] Стадия 2 - 3-[3-метил-2-оксо-4-[[4-(4-пиперидилметил)-1-пиперидил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004518] К раствору трет-бутил-4-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-

оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 181 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4 М смесь HCl/диоксан (1 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (65,0 мг, 79 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 454,5 $(M+H)^+$.

[004519] **3-(7-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XU)**



XU

[004520] Стадия 1 - 3-бром-N-(3-нитрофенил)пиридин-2-амин

[004521] К смеси 3-бромпиридин-2-амина (5 г, 28,9 ммоль), 1-иод-3-нитробензола (7,2 г, 28,9 ммоль), Xanphos (1,07 г, 2,89 ммоль) и Cs_2CO_3(18,9 г, 57,8 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (323,7 мг, 1,44 ммоль). Смесь дегазировали с использованием N_2 и перемешивали при 130 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 200 мл).

Объединенные органические слои промывали водой (200 мл x 2) и солевым раствором (200 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюировали с использованием ЭА/ПЭ=20%, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,6 г, 66% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 294,0$, 296,0.

[004522] Стадия 2 - 7-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол

[004523] К смеси 3-бром-N-(3-нитрофенил)пиридин-2-амина (4 г, 6,78 ммоль), DCPHB (474 мг, 1,356 ммоль) и DBU (4,12 г, 27,12 ммоль) в DMA (12 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (152 мг, 0,678 ммоль). Смесь дегазировали с использованием N_2 и перемешивали при 170 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду и подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюирование с использованием ЭА/ПЭ=1:1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1 г, 34% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,73 – 8,70 (m, 1H), 8,60 – 8,58 (m, 1H), 8,44 (d, *J*=8,63 Гц, 1H), 8,33 (d, *J*=2,00 Гц, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,35 (dd, *J*=7,75, 4,75 Гц, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 214,1$.

[004524] Стадия 3 -1-(4-метоксибензил)-3-(7-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004525] К раствору 7-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индола (910 мг, 4,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) и ДМФА (2 мл) по частям добавляли t-BuOK (718 мг, 6,41 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. После добавления смесь перемешивали при 0 °C-5 °C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли 1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-илтрифторметансульфонат (2,44 г, 6,41 ммоль) в ТГФ(10 мл) при 0 °C-5 °C в течение 20 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0 °C-5 °C в течение дополнительных 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды, затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с EtOAc и сушили, в результате чего получали (1,3 г, 69% выход) в виде твердого

вещества светло-желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 445,2$.

[004526] Стадия 4 - 3-(7-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004527] К раствору 1-(4-метоксибензил)-3-(7-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (1,7 г, 3,83 ммоль) в CH_3CN(20 мл) по каплям добавляли CAN (10,5 г, 19,15 ммоль) в воде (5 мл) при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вливали в воду (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с EtOAc и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (850 мг, 69% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 325,2$.

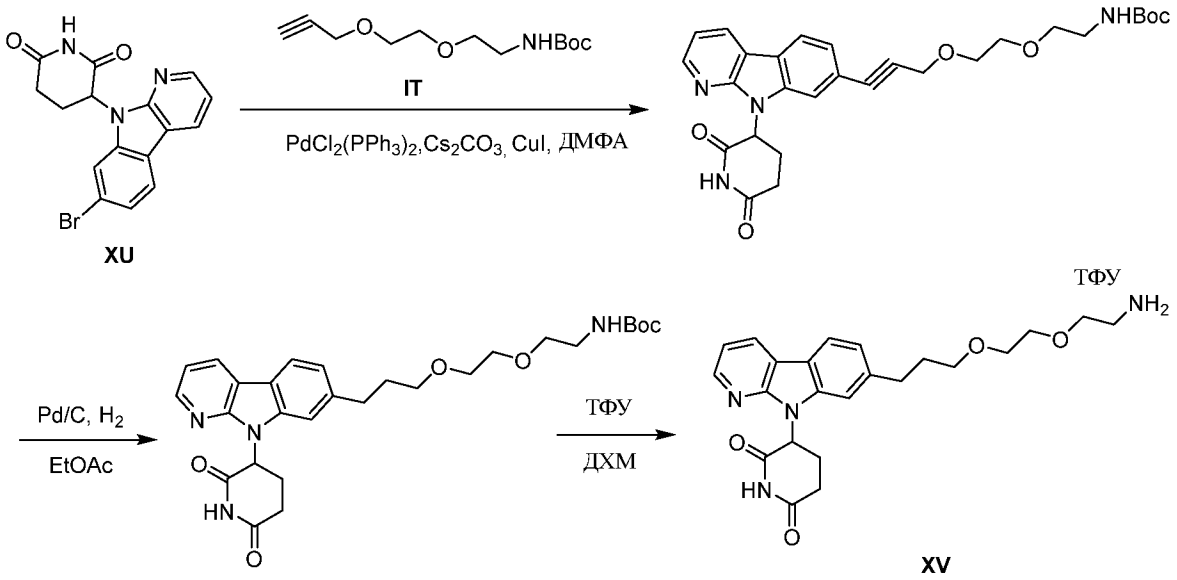
[004528] Стадия 5 - 3-(7-амино-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004529] К раствору 3-(7-нитро-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (850 мг, 2,62 ммоль) в EtOAc(15 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (170 мг). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (764 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 295,2$.

[004530] Стадия 6 - 3-(7-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004531] К раствору 3-(7-амино-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (661 мг, 2,26 ммоль) в 40% растворе HBr (10 мл) по частям добавляли $NaNO_2$ (156 мг, 2,26 ммоль) при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем раствор диазония по каплям добавляли к CuBr (972 мг, 6,78 ммоль) в 40% растворе HBr (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь вливали в воду (50 мл), подщелачивали до pH > 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (382 мг, 47% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+ = 358,1$, 360,1.

[004532] **3-[7-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XV)**



[004533] Стадия 1 - трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-7-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

[004534] К смеси 3-(7-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (461 мг, 1,29 ммоль, промежуточное соединение XU), трет-бутил-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамата (941 мг, 3,87 ммоль, промежуточное соединение IT) и Cs_2CO_3(2,1 г, 6,45 ммоль) в ДМФА добавляли CuI (49 мг, 0,258 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$(181 мг, 0,258 ммоль). Смесь дегазировали с использованием N_2 и перемешивали при 80 °C в течение 1 ч в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду, затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл x 2) и солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюировали с использованием ЭА/ДХМ=1:1 до указанного в заголовке соединения (410 мг, 68% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M -55+H]^+$ = 466,1.

[004535] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(2-(3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-7-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

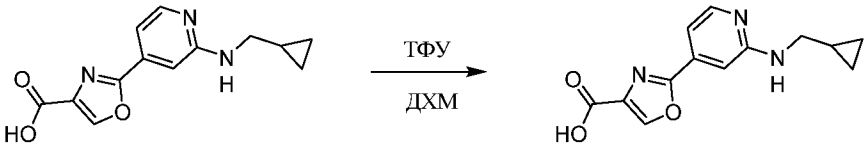
[004536] К раствору трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-7-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамата (400 мг, 0,77 ммоль) в

EtOAc(5 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (81 мг). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, сначала элюировали с использованием ЭА/ДХМ=1:2, затем неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (132 мг, 66% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,49 (dd, J=7,63, 1,50 Гц, 1H), 8,38 – 8,35 (m, 1H), 8,11 (d, J=7,88 Гц, 1H), 7,47 (ушир. s., 1H), 7,24 (dd, J=7,63, 4,88 Гц, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 6,77 – 6,74 (m, 1H), 6,01 (ушир. s., 1H), 3,47 - 3,55 (m, 4H), 3,45 – 3,37 (m, 4H), 3,15 - 3,02 (m, 4H), 2,80 (t, J=7,69 Гц, 2H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,94 - 1,88 (m, 2H), 1,36(s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 525,3.

[004537] Стадия 3 - 3-[7-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион

[004538] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-7-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (95,0 мг, 181 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (722 мг, 6,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (95 мг, 95% выход, ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 425,2 $(M+H)^+$.

[004539] **2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение XW)**

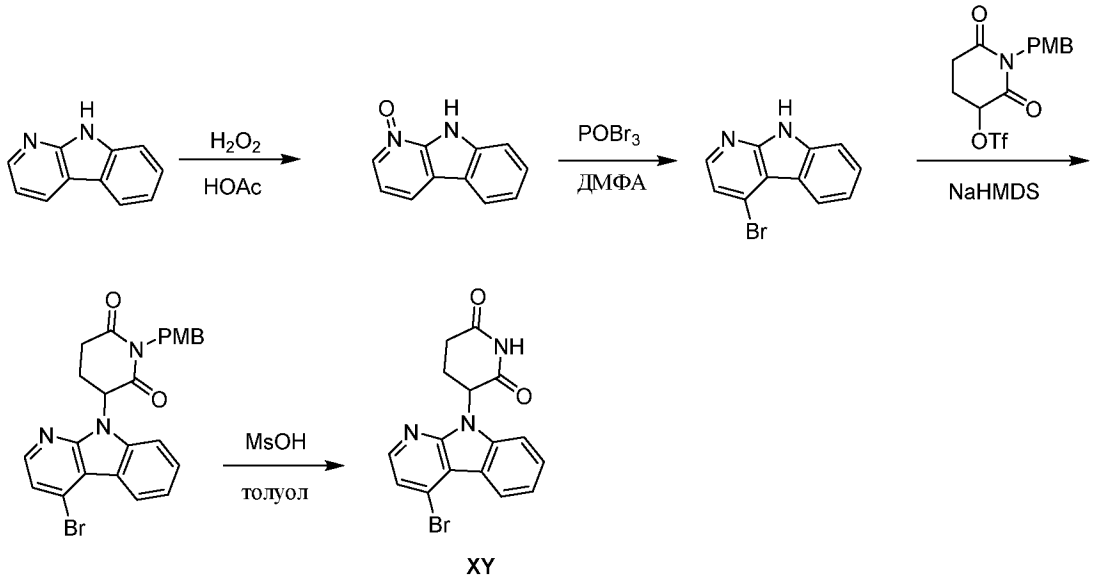


OM **XW**

[004540] К смеси 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (400 мг, 1,11 ммоль, промежуточное соединение OM) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (127 мг, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (397 мг, 95%

выход, соль ТФУ) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 260,1(M+H)$^+$.

[004541] **3-(4-Бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XY)**



XY

[004542] Стадия 1 - 9H-пиридо[2,3-b]индол 1-оксид

[004543] К перемешиваемому раствору 9H-пиридо[2,3-b]индола (10 г, 59,5 ммоль) в AcOH (100 мл) по каплям добавляли 30% H_2O_2 (50 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли насыщенный водный раствор K_2CO_3 с подщелачиванием до значения pH, равного 8. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,3 г, 67% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 8,36 – 8,34 (m, 1H), 8,25 – 8,14 (m, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,35 – 7,18 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): [M+1]$^+$ = 185,1

[004544] Стадия 2 - 4-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол

[004545] К раствору 9H-пиридо[2,3-b]индол 1-оксида (9,3 г, 50,5 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли оксибромид фосфора (29,0 г, 101,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,0 г, 73% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 247,3, 249,3.

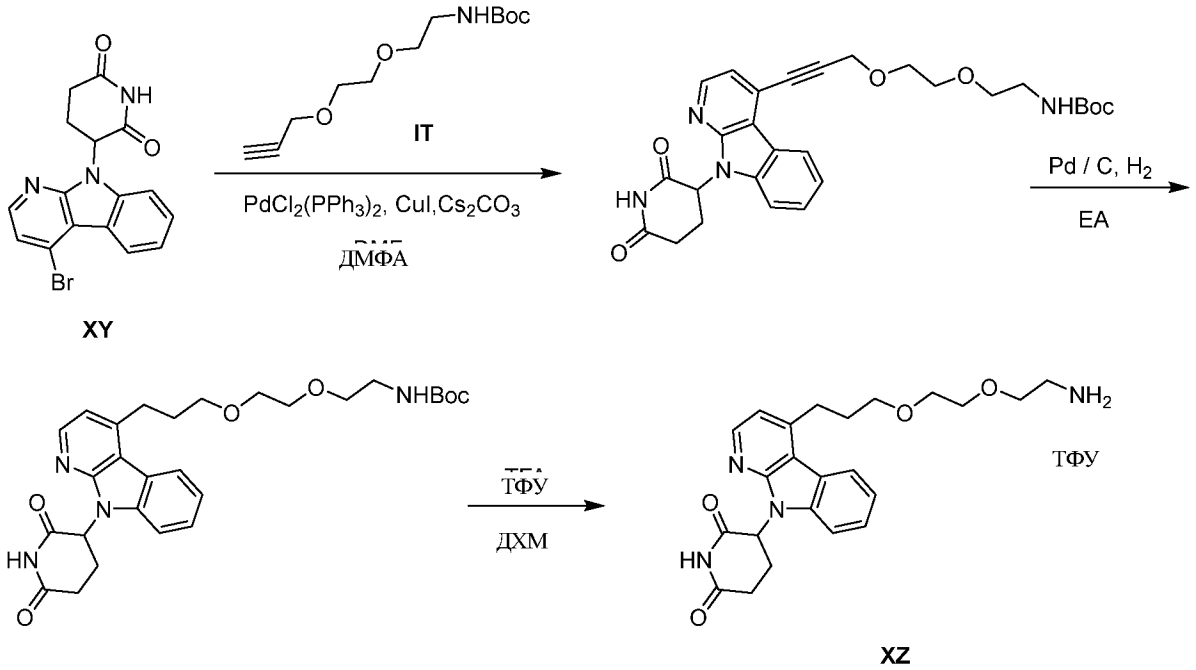
[004546] Стадия 3 - 3-(4-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион

[004547] К раствору 4-бром-9H-пиридо[2,3-b]индола (8,8 г, 35,6 ммоль) и 18-краун-6 (1,9 г, 7,13 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли NaHMDS (26,7 мл, 53,4 ммоль, 2 н. в ТГФ) при -30 °C в атмосфере N_2. После добавления реакционную смесь перемешивали при -30 °C в течение 1 ч. Затем к раствору добавляли по каплям 1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-илтрифторметансульфонат (20,4 г в 30 мл ТГФ, 53,4 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при -30 °C в течение 2 ч и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 59% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 478,3.

[004548] Стадия 4 - 3-(4-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион

[004549] К раствору 3-(4-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диона (10 г, 20,9 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (20 мл). Реакционный раствор нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с удалением толуола. Остаток разбавляли посредством CH_3CN и очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (CH_3CN/H_2O = 5%-80%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,7 г, 50% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,14 – 2,98 (m, 2H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,18 – 2,12 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 358,0.

[004550] **3-[4-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение XZ)**



[004551] Стадия 1 - трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

[004552] К смеси 3-(4-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (0,3 г, 0,84 ммоль, промежуточное соединение XY), трет-бутил-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамата (0,31 г, 1,26 ммоль, промежуточное соединение IT), Cs_2CO_3(2,7 г, 8,38 ммоль) в ДМФА(10 мл) добавляли CuI (16 мг, 0,084 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,12 г, 0,17 ммоль). Смесь дегазировали с использованием N_2 и перемешивали при 80 °C в течение 1 ч в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду, затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл x 2) и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюирование с использованием ЭА/ДХМ=1:1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,16 г, 37% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M -55+H]^+ = 466,1$.

[004553] Стадия 2 - трет-бутил-(2-(2-(3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-4-ил)пропокси)этокси)этил)карбамат

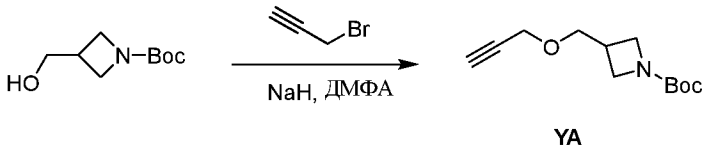
[004554] К раствору трет-бутил-(2-(2-((3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-

пиридо[2,3-b]индол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамата (0,16 г, 0,31 ммоль) в EtOAc(5 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (32 мг). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ, элюирование с использованием ЭА/ДХМ=1:2 сначала, затем неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60 мг, 38% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,06 – 7,04(m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 8H), 3,41 – 3,24 (m, 4H), 3,09 – 2,99 (m, 3H), 2,33 – 2,29 (m, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): $[M+1]^+$ = 525,4.

[004555] Стадия 3 - 3-[4-[3-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион

[004556] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-4-ил]пропокси]этокси]этил]карбамата (66,0 мг, 125 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (573 мг, 5,03 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (67,0 мг, 95% выход, ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 425,0 $(M+H)^+$.

[004557] **Трет-бутил-3-(проп-2-иноксиметил)азетидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение YA)**

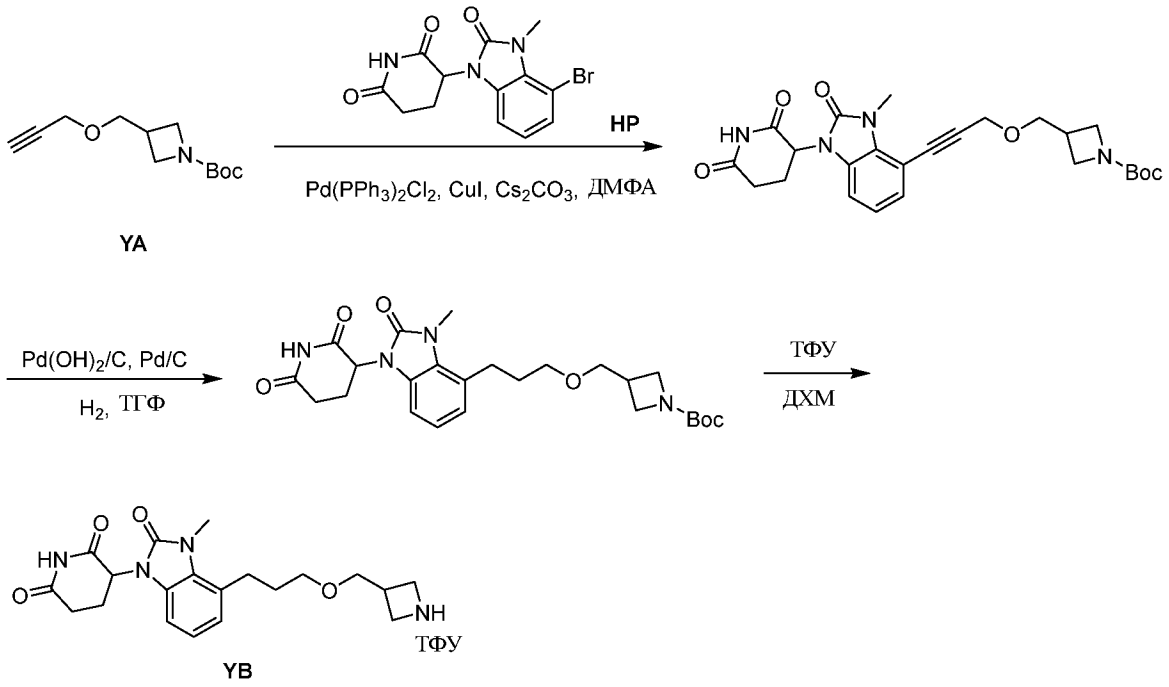


YA

[004558] К раствору трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (2,00 г, 10,7 ммоль, № CAS 142253-56-3) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (641 мг, 16,0 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Спустя тридцать минут добавляли 3-бромпроп-1-ин (1,40 г, 11,8 ммоль, 1,01 мл, № CAS 106-96-7) и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь гасили водой (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2, ПЭ:ЭА= 15:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,60 г, 25% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,17 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 4,00 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 4H), 2,87 - 2,69 (m, 1H), 2,45 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H).

[004559] **3-[4-[3-(Азетидин-3-илметокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YB)**



[004560] Стадия 1 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиметил]азетидин-1-карбоксилат

[004561] К раствору трет-бутил-3-(проп-2-иноксиметил)азетидин-1-карбоксилата (480 мг, 2,13 ммоль, промежуточное соединение YA) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (166 мг, 236 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), и CuI (45,1 мг, 236 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали с использованием этилацетата (60 мл), фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 63% выход) в виде

твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 - 3,56 (m, 4H), 2,80 - 2,70 (m, 4H), 2,61 - 2,59 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,35 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 505,2 $(M+Na)^+$.

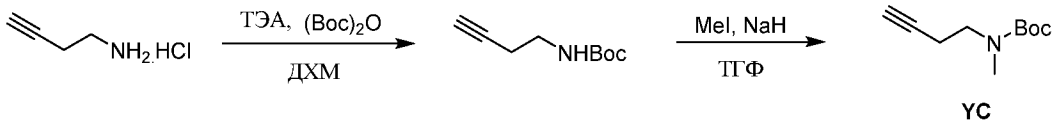
[004562] Стадия 2 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропоксиметил]азетидин-1-карбоксилат

[004563] К раствору трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиметил]азетидин-1-карбоксилата (400 мг, 829 мкмоль) в ТГФ (8 мл) добавляли Pd/C (80,0 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (80,0 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали и затем фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 79% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 2H), 6,87 - 6,85 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,78 - 2,55 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,38 - 1,36 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 509,3 $(M+Na)^+$.

[004564] Стадия 3 - 3-[4-[3-(Азетидин-3-илметокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004565] К раствору трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропоксиметил]азетидин-1-карбоксилата (313 мг, 514 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 89% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

[004566] **Трет-бутил-N-бут-3-инил-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение YC)**



YC

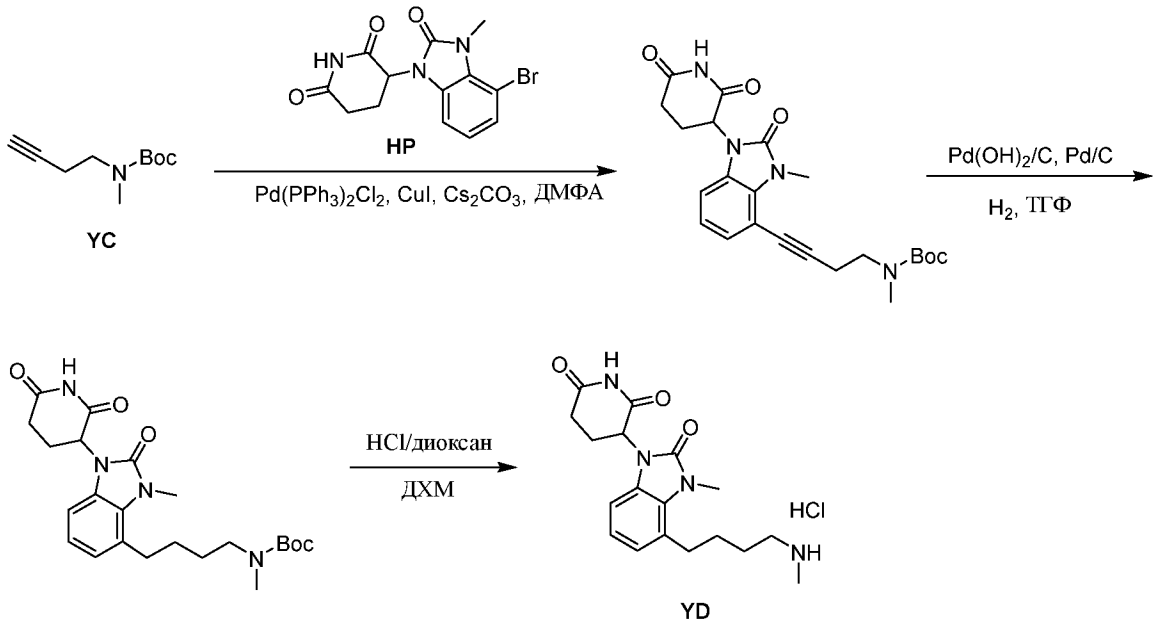
[004567] Стадия 1 - Трет-бутил-N-бут-3-инилкарбамат

[004568] К раствору бут-3-ин-1-амина (4,30 г, 40,7 ммоль, HCl) и ТЭА (4,12 г, 40,7 ммоль) в ДХМ (150 мл) по каплям добавляли $(Boc)_2O$ (9,16 г, 41,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли ТЭА (4,12 г, 40,7 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли ДХМ (400 мл) и промывали водой (2 X 100 мл) и HCl (0,5 N, 3 X 300 мл). Органические слои сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 г, 58% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,93 (s, 1H), 3,25 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 2,35 (dt, J = 2,7, 6,0 Гц, 2H), 1,98 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 1,41 (s, 9H).

[004569] Стадия 2 - Трет-бутил-N-бут-3-инил-N-метилкарбамат

[004570] К раствору трет-бутил-N-бут-3-инилкарбамата (1,00 г, 5,91 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (354 мг, 8,86 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли MeI (1,26 г, 8,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 92% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,43 - 3,28 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 1,95 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H).

[004571] **3-[3-Метил-4-[4-(метиламино)бутил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YD)**



[004572] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инил]-N-метилкарбамат

[004573] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) и 4Å молекулярные сита (50 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмоль), CuI (56,3 мг, 295 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с использованием N_2 три раза. Затем добавляли трет-бутил-N-бут-3-инил-N-метилкарбамат (487 мг, 2,66 ммоль, промежуточное соединение YC). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Органический слой разбавляли ЭА (300 мл), промывали насыщенным раствором NH_4Cl (2 X 100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1%, FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 61% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 463,1 $(M+Na)^+$.

[004574] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутил]-N-метилкарбамат

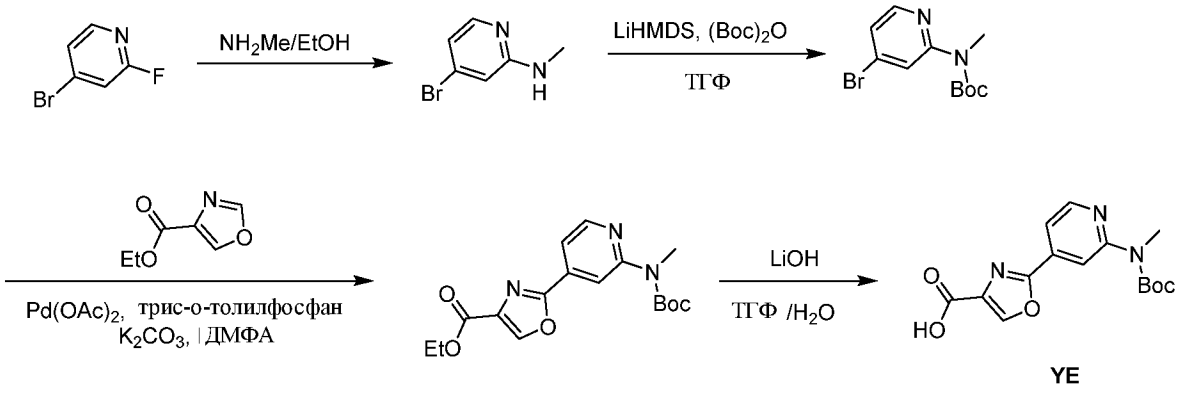
[004575] К раствору трет-бутил-N-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бут-3-инил]-N-метилкарбамата (400 мг, 908 мкмоль) в ТГФ (25 мл)

добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (1,28 г, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 5,40 - 5,32 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,63 - 1,48 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

[004576] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[4-(метиламино)бутил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004577] К раствору трет-бутил-N-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]бутил]-N-метилкарбамата (390 мг, 877 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 89% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 345,2 $(M+H)^+$.

[004578] **2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение YE)**



[004579] Стадия 1 - 4-Бром-N-метилпиридин-2-амин

[004580] К раствору 4-бром-2-фтор-пиридина (5,00 г, 28,4 ммоль, № CAS 128071-98-7) в ТГФ (50,0 мл) добавляли раствор $MeNH_2$ в EtOH (2,00 М, 42,6 мл). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 часов в плотно закрытой пробирке. Смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА= 80: 1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,50 г, 84% выход) в виде твердого вещества

белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,87 - 7,84 (m, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 6,66 - 6,65 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,75 (s, 3H).

[004581] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)-N-метилкарбамат

[004582] К раствору 4-бром-N-метилпиридин-2-амина (4,00 г, 21,4 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1,00 М, 47,1 мл) при - 5 °C. Затем к указанной выше смеси медленно добавляли раствор $(Boc)_2O$ (4,67 г, 21,4 ммоль, 4,91 мл) в ТГФ (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при - 5 °C в течение 10 минут, затем нагревали до 20 °C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл), подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл), затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 100:1-8:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 81% выход) в виде жидкости желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02 – 8,01 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 5,2 Гц, J = 5,6 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

[004583] Стадия 3 - Этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоксилат

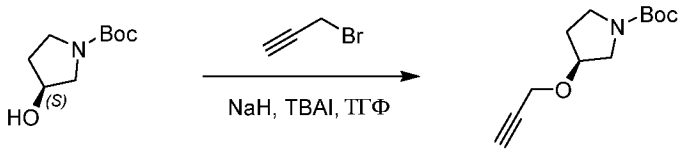
[004584] Смесь трет-бутил-N-(4-бром-2-пиридил)-N-метилкарбамата (4,00 г, 13,9 ммоль), этил-оксазол-4-карбоксилата (1,97 г, 13,9 mmo, № CAS 170487-38-4), $Pd(OAc)_2$ (313 мг, 1,39 ммоль), трис-о-толилфосфана (848 мг, 2,79 ммоль) и K_2CO_3 (5,78 г, 41,8 ммоль) в ДМФА (60,0 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 три раза, и затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли путем добавления H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (2 X 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 45% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,42 (t, J = 13,2 Гц, 3H).

[004585] Стадия 4 -2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-

карбоновая кислота

[004586] К раствору этил-2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоксилата (200 мг, 575 мкмоль) в ТГФ (10,0 мл) и H_2O (2,00 мл) добавляли LiOH (68,9 мг, 2,88 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 15 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (1 мл) и смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5. Водную фазу подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 X 10 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 87 % выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,65 (dd, J_1 = 4,8 Гц, J = 5,2 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

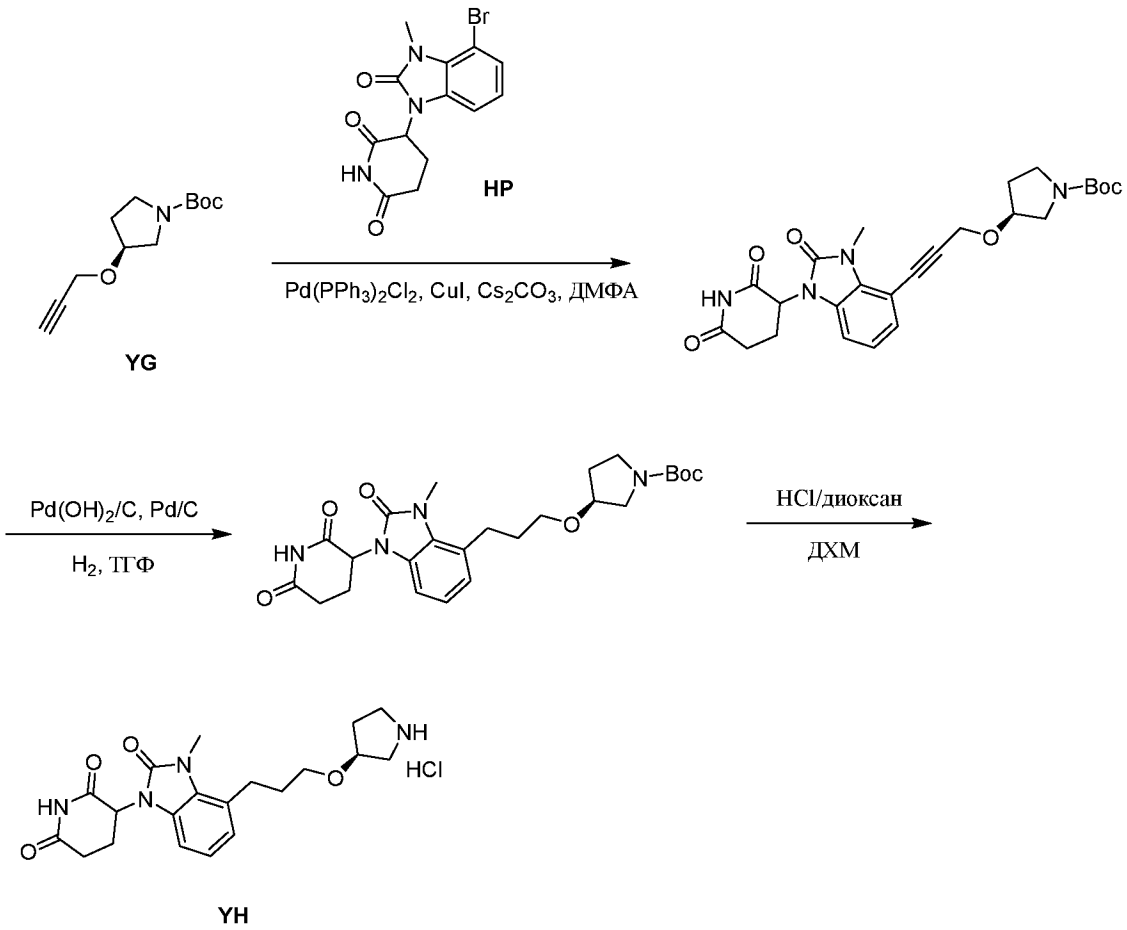
[004587] **Трет-бутил-3-проп-2-иноксипирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение YG)**



YG

[004588] К раствору трет-бутил(3S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 26,7 ммоль, № CAS 101469-92-5) в ТГФ (150 мл) добавляли NaH (1,60 г, 40,0 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Затем добавляли TBAI (986 мг, 2,67 ммоль) и 3-бромпроп-1-ин (4,37 г, 29,3 ммоль, № CAS 106-96-7). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (300 мл) и гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл). Органический слой промывали водой (2 X 30 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили с использованием безводного Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,90 г, 98% выход) в виде масла светло-желтого цвета, ^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 2H), 3,51 - 3,32 (m, 4H), 2,50 - 2,34 (s, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[004589] **3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксипропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YH)**



[004590] Стадия 1 - Трет-бутил(3S)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]пирролидин-1-карбоксилат

[004591] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 мг, 177 мкмоль), CuI (33,7 мг, 177 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,31 г, 7,08 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с использованием N_2 три раза. Затем добавляли трет-бутил-3-проп-2-иноксипирролидин-1-карбоксилат (598 мг, 2,66 ммоль, промежуточное соединение YG). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 8 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (FA, 0,1%), в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,29 - 3,07 (m, 4H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 3H), 1,38 (d, J = 9,2 Гц, 9H).

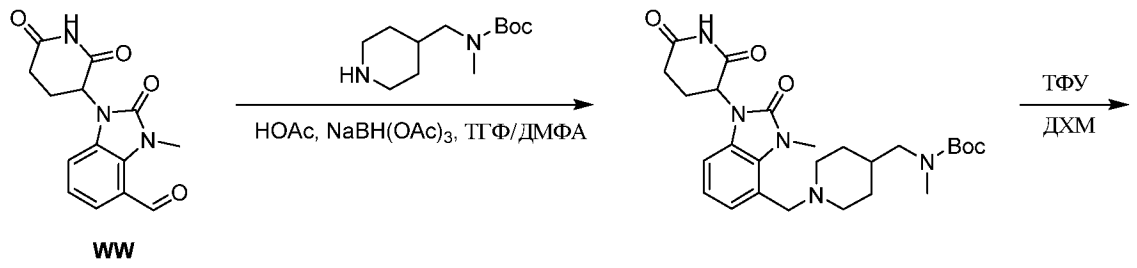
[004592] Стадия 2 - Трет-бутил(3S)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пирролидин-1-карбоксилат

[004593] К раствору трет-бутил(3S)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 828 мкмоль) в ТГФ (25 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (200 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 4H), 2,96 - 2,84 (m, 3H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,93 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 2H), 1,40 (s, 10H).

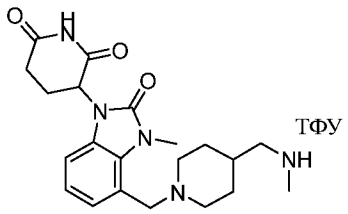
[004594] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксипропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-дион

[004595] К раствору трет-бутил(3S)-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]пирролидин-1-карбоксилата (395 мг, 811 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 87% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 387,2 $(M+H)^+$.

[004596] **[3-Метил-4-[[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YI)**



WW



YI

[004597] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамат

[004598] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (150 мг, 522 мкмоль, промежуточное соединение WW) и трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидилметил)карбамата (119 мг, 522 мкмоль, № CAS 138022-04-5) в ТГФ (2 мл) и ДМФА (0,5 мл) добавляли HOAc (31,4 мг, 522 мкмоль) при 25°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 часа, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (221 мг, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь гасили водой (0,2 мл), и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 69% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,85 - 6,72 (m, 1H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 3,78 (d, J = 5,0 Гц, 5H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 - 1,21 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 500,4 $(M+H)^+$.

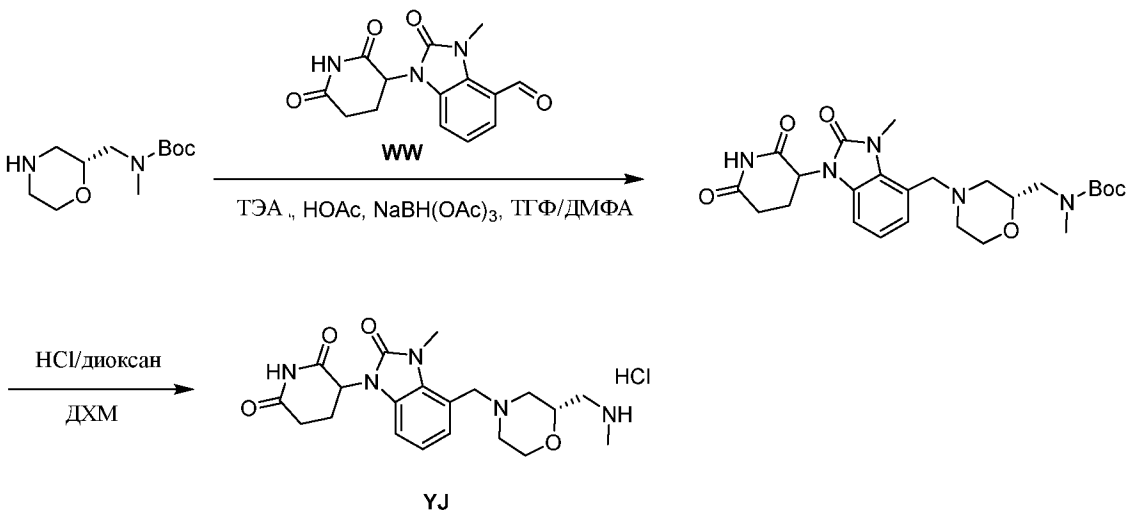
[004599] Стадия 2 - [3-Метил-4-[[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин 2,6-дион

[004600] К смеси трет-бутил-N-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамата (106 мг, 212 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (483 мг, 4,24 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали

при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (108 мг, 99% выход, ТФУ). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 399,9 $(M+H)^+$.

[004601] **3-[3-Метил-4-[[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]метил]-2-оксобензимидазо**

[004602] **l-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YJ)**



YJ

[004603] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

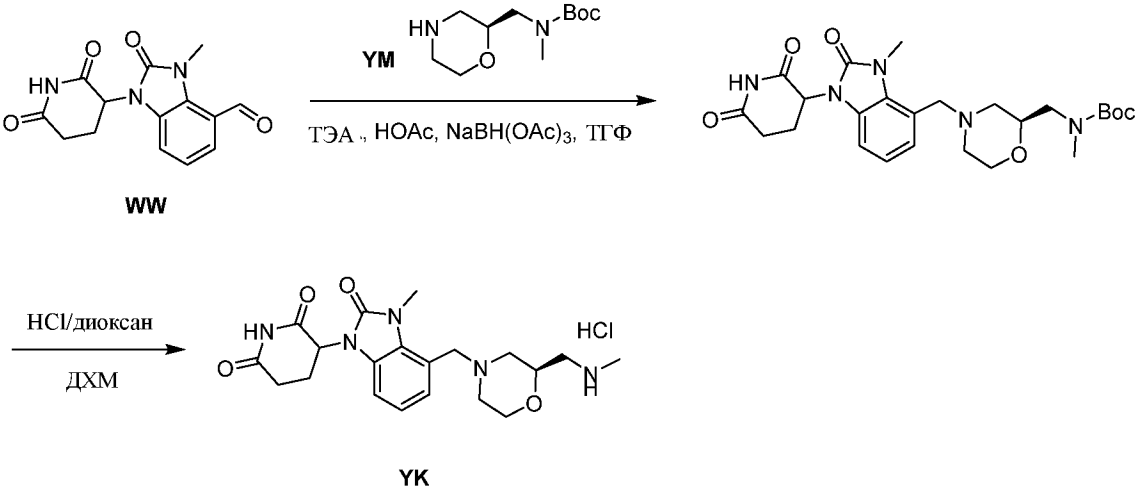
[004604] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (158 мг, 689 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-5 получения промежуточного соединения WP), 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (180 мг, 626 мкмоль, промежуточное соединение WW) в ДМФА (3,00 мл) и ТГФ (10,0 мл) добавляли HOAc (75,2 мг, 1,25 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (265 мг, 1,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 14 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (3 мл) при 20 °C, и подвергали экстракции с использованием ЭА 60 мл (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (215 мг, 68% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H),

6,88 - 6,86 (m, 1H), 6,82 - 6,80 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,71 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,73 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

[004605] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004606] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (100 мг, 199 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (87,0 мг, количественный выход неочищенного продукта, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 401,2 $(M+H)^+$.

[004607] **3-[3-Метил-4-[[(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YK)**



YK

[004608] Стадия 1 - N-[[(2S)-4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

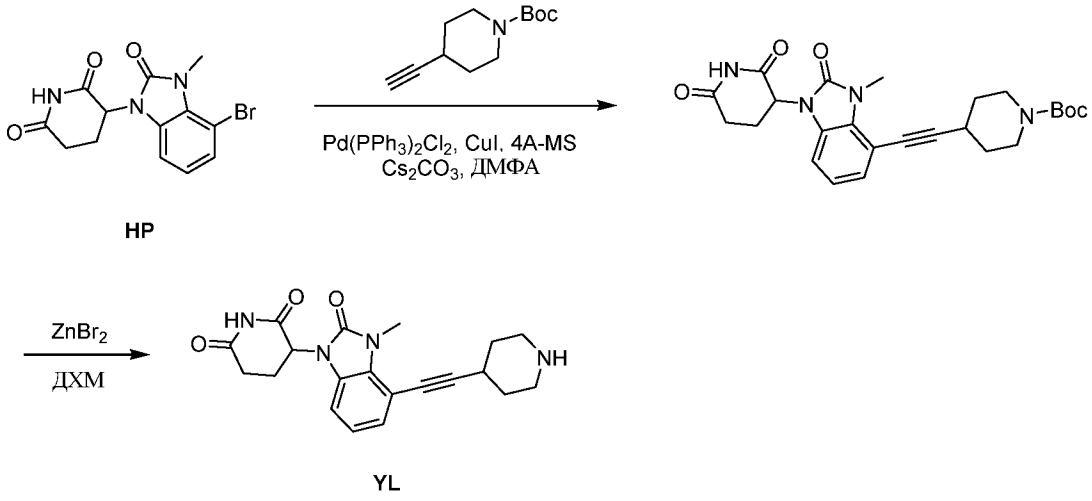
[004609] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (249 мг, 868 мкмоль, промежуточное соединение WW) и трет-бутил-N-метил-N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]карбамата (200 мг, 868 мкмоль, промежуточное соединение YM) в ТГФ (15 мл) добавляли ТЭА (87,8 мг, 868 мкмоль). Реакционную смесь

перемешивали при 25 °C в течение 15 минут. Затем добавляли AcOH (156 мг, 2,61 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (552 мг, 2,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (3 мл) и реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 57% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 502,1 $(M+H)^+$.

[004610] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[[(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004611] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (100 мг, 199 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 91% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 402,1 $(M+H)^+$.

[004612] **3-[3-Метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YL)**



[004613] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

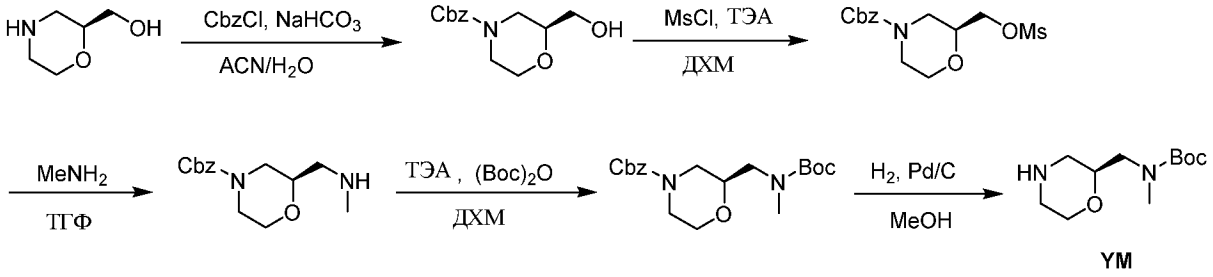
[004614] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP), и трет-бутил-4-

этинилпиперидин-1-карбоксилата (446 мг, 2,13 ммоль, № CAS 287192-97-6) в ДМФА (5,00 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), 4Å молекулярные сита (100 мг), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль) и CuI (22,5 мг, 118 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали ACN (10 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 707 мкмоль, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 5,40 - 5,36 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,12 - 3,07 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,04 - 1,99 (m, 1H), 1,88 - 1,85 (m, 2H), 1,8 - 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

[004615] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004616] К раствору трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 643 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли $ZnBr_2$ (2,17 г, 9,65 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (235 мг, 99% выход) в виде смолы желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 367,2 $(M+H)^+$.

[004617] **Трет-бутил-N-метил-N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]карбамат (Промежуточное соединение YM)**



YM

[004618] Стадия 1 - Бензил-(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат

[004619] К раствору [(2S)-морфолин-2-ил]метанола (5 г, 32,5 ммоль, HCl; № CAS 132073-83-7) и $NaHCO_3$ (6,84 г, 81,4 ммоль) в смешанном растворителе ACN (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли CbzCl (8,33 г, 48,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C

в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом с удалением ACN. Остаток подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл), затем объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,1 г, 87% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,33 (m, 5H), 5,17 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 3H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 3H), 3,13 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 274,1 $(M+Na)^+$.

[004620] Стадия 2 - Бензил-(2S)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилат

[004621] К раствору бензил-(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (7,1 г, 28,2 ммоль) и триэтиламина (5,72 г, 56,5 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли метансульфонилхлорид (4,86 г, 42,3 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водой (3 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,31 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,33 (m, 5H), 5,20 - 5,15 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,10 - 3,83 (m, 3H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,07 - 2,75 (m, 2H).

[004622] Стадия 3 - Бензил-(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-карбоксилат

[004623] Раствор бензил-(2S)-2-(метилсульфонилоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (9,31 г, 28,2 ммоль) в насыщенном EtOH (10 мл) с метанамином (58,5 г, 565 ммоль) перемешивали при 50 psi (примерно 345 кПа) при 80 °C в течение 12 часов в 100 мл автоклаве. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,47 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета, который применяли на следующей стадии без очистки.

[004624] Стадия 4 - Бензил-(2R)-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-морфолин-4-карбоксилат

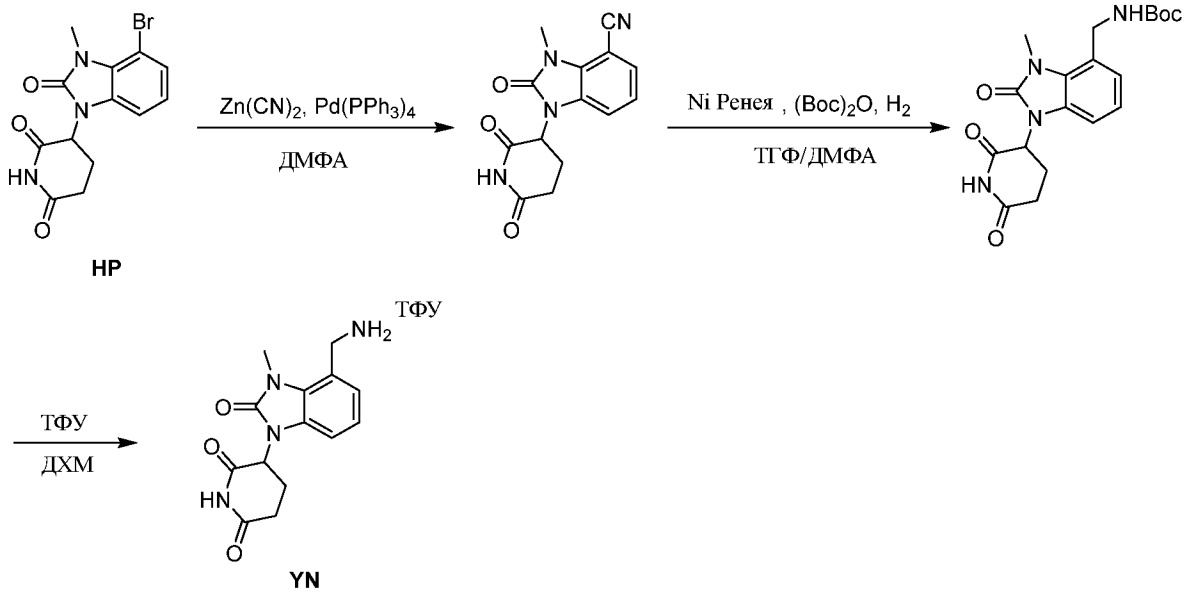
[004625] К раствору бензил-(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-карбоксилата (7,47 г, 28,2 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (9,25 г, 42,4 ммоль, 9,74 мл) и ТЭА (4,29 г, 42,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с

силикагелем (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (9,10 г, 88% выход) в виде масла желтого цвета, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,30 (m, 5H), 5,24 - 5,09 (m, 2H), 4,11 - 3,83 (m, 3H), 3,68 - 3,34 (m, 3H), 3,30 - 3,14 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,80 - 2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[004626] Стадия 5 - Трет-бутил-N-метил-N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]карбамат

[004627] К раствору бензил-(2R)-2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]морфолин-4-карбоксилата (9,1 г, 24,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли Pd/C (1,00 г, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,7 г, 99% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 6,2, 14,4 Гц, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 3,2, 10,8 Гц, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,57 (dd, J = 10,3, 12,0 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H).

[004628] **3-[4-(Аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YN)**



[004629] Стадия 1 - 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбонитрил

[004630] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (10 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (190 мг, 1,62 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (180 мг, 155 мкмоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь охлаждали до 25 °C. Смесь фильтровали, и осадок промывали с использованием ЭА (30 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 24% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,19 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,47 - 5,44 (m 1H), 3,61 (s, 3H), 2,72 - 2,69 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,07 - 2,03 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 285,1 $(M+H)^+$.

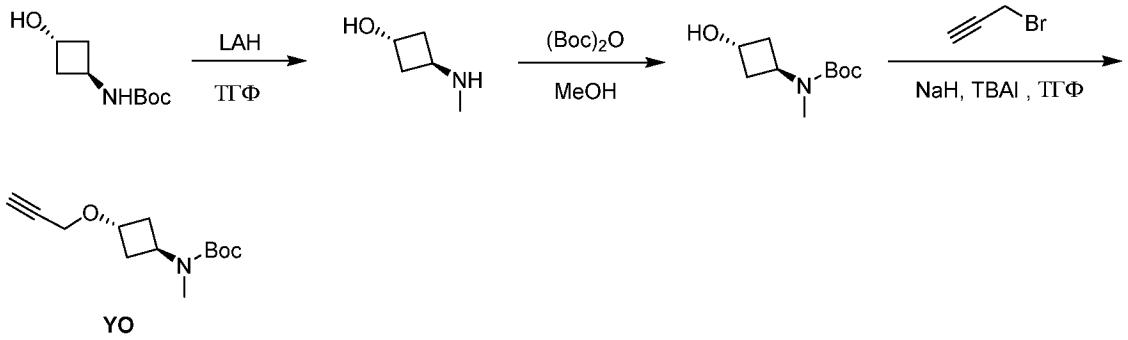
[004631] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]карбамата

[004632] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбонитрила (100 мг, 351 мкмоль) и Boc_2O (85,0 мг, 389 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли никель Ренея (100 мг) при 20 °C. Смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали с использованием ТГФ (20 мл). Фильтрат и жидкость после промывки объединяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 87% выход) в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 411,2 $(M+Na)^+$.

[004633] Стадия 3 - 3-[4-(Аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004634] К раствору трет-бутил-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]карбамата (120 мг, 308 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при 20 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 96% выход, ТФУ) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 311,2 $(M+Na)^+$.

[004635] **Трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксициклобутил)карбамат (Промежуточное соединение YO)**



[004636] Стадия 1 - 3-(Метиламино)циклобутанол

[004637] К перемешиваемому раствору LAH (2,43 г, 64,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли раствор трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (10,0 г, 53,4 ммоль, № CAS 389890-42-0) в ТГФ (100 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. После завершения смесь охлаждали до 0 °C, гасили с использованием H_2O (2,4 мл) и добавляли 15%NaOH (2,4 мл). После перемешивания в течение 15 минут к указанной выше смеси добавляли H_2O (2,4 мл X 3). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли безводный Na_2SO_4. Смесь перемешивали в течение 10 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,90 г, 91% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,01 (s, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 4H), 1,70 - 1,47 (m, 1H).

[004638] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)-N-метилкарбамат

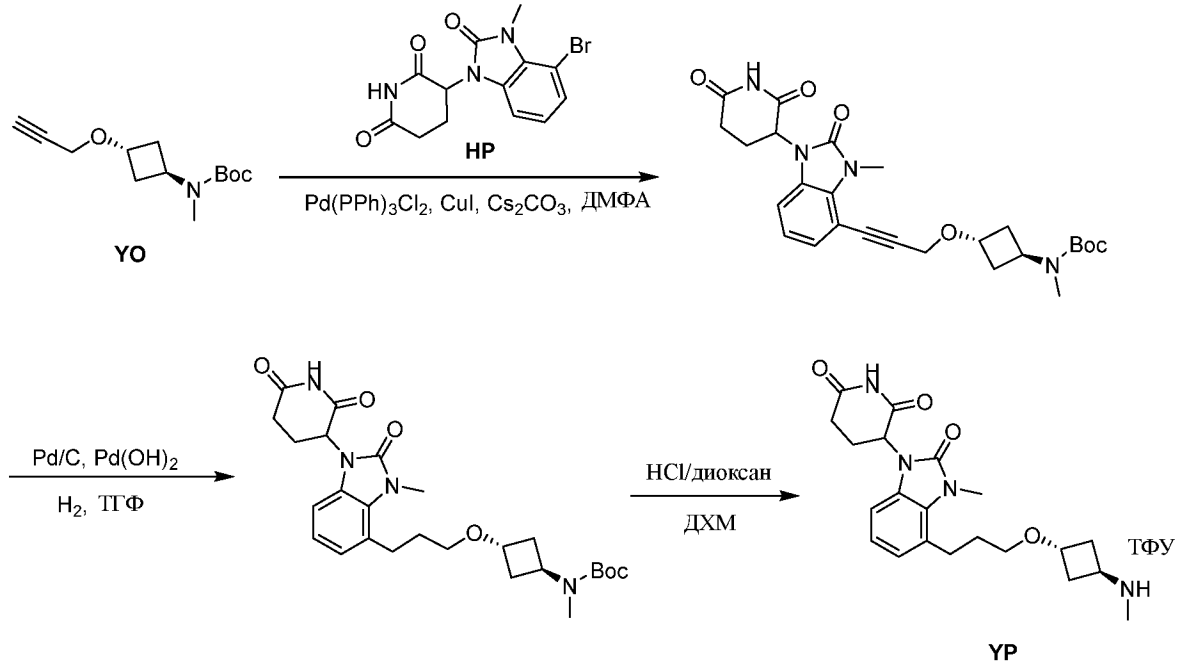
[004639] К раствору 3-(метиламино)циклобутанола (4,90 г, 48,4 ммоль) в метиловом спирте (50 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (11,6 г, 53,3 ммоль, 12,2 мл) в течение 3 часов при 25 °C. Затем добавляли другую партию $(Boc)_2O$ (10,6 г, 48,4 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение еще 19 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат= 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,85 г, 30% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 4,94 (s, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

[004640] Стадия 3 - Трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксициклобутил)карбамат

[004641] К раствору трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)-N-метилкарбамата (450 мг,

2,24 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NaH (107 мг, 2,68 ммоль, 60% дисперсия в масле), TBAI (82,6 мг, 223 мкмоль) при 0 °C и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли 3-бромпроп-1-ин (3,35 ммоль, 289 мкл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 10 °C в течение 18 часов. После завершения реакционную смесь гасили 30 мл насыщенным водным раствором NH_4Cl при 10°C и разбавляли 30 мл воды. Затем реакционную смесь затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали 50 мл солевого раствора, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 93% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,68 (s, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[004642] **3-[3-метил-4-[3-[3-(метиламино)циклобутокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YP)**



[004643] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиl циклобутил]-N-метилкарбамат

[004644] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(3-проп-2-иноксициклобутил)карбамата (500 мг, 2,09 ммоль, промежуточное соединение YO) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (353 мг, 1,04 ммоль, промежуточное

соединение HP) в ДМФА (15 мл) добавляли CuI (39,8 мг, 209 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,70 г, 5,22 ммоль), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (153 мг, 209 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (600 мг) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли 30 мл воды, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (380 мг, 73% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65 - 2,64 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 397,0 $(M+H-100)^+$.

[004645] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси] циклобутил]-N-метилкарбамат

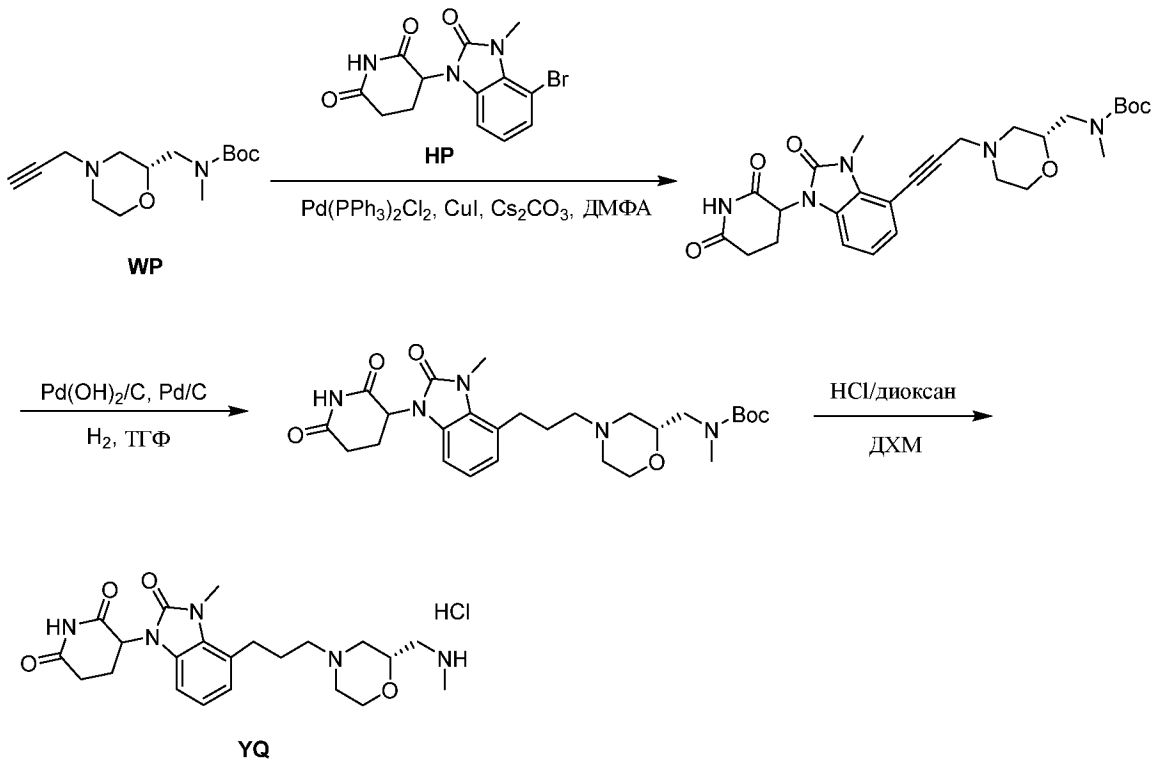
[004646] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]циклобутил]-N-метилкарбамата (340 мг, 685 мкмоль) в ТГФ (15 мл) добавляли $Pd(OH)_2$/C (400 мг, 685 мкмоль, 10 масс. %) и Pd/C (400 мг, 685 мкмоль, 20 масс. %) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 96% выход) в виде масла черного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 501,2$(M+H)^+$.

[004647] Стадия 3 - 3-[3-метил-4-[3-[3-(метиламино)циклобутокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004648] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]циклобутил]-N-метилкарбамата (300 мг, 599 мкмоль) в ДХМ (8 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 6,90 - 6,87(m, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 3H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,45 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 401,3 $(M+H)^+$.

[004649] **<u>3-[3-Метил-4-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YQ)</u>**



[004650] <u>Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат</u>

[004651] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]метил]карбамата (400 мг, 1,49 ммоль, промежуточное соединение WP) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (336 мг, 994 мкмоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,62 г, 4,97 ммоль), 4Å молекулярные сита (500 мг, 994 мкмоль), CuI (37,8 мг, 199 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (139 мг, 199 мкмоль) при

25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой 30 мл, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 65% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 2,86 – 2,78 (m, 4H), 2,75 - 2,66 (m, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 526,3 $(M+H)^+$.

[004652] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил] морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

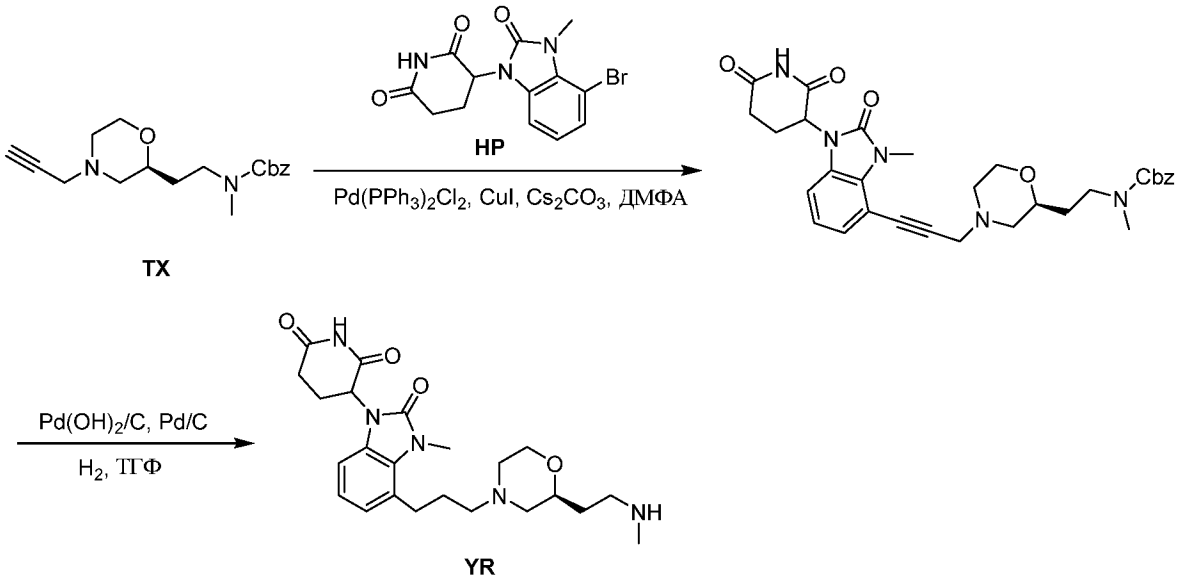
[004653] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (300 мг, 571 мкмоль) в ТГФ (20 мл) и Pd/C (200 мг, 20 масс. %) добавляли $Pd(OH)_2$/C (200 мг, 10 масс. %) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 43% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 3,22 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 3H), 2,72 - 2,62 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,39 - 2,34 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,77 - 1,71 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 530,4 $(M+H)^+$.

[004654] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[(2S)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004655] К раствору трет-бутил-N-[[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (110 мг, 208

мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 430,2$(M+H)^+$.

[004656] **3-[3-Метил-4-[3-[(2S)-2-[2-(метиламино)этил]морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YR)**



[004657] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамат

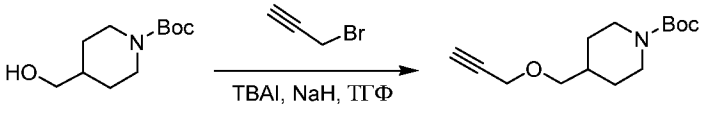
[004658] К раствору бензил-N-метил-N-[2-[(2S)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]этил]карбамата (426 мг, 1,35 ммоль, промежуточное соединение TX) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (350 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,69 г, 5,18 ммоль), CuI (39,4 мг, 207 мкмоль), 4Å молекулярные сита (500 мг, 147,86 мкмоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (151 мг, 207 мкмоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой 30 мл, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 67% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Гц, 5H), 7,18 - 7,08(m, 2H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,88 - 2,80(m, 4H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 574,1 $(M+H)^+$.

[004659] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[3-[(2S)-2-[2-(метиламино)этил]морфолин-4-ил]пропил]-2-оксобензимидазол -1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004660] К раствору бензил-N-[2-[(2S)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамата (370 мг, 645 мкмоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 20 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 масс. %) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2,5 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 48% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 444,3 $(M+H)^+$.

[004661] **Трет-бутил-4-(проп-2-иноксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение YS)**

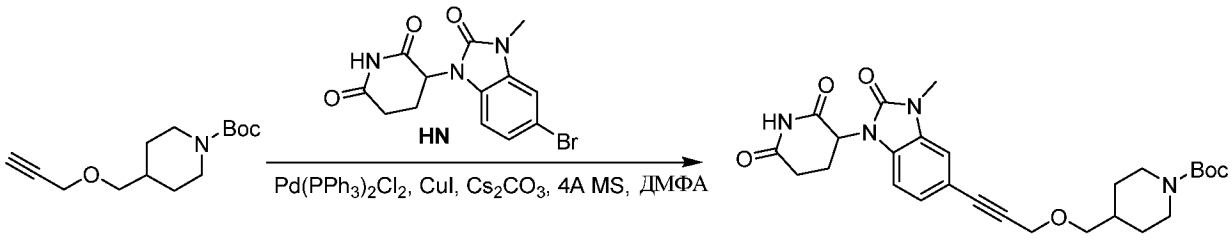


YS

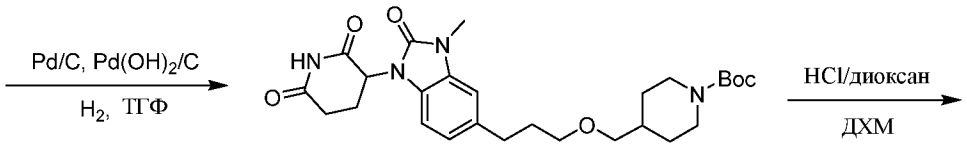
[004662] К смеси трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 23,2 ммоль, № CAS 123855-51-6) добавляли NaH (1,11 г, 27,8 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли 3-бромпроп-1-ин (4,14 г, 27,8 ммоль, 3,00 мл, № CAS 106-96-7) и TBAI (857 мг, 2,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного H_2O (10 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (50 мл X 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под

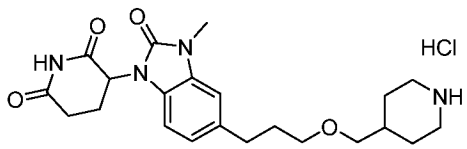
вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,00 г, 84% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,12 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,69 (t, J = 12,2 Гц, 2H), 2,41 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,15 - 1,10 (m, 2H).

[004663] **3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(4-пиперидилметокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YT)**



YS





YT

[004664] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси метил]пиперидин-1-карбоксилат

[004665] К смеси трет-бутил-4-(проп-2-иноксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (749 мг, 2,96 ммоль, промежуточное соединение YS) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль), CuI (22,5 мг, 118 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль) и 4Å молекулярные сита (10,0 мг, 147 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320

мг, 52% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19 - 11,03 (m, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 1H), 7,32 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 12,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,40 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 4H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,07 - 1,01 (m, 2H).

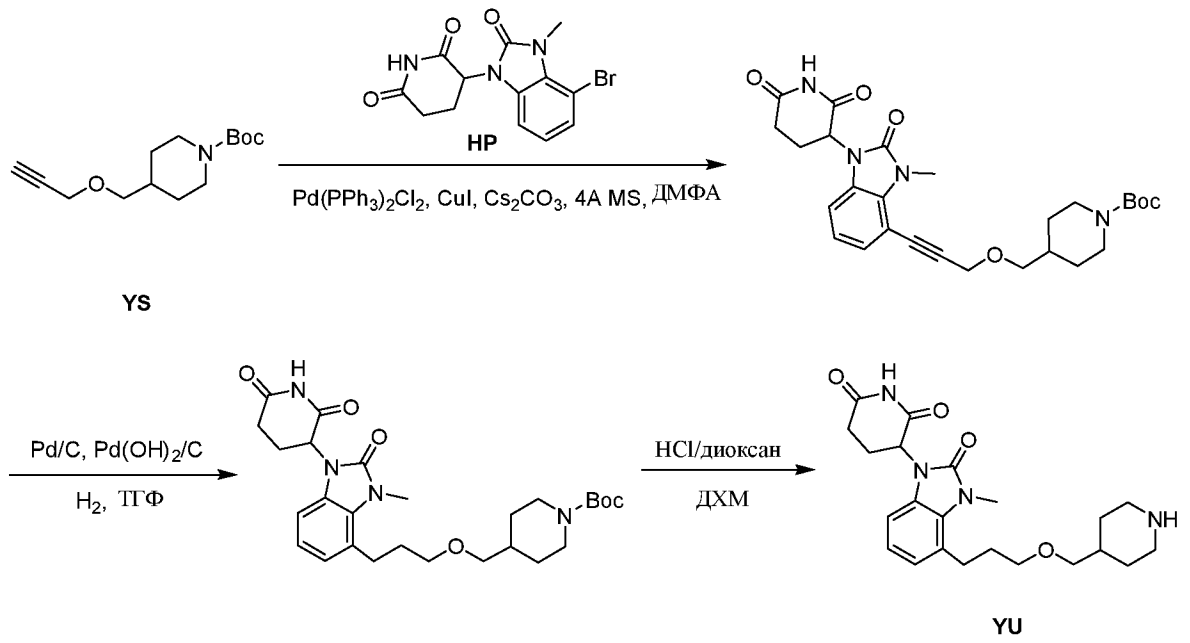
[004666] Стадия 2 - Трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[004667] К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 626 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 626 мкмоль, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 626 мкмоль, 10 масс. %). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 99 выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,69 - 7,50 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 12,8 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,20 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,67 (m, 1H), 1,64 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 2H).

[004668] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(4-пиперидилметокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004669] К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (310 мг, 602 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 4,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8 Гц, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 3,22 - 3,21 (m, 2H), 2,96 - 2,70 (m, 6H), 2,67 - 2,64 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 4H), 0,90 - 0,81 (m, 1H), 0,86 (t, J = 7,2 Гц, 1H).

[004670] **3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилметокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YU)**



[004671] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[004672] К смеси трет-бутил-4-(проп-2-иноксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (749 мг, 2,96 ммоль, промежуточное соединение YS) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (5 мл) добавляли CuI (22,5 мг, 118 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (20,0 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 49% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,40 - 3,38 (m, 2H), 3,28 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,08 - 1,01 (m, 2H).

[004673] Стадия 2 - Трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

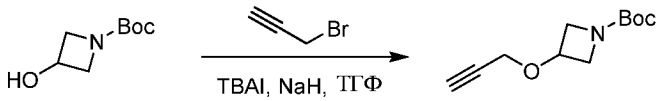
[004674] К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-

оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 587 мкмоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (302 мг, 99% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,42 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 4H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,66 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,46 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 - 0,99 (m, 2H).

[004675] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилметокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004676] К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (290 мг, 563 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 29,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (254 мг, 99% выход, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 415,3 $(M+H)^+$.

[004677] **Трет-бутил-3-проп-2-иноксиазетидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение YV)**

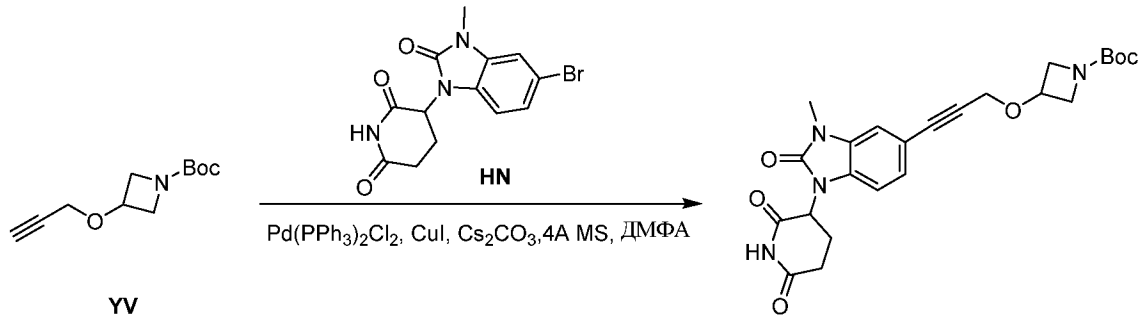


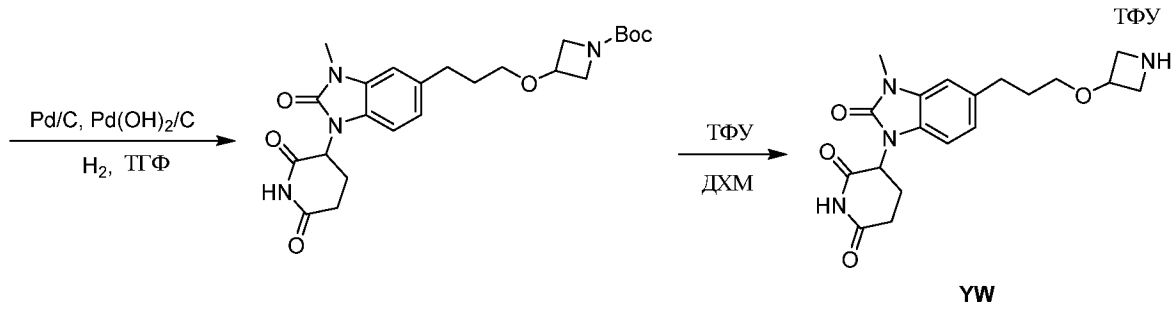
YV

[004678] К смеси трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (5,00 г, 28,8 ммоль, № CAS 141699-55-0) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (1,39 г, 34,6 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли 3-бромпроп-1-ин (5,15 г, 34,6 ммоль, 3,73 мл) и TBAI (1,07 г, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл), разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,70, 93 % выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 9,6 Гц, 2H), 2,45 - 2,43 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

[004679] **3-[5-[3-(Азетидин-3-илокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YW)**





YW

[004680] Стадия 1 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]азетидин-1-карбоксилат

[004681] К смеси трет-бутил-3-проп-2-иноксиазетидин-1-карбоксилата (499 мг, 2,37 ммоль, промежуточное соединение YV) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), CuI (22,5 мг, 118 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 54% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 1H),

7,18 - 7,13 (m, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 3,77 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,46 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

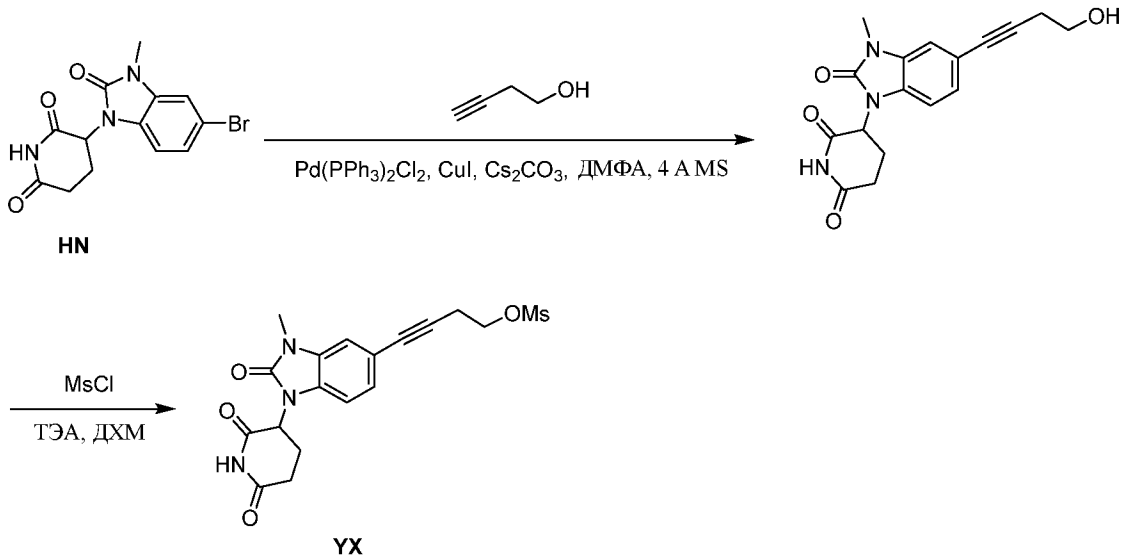
[004682] Стадия 2 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]азетидин-1-карбоксилат

[004683] К раствору трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]азетидин-1-карбоксилата (300 мг, 640 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 71,2 ммоль, 10% *w/t*) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 71,2 ммоль, 10% *w/t*) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 17 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 79% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (td, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 2H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 2,68 - 2,64 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,50 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

[004684] Стадия 3 - 3-[5-[3-(Азетидин-3-илокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004685] К смеси трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]азетидин-1-карбоксилата (220 мг, 465 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (33,8 г, 297 ммоль, 22,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 86% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 373,2 $(M+H)^+$.

[004686] **4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)бут-3-ин-1-илметансульфонат (Промежуточное соединение YX)**



HN **YX**

[004687] Стадия 1 - 3-(5-(4-Гидроксибут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

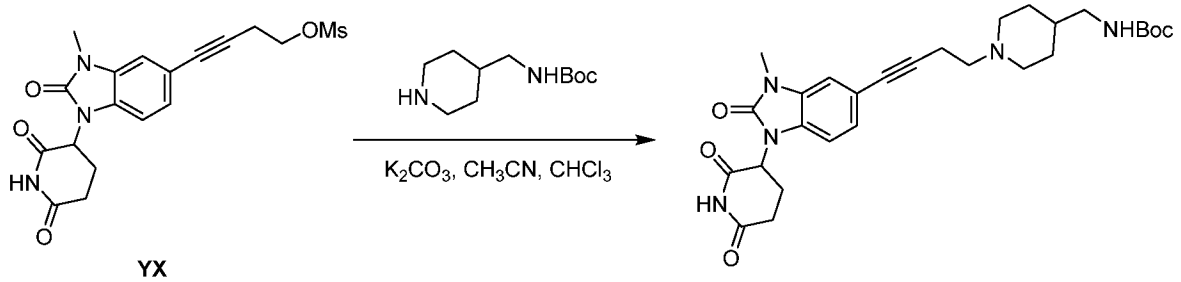
[004688] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HN) и бут-3-ин-1-ола (207 мг, 2,96 ммоль, № CAS 927-74-2) в ДМФА (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (207 мг, 295 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), CuI (56,3 мг, 295 мкмоль) и 4Å молекулярные сита при 25 °C в атмосфере N_2. Затем смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (10 мл) при 25 °C, и затем разбавляли посредством CH_2Cl_2 (20 мл) и подвергали экстракции с использованием CH_2Cl_2 (3 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (355 мг, 73% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 5,41 - 5,33 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,58 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 328,1 $(M+H)^+$.

[004689] Стадия 2 - 4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)бут- 3-ин-1-илметансульфонат

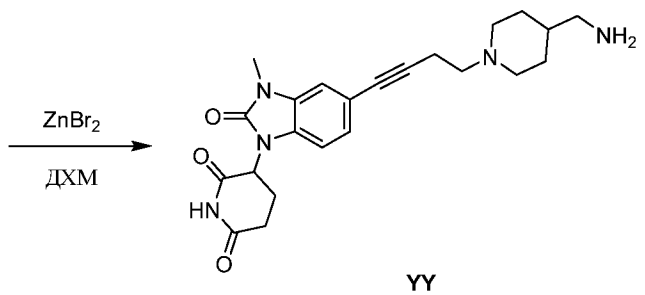
[004690] К смеси 3-[5-(4-гидроксибут-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (350 мг, 1,07 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (324 мг, 3,21

ммоль) и MsCl (159 мг, 1,39 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл) при 25 °C, и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 92% выход) в виде масла желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,14 - 5,09 (m, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 406,3 $(M+H)^+$.

[004691] **3-[5-[4-[4-(Аминометил)-1-пиперидил]бут-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение YY)**



YX



YY

[004692] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]метил]карбамат

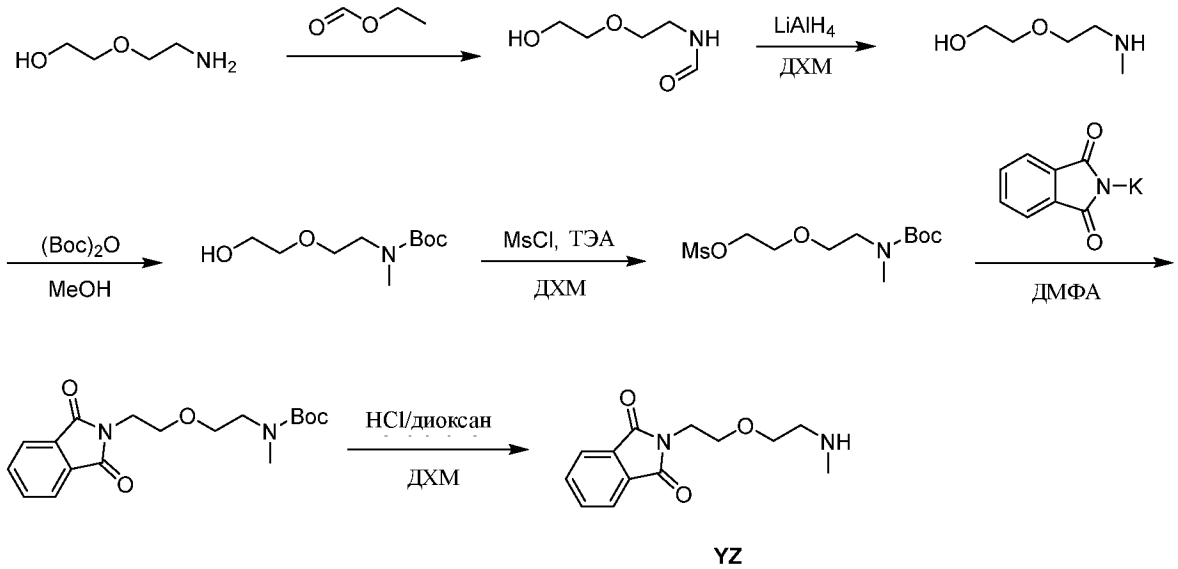
[004693] К раствору 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инилметансульфоната (350 мг, 863 мкмоль, промежуточное соединение YX) и трет-бутил-N-(4-пиперидилметил)карбамата (222 мг, 1,04 ммоль, № CAS 135632-53-0) в смешанном растворителе $CHCl_3$ (5 мл) и ACN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (239 мг, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли водой (50 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (165 мг, 37% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,83 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 2,79 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,74 - 2,54 (m, 6H), 2,06 - 1,96 (m, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 1,17 - 1,04 (m, 2H).

[004694] Стадия 2 - 3-[5-[4-[4-(Аминометил)-1-пиперидил]бут-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004695] К раствору трет-бутил-N-[[1-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бут-3-инил]-4-пиперидил]метил]карбамата (90,0 мг, 172 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $ZnBr_2$ (387 мг, 1,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 424,3 $(M+H)^+$.

[004696] **2-[2-[2-(Метиламино)этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение YZ)**



YZ

[004697] Стадия 1 - N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]формамид

[004698] Раствор 2-(2-аминоэтокси)этанола (5,00 г, 47,5 ммоль, № CAS 929-06-6) в

этилформиате (18,4 г, 248 ммоль, № CAS 109-94-4) перемешивали при 90 °C в течение 6 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,30 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 134,1 $(M+H)^+$.

[004699] Стадия 2 - 2-[2-(Метиламино)этокси]этанол

[004700] К раствору $LiAlH_4$ (2,16 г, 56,7 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) по каплям добавляли раствор N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]формамида (6,30 г, 47,3 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили 15% раствором NaOH (20 мл). После этого добавляли 50 г безводного сульфата натрия и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,64 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета.

[004701] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-N-метилкарбамат

[004702] К раствору 2-[2-(метиламино)этокси]этанола (5,60 г, 46,9 ммоль) в MeOH (70,0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (15,3 г, 70,4 ммоль), смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 77% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 4H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

[004703] Стадия 4 - 2-[2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]этилметан-сульфонат

[004704] К раствору трет-бутил-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 4,56 ммоль), ТЭА (1,38 г, 13,6 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли MsCl (783 мг, 6,84 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли ДХМ (20 мл), промывали H_2O (3 X 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,28 г, 94% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,33 - 4,26 (m, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

[004705] Стадия 5 -Трет-бутил-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этил]-N-метилкарбамат

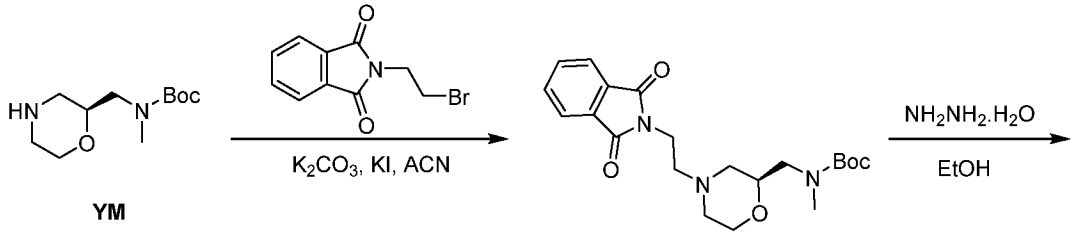
[004706] К раствору 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]этилметан-

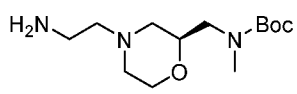
сульфоната (1,08 г, 3,63 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (1,01 г, 5,45 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (40 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2 X 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 94% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 - 7,83 (m, 4H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

[004707] Стадия 6 -2-[2-[2-(Метиламино)этокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[004708] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]этил]-N-метилкарбамата (200 мг, 574 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 4,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 97% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 4H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 4H), 3,10 - 2,92 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

[004709] **Трет-бутил-N-[[(2S)-4-(2-аминоэтил)морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение ZA)**





ZA

[004710] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

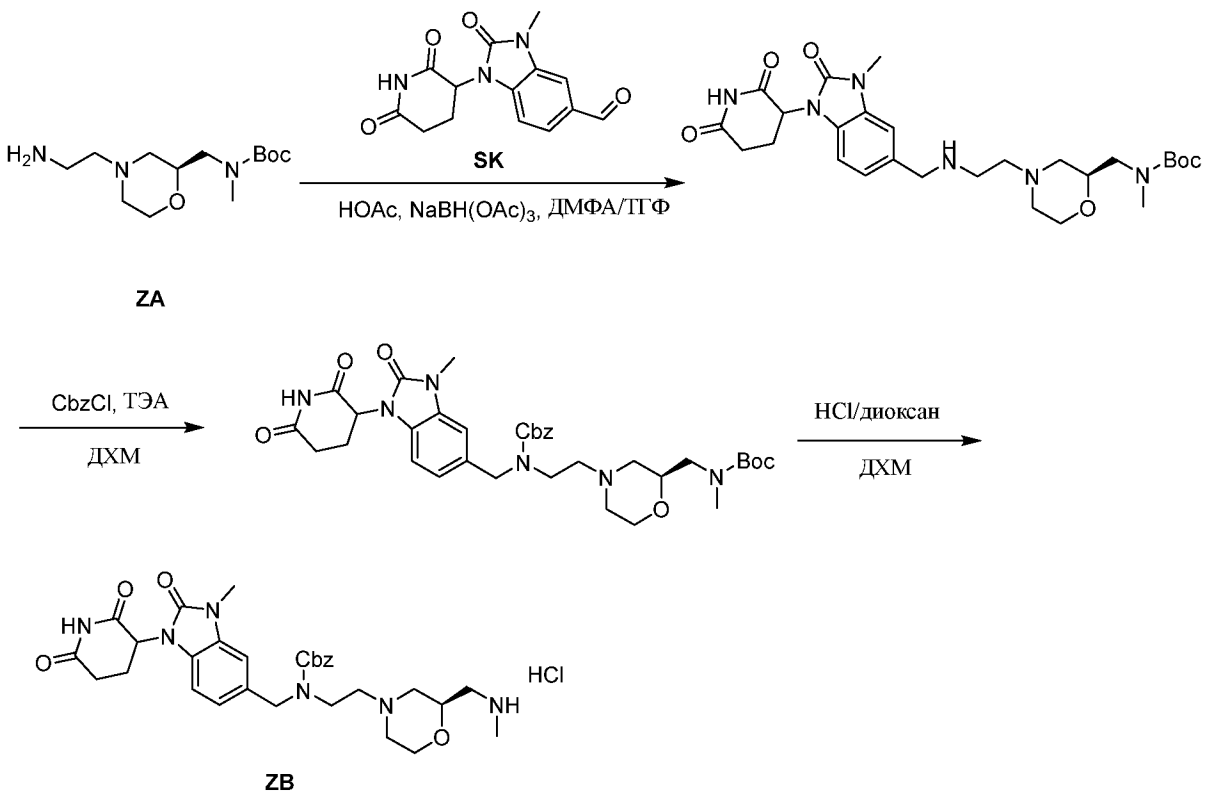
[004711] К раствору трет-бутил-N-метил-N-[[(2S)-морфолин-2-ил]метил]карбамата

(1,00 г, 4,34 ммоль, промежуточное соединение YM) в ACN (30 мл) добавляли K_2CO_3 (535 мг, 13,0 ммоль) и 2-(2-бромэтил)изоиндолин-1,3-дион (1,21 г, 4,77 ммоль, № CAS 574-98-1) и KI (72,1 мг, 434 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл), затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА= 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,75 г, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 3,96 - 3,75 (m, 3H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,42 - 3,29 (m, 1H), 3,14 (dd, *J* = 6,4, 14,4 Гц, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,70 - 2,51 (m, 2H), 2,17 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,93 - 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[004712] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-(2-аминоэтил)морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

[004713] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 2,48 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (633 мг, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (650 мг, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 2H), 3,53 - 3,30 (m, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,82 - 2,78 (m, 2H), 2,75 - 2,71 (m, 1H), 2,68 - 2,65 (m, 1H), 2,43 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 1H), 2,17 - 2,15 (, 1H), 1,88 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

[004714] **Бензил-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-N-[2-[(2R)-2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]этил]карбамат (Промежуточное соединение ZB)**



[004715] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]этил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

[004716] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегида (400 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение SK) и трет-бутил-N-[[(2S)-4-(2-аминоэтил)морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (428 мг, 1,57 ммоль, промежуточное соединение ZA) в смешанном растворителе ТГФ (5 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли HOAc (62 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (266 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь гасили водой (0,5 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (410 мг, 61% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10(s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 - 7,02 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,23 - 3,17 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 4H), 2,69 - 2,58 (m, 7H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

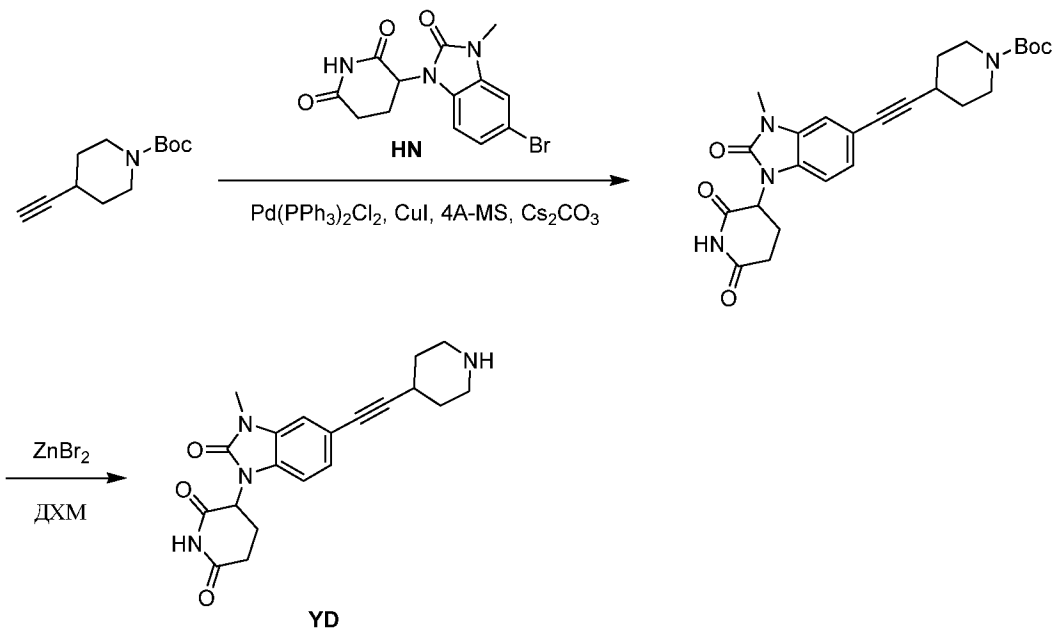
[004717] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[бензилоксикарбонил-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]амино]этил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамат

[004718] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]этил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (100 мг, 184 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЭА (55,7 мг, 550 мкмоль). Затем добавляли CbzCl (47,0 мг, 275 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 38% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,49 - 7,26 (m, 5H), 7,11 - 6,90 (m, 3H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 5H), 3,22 - 3,11 (m, 4H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 3H), 2,43 - 2,37 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 679,2 $(M+H)^+$.

[004719] Стадия 3 - Бензил-N-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-N-[2-[(2R) -2-(метиламинометил)морфолин-4-ил]этил]карбамат

[004720] К раствору трет-бутил-N-[[(2S)-4-[2-[бензилоксикарбонил-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2- оксобензимидазол-5-ил]метил]амино]этил]морфолин-2-ил]метил]-N-метилкарбамата (50,0 мг, 73,6 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (45,0 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 579,2 $(M+H)^+$.

[004721] **3-[3-Метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZD)**



[004722] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилат

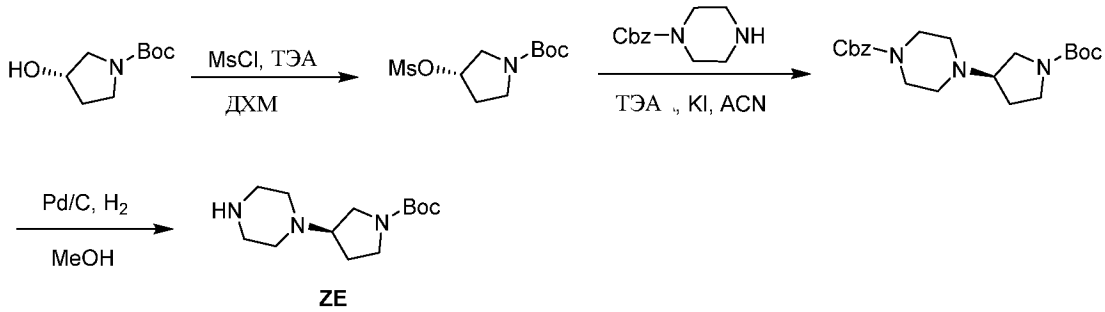
[004723] К раствору трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата (743 мг, 3,55 ммоль № CAS 287192-97-6) и 3-(5- бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (20 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (249 мг, 355 мкмоль), CuI (67,6 мг, 355 мкмоль), 4Å молекулярные сита (80 мг) и Cs_2CO_3 (2,89 г, 8,87 ммоль). Смесь дегазировали и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 58% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 5,37 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,33 - 3,33 (m, 3H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,75 - 2,62 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 489,3 $(M+Na)^+$.

[004724] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[2-(4-пиперидил)этинил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004725] К раствору трет-бутил-4-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этинил]пиперидин-1-карбоксилата (60,0 мг, 129 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $ZnBr_2$ (347 мг, 1,54 ммоль, 77,2 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в

течение 24 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 мг, 68% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 367,1 $(M+H)^+$.

[004726] **Трет-бутил(3R)-3-пиперазин-1-илпирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение ZE)**



ZE

[004727] Стадия 1 - Трет-бутил(3S)-3-метилсульфонилоксипирролидин-1-карбоксилат

[004728] К раствору трет-бутил(3S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,00 г, 26,7 ммоль, № CAS 101469 -92-5) в ДХМ (80 мл) добавляли ТЭА (8,11 г, 80,1 ммоль) и MsCl (3,98 г, 34,7 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь промывали водой (3 X 60 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7,00 г, 95% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,30 - 5,23 (m, 1H), 3,70 - 3,42 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,38 - 2,08 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[004729] Стадия 2 - Бензил-4-[(3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат

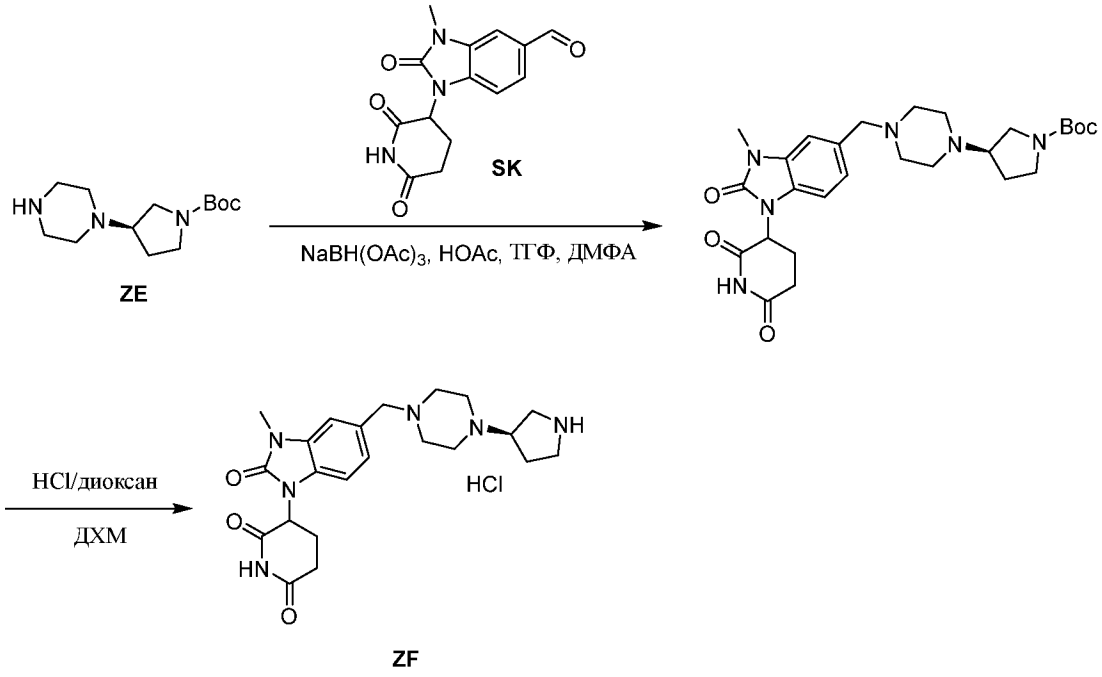
[004730] К раствору трет-бутил(3S)-3-метилсульфонилоксипирролидин-1-карбоксилата (3 г, 11,3 ммоль) и бензил-пиперазин-1-карбоксилата (4,98 г, 22,61 ммоль, № CAS 31166-44-6) в ACN (30 мл) добавляли ТЭА (3,43 г, 33,9 ммоль) и KI (2,82 г, 16,9 ммоль). Смесь перемешивали as 80 °C в течение 40 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ/ЭА =3/1), в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (1,35 г, 30% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,75 - 3,38 (m, 6H), 3,34 - 3,20 (m, 1H), 3,09 - 3,05(m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 1H), 2,61 - 2,31 (m, 4H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

[004731] Стадия 3 - Трет-бутил(3R)-3-пиперазин-1-илпирролидин-1-карбоксилат

[004732] К раствору бензил-4-[(3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 3,08 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (780 мг, 96% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,76 - 3,48 (m, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 3,08 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 2,90 (t, J = 4,4 Гц, 3H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,62 - 2,34 (m, 4H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[004733] **3-[3-Метил-2-оксо-5-[[4-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZF)**



[004734] Стадия 1 - Трет-бутил(3R)-3-[4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат

[004735] К смеси трет-бутил(3R)-3-пиперазин-1-илпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 783 мкмоль, промежуточное соединение ZE) в смешанном растворителе ТГФ (4 мл) и ДМФА (0,2 мл) добавляли 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид (225 мг, 783 мкмоль, промежуточное соединение SK) и HOAc (9,41 мг, 156 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. После этого добавляли $NaBH(OAc)_3$ (331 мг, 1,57 ммоль). Смесь перемешивали 25 °C в течение 72 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 150*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (290 мг, 70% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,11 - 6,91 (m, 3H), 5,35 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,75 - 2,59 (m, 3H), 2,45 - 2,3 (m, 8H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,71 - 1,51 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 527,2 $(M+H)^+$.

[004736] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[[4-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил]метил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004737] К раствору трет-бутил(3R)-3-[4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]пиперазин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 227 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2,28 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (105 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 427,5 $(M+H)^+$.

[004738] **Трет - бутилметил(3-оксопропил)карбамат (Промежуточное соединение ZG)**

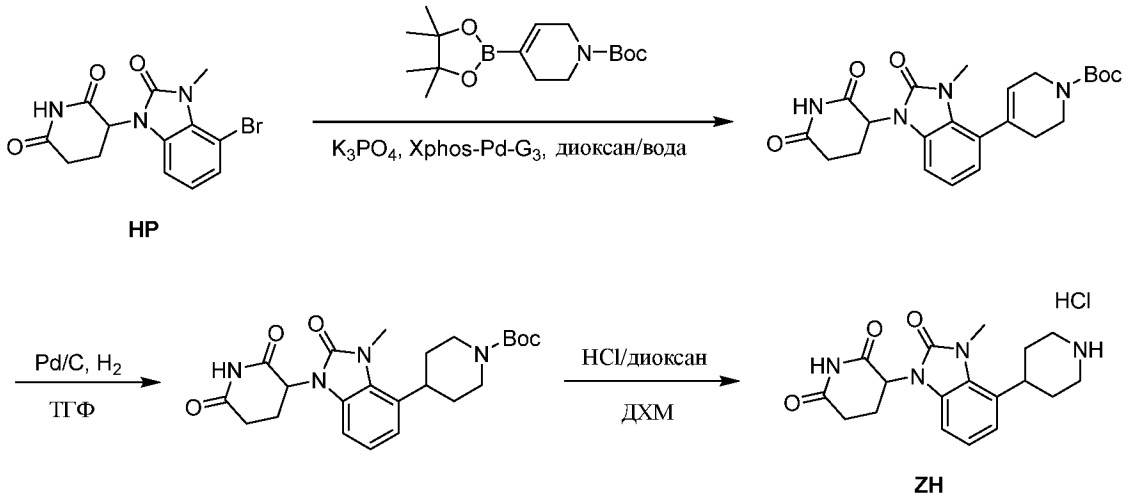


ZG

[004739] К раствору трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)-N-метилкарбамата (1,00 г, 5,28 ммоль, № CAS 98642-44-5) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (3,36 г, 7,93 ммоль) при 20 °C.

Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (750 мг, 50% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,78 (s, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 1,43(s, 9H).

[004740] **3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (Промежуточное соединение ZH)**



[004741] Стадия 1 - Трет - бутил4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол -4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

[004742] Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,96 ммоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,19 г, 3,84 ммоль, № CAS 286961-14-6), XPhos-Pd-G3 (376 мг, 0,444 ммоль), K_3PO_4 (1,88 г, 8,87 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 три раза. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 75% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 3,99

(s, 3H), 3,67 - 3,50 (m, 3H), 2,95 - 2,83 (m ,1H), 2,80 - 2,55 (m, 3H), 2,43 - 2,30 (m ,3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 441,0 $(M+H)^+$.

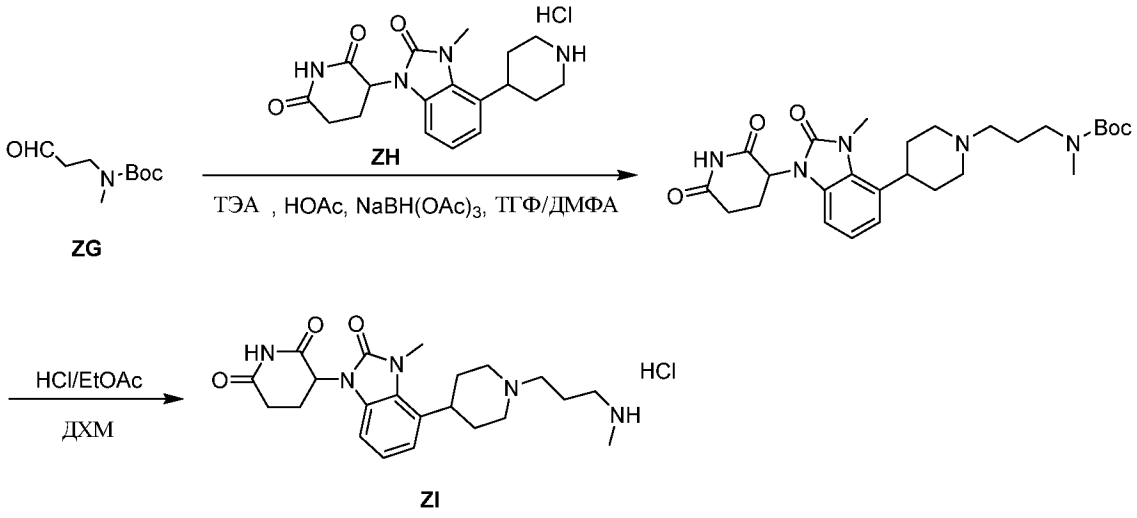
[004743] Стадия 2 - Трет - бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[004744] К раствору трет - бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (900 мг, 2,04 ммоль) в ТГФ (270 мл)добавляли Pd/C (180 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 30 °C в течение 48 часы в атмосфере H_2 (50 psi (примерно 345 кПа).). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 92% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 387,2 $(M+H-56)^+$.

[004745] Стадия 3 - 3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[004746] К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 моль/л, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 343,2 $(M+H)^+$.

[004747] **3-(3-Метил-4-(1-(3-(метиламино)пропил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (Промежуточное соединение ZI)**



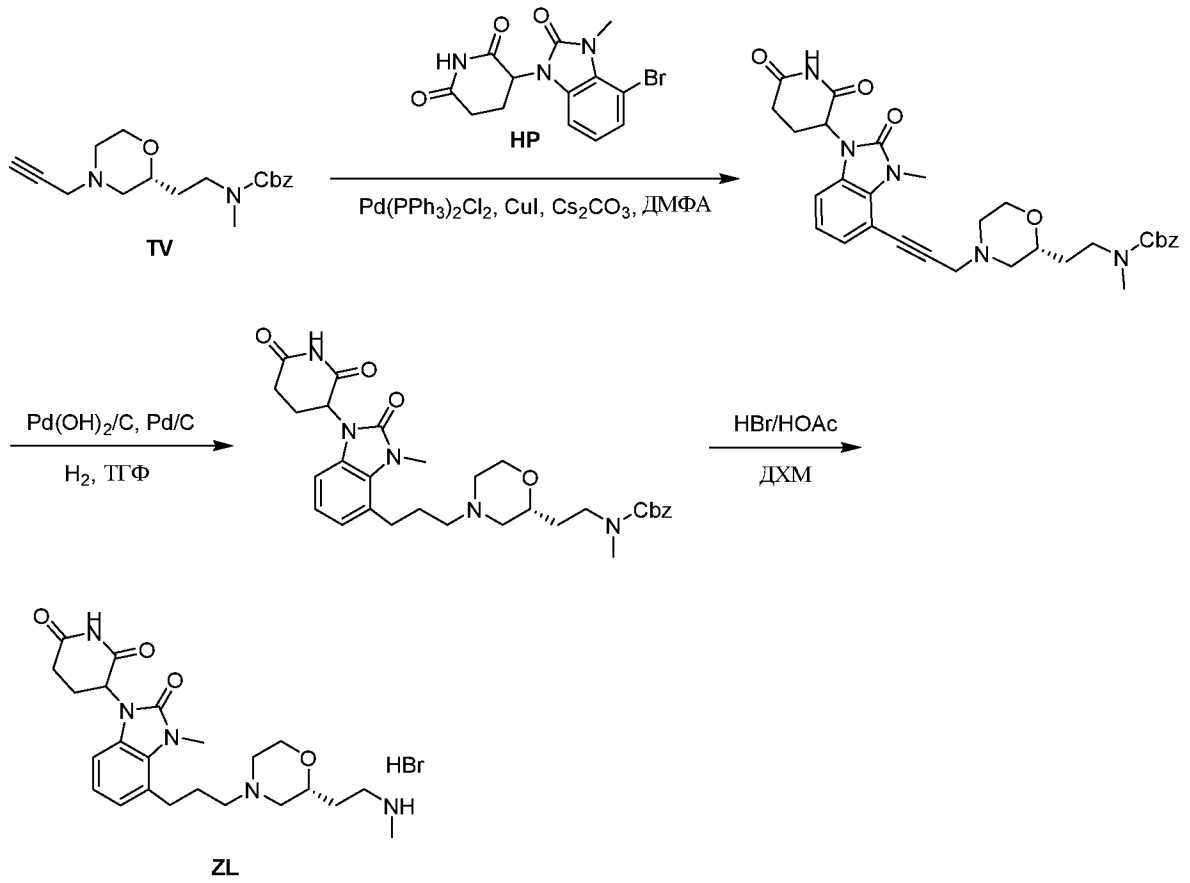
[004748] Стадия 1- Трет - бутил(3-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пропил)(метил)карбамат

[004749] К раствору 3-[3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (350 мг, 0,924 ммоль, промежуточное соединение ZH) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли Et_3N (140 мг, 1,39 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Затем к указанной выше смеси добавляли HOAc (83,2 мг, 1,39 ммоль) и трет-бутил-N-метил-N-(3-оксопропил)карбамат (580 мг, 2,04 ммоль, промежуточное соединение ZG). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (392 мг, 1,85 ммоль) и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 83% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 514,4 $(M+H)^+$.

[004750] Стадия 2 - 3-(3-Метил-4-(1-(3-(метиламино)пропил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид

[004751] К раствору трет-бутил-N-[3-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-1-пиперидил]пропил]-N-метилкарбамата (450 мг, 0,876 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl/ЭА (4 моль/л, 2 мл), реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (390 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 414,3 $(M+H)^+$.

[004752] **3-(3-Метил-4-(3-((R)-2-(2-(метиламино)этил)морфолино)пропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион гидробромид (Промежуточное соединение ZL)**



[004753] Стадия 1 - Бензил-(2-((2R)-4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)морфолин-2-ил)этил)(метил)карбамат

[004754] Смесь бензил-N-метил-N-[2-[(2R)-4-проп-2-инилморфолин-2-ил]этил]карбамата (700 мг, 2,07 ммоль, промежуточное соединение TV), 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (982 мг, 3,11 ммоль, промежуточное соединение HP), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (145 мг, 0,207 ммоль), CuI (39,4 мг, 0,207 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,35 г, 4,14 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 три раза. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего

получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 73% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ11,11 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (s, 5H), 7,13 (dd, *J* = 16,0 Гц, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,06 - 6,95 (m, 1H), 5,47 - 5,32 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 5H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 574,1 $(M+H)^+$.

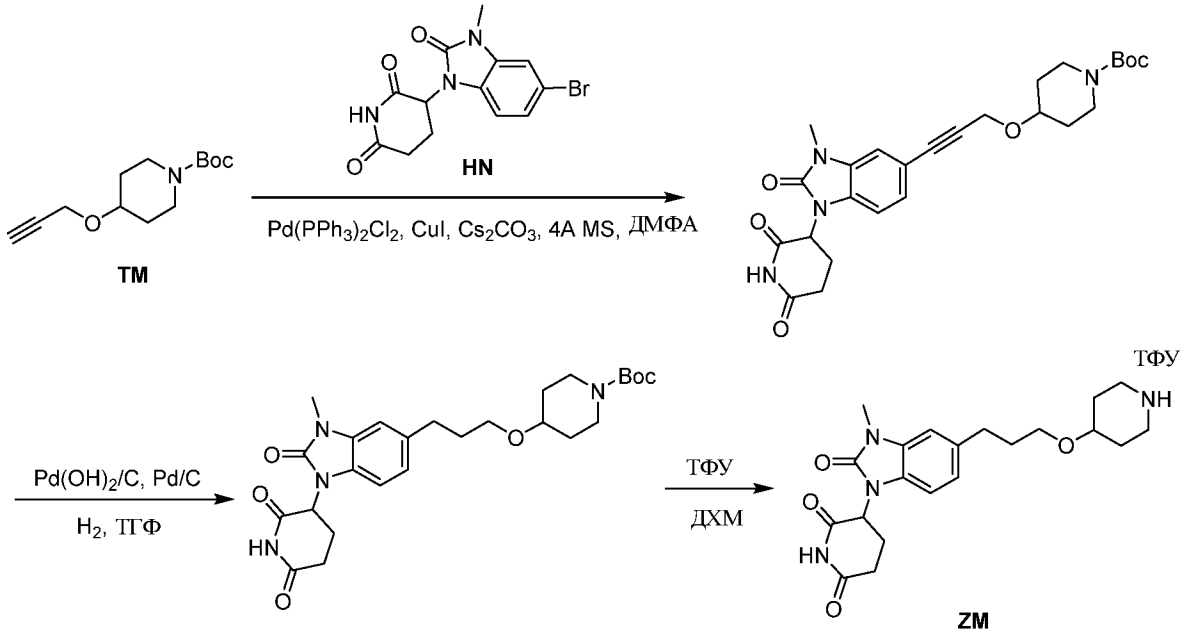
[004755] Стадия 2 - Бензил-(2-((2R)-4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пропил)морфолин-2-ил)этил)(метил)карбамат

[004756] К раствору бензил-N-[2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 1,74 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 5 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (200 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2**.** Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 48 часы в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 99% выход) в виде твердого вещества желто-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 578,2 $(M+H)^+$.

[004757] Стадия 3 - 3-(3-Метил-4-(3-((R)-2-(2-(метиламино)этил)морфолино)пропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона гидробромид

[004758] К раствору бензил-N-[2-[(2R)-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]морфолин-2-ил]этил]-N-метилкарбамата (1,00 г, 1,73 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HBr/HOAc (4 мл, 40% раствор). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Затем остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 64% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 444,4 $(M+H)^+$.

[004759] **3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZM)**



[004760] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилат

[004761] К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (350 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение HN) и трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (371 мг, 1,55 ммоль, промежуточное соединение TM) в ДМФА (20 мл) одной порцией добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (72,6 мг, 103 мкмоль), CuI (39,4 мг, 207 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,35 г, 4,14 ммоль) и 4Å молекулярные сита (200 мг, 1,04 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (0,5 мл) при 25 °C, и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 58% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,67 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 519,3 $(M+Na)^+$.

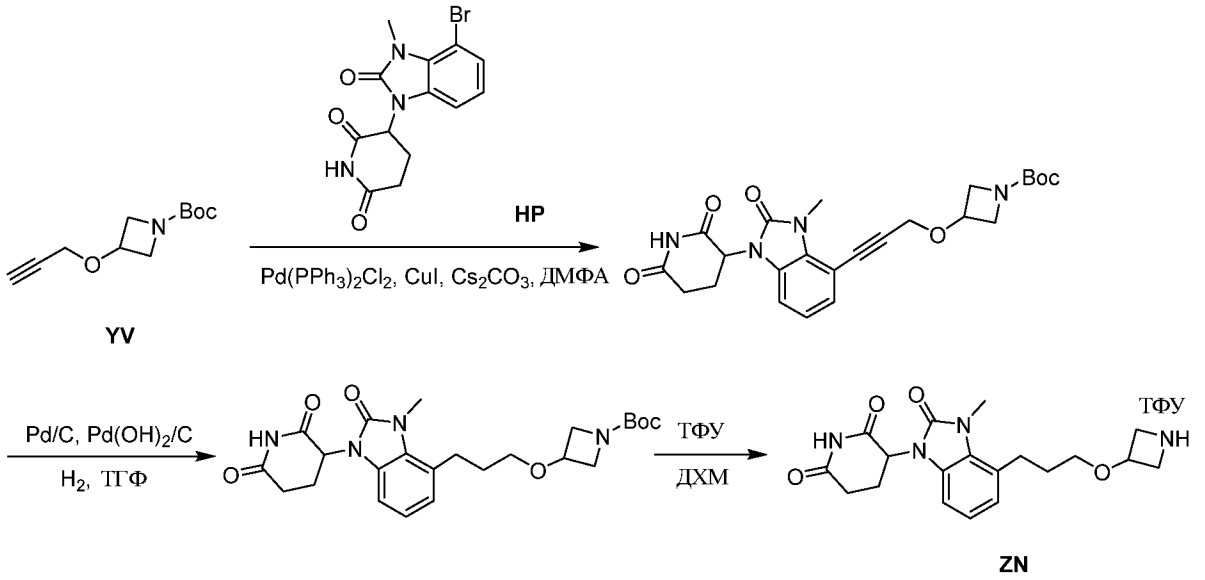
[004762] Стадия 2 - Трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилат

[004763] К раствору трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 604 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 84% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 6H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 4H), 1,53 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 401,0 $(M+H-100)^+$.

[004764] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004765] К смеси трет-бутил-4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 539 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (1,84 г, 16,2 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия ТФУ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (162 мг, 58% выход, соль ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 401,0 $(M+H)^+$.

[004766] **3-[4-[3-(Азетидин-3-илокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZN)**



[004767] Стадия 1 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]азетидин-1-карбоксилат

[004768] К смеси трет-бутил-3-проп-2-иноксиазетидин-1-карбоксилата (499 мг, 2,37 ммоль, промежуточное соединение YV) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМФА (3 мл) добавляли CuI (22,5 мг, 118 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,91 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (83,0 мг, 118 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 72% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 5,42 - 5,37 (m, 1H), 4,49 - 4,45 (m, 3H), 4,09 - 4,04 (m, 2H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

[004769] Стадия 2 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]азетидин-1-карбоксилат

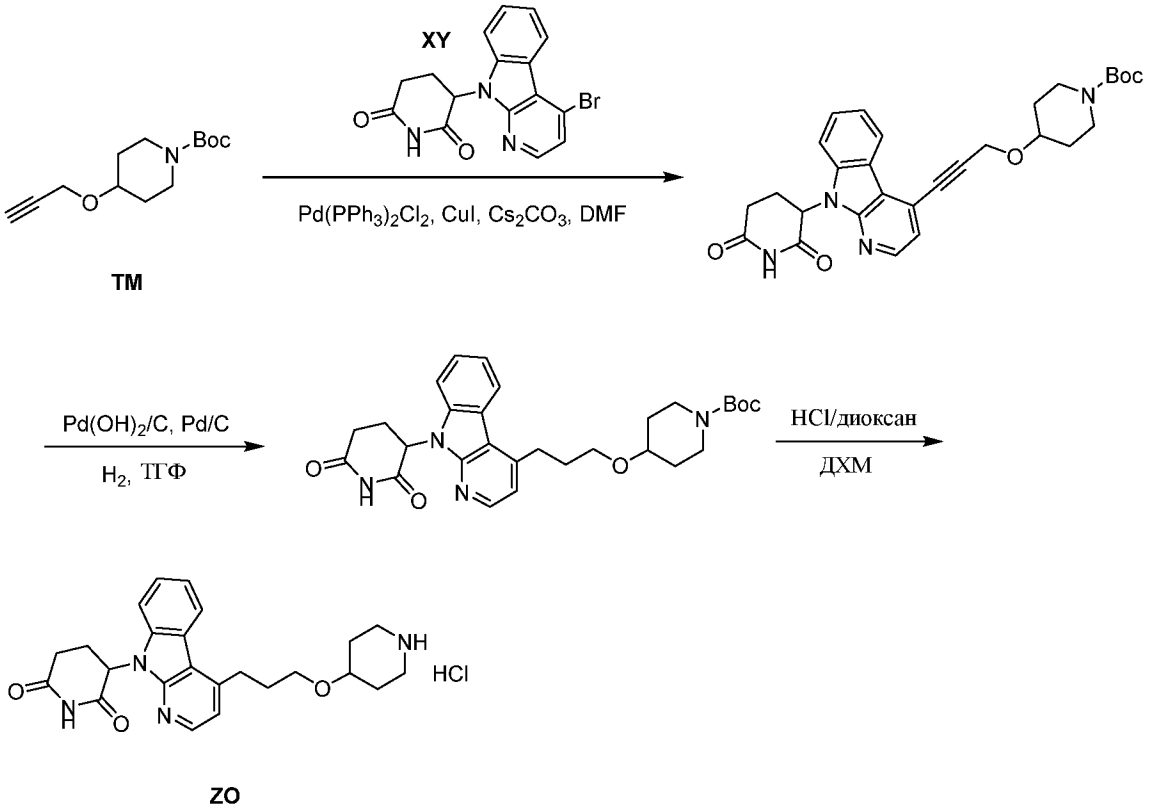
[004770] К смеси трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]азетидин-1-карбоксилата (400 мг, 853 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (150 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi

(примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 74% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 417,2 (M+H-56)$^+$.

[004771] Стадия 3 - 3-[4-[3-(Азетидин-3-илокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004772] К смеси трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]азетидин-1-карбоксилата (290 мг, 613,71 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (44,6 г, 391 ммоль, 29,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (298 мг, 99% выход, соль ТФУ) в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 373,2 (M+H)$^+$.

[004773] **3-[4-[3-(4-Пиперидилокси)пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZO)**



[004774] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-

4-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбоксилат

[004775] К раствору 3-(4-бромпиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,12 ммоль, промежуточное соединение XY) и трет-бутил-4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (534 мг, 2,23 ммоль, промежуточное соединение TM) в ДМФА (8 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (157 мг, 223 мкмоль), CuI (42,5 мг, 223 мкмоль), Cs_2CO_3 (1,82 г, 5,58 ммоль) и 4Å молекулярные сита (40 мг). Смесь дегазировали и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 34% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,88 - 3,84 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 539,3 $(M+Na)^+$.

[004776] Стадия 2 - Трет-бутил-4-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-4-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилат

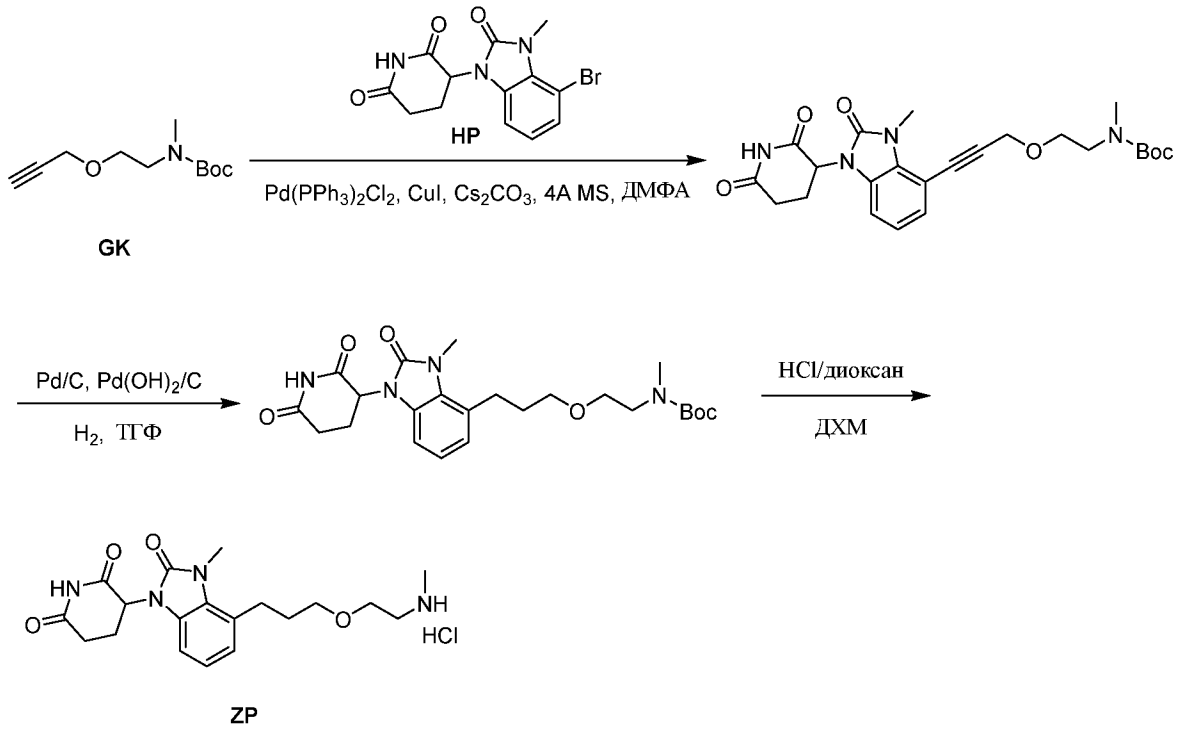
[004777] К раствору трет-бутил-4-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-4-ил]проп-2-инокси]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 387 мкмоль в ТГФ (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (40,0 мг, 10 масс. %), Pd/C (40,0 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 15 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 59% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,18 - 5,92 (m, 1H), 3,67 - 3,47 (m, 6H), 3,29 (s, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 2,93 (m, 4H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (s, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 521,3 $(M+Na)^+$.

[004778] Стадия 3 - 3-[4-[3-(4-Пиперидилокси)пропил]пиридо[2,3-b]индол-9-ил]пиперидин-2,6-дион

[004779] К смеси трет-бутил-4-[3-[9-(2,6-диоксо-3-пиперидил)пиридо[2,3-b]индол-4-

ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 192 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 91% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 421,3 $(M+H)^+$.

[004780] **3-[3-Метил-4-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZP)**



[004781] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиЈэтил]-N-метилкарбамат

[004782] 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-N-метил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамат (440 мг, 2,06 ммоль, промежуточное соединение GK), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (166 мг, 237 мкмоль), CuI (45,1 мг, 237 мкмоль), 4Å молекулярные сита (400 мг) и Cs_2CO_3 (1,54 г, 4,73 ммоль) в ДМФА (5 мл) дегазировали и затем нагревали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (310 мг, 39%

выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 415,1 (M+H-56)$^+$.

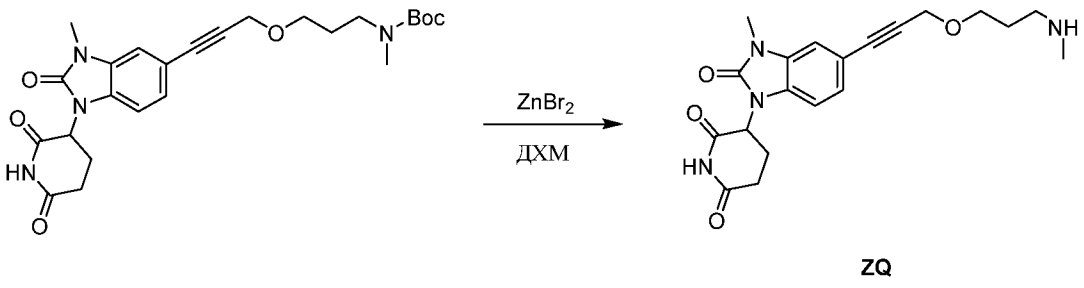
[004783] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамат

[004784] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиэтил]-N-метилкарбамата (390 мг, 829 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (0,1 г, 20 масс. %). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (390 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,12 - 6,96 (m, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,72 - 6,60 (m, 1H), 5,30 - 5,15 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,85 - 2,60 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,50 (s, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 375,1 (M+H-100)$^+$.

[004785] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004786] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамата (100 мг, 211 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (85,0 мг, 98% выход, соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 375,1 (M+H)$^+$.

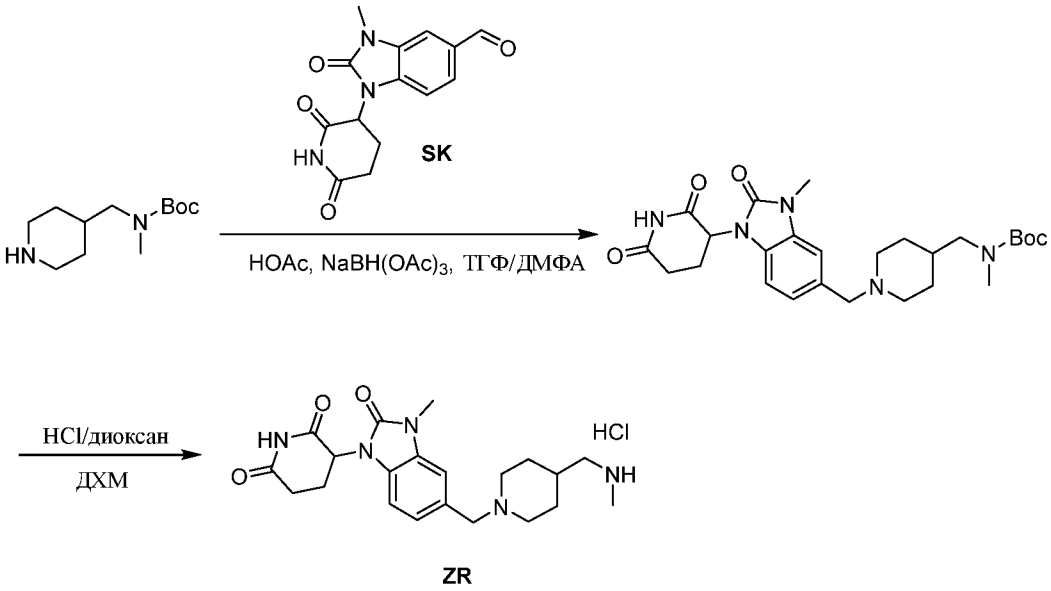
[004787] **3-[3-Метил-5-[3-[3-(метиламино)пропокси]проп-1-инил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZQ)**



ZQ

[004788] К раствору трет-бутил-N-[3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиј]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 412 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения QI) в ДХМ (3,00 мл) добавляли $ZnBr_2$ (1,39 г, 6,19 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (158 мг, 99% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 385,2 $(M+H)^+$.

[004789] **<u>3-[3-Метил-5-[[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZR)</u>**



ZR

[004790] <u>Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамат</u>

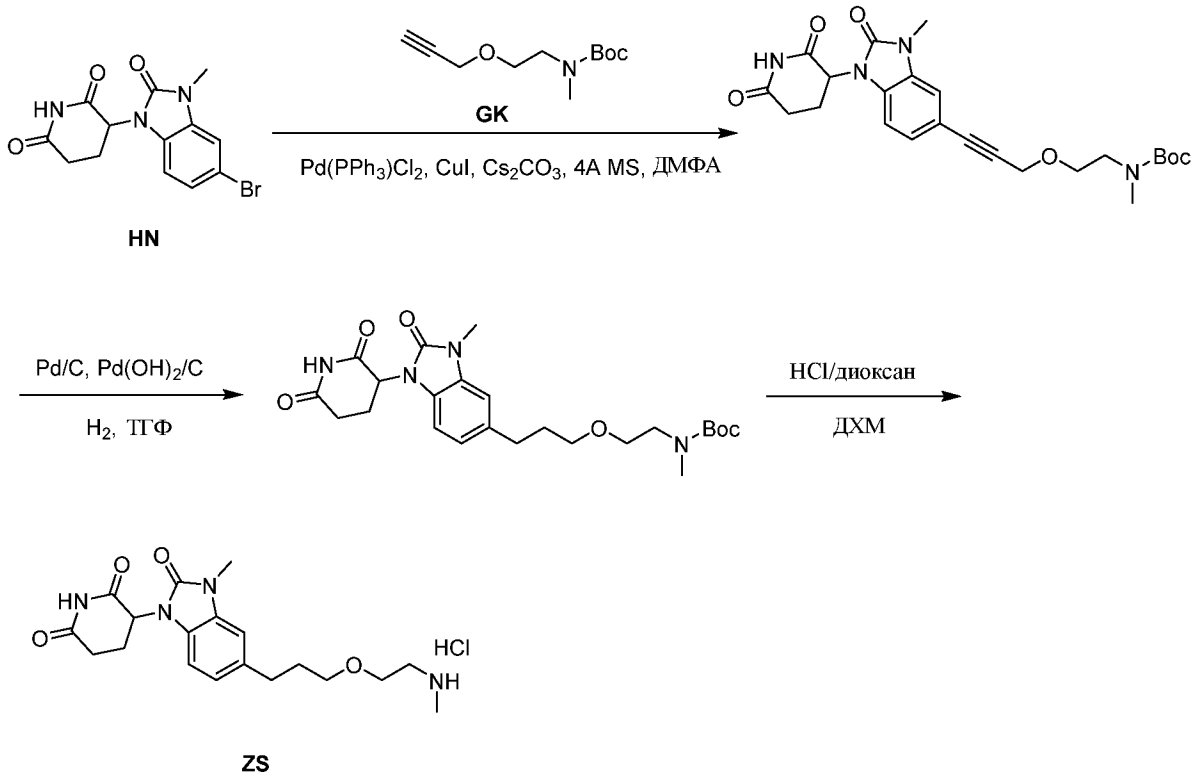
[004791] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидилметил)карбамата (119 мг, 522 мкмоль, № CAS 138022-04-5) и 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегида (150 мг, 522 мкмоль, промежуточное соединение SK) в смешанном растворителе ДМФА (1,2 мл) и ТГФ (2,4 мл) добавляли HOAc до тех пор, пока pH не достигал значения 5 ~ 6. После этого реакционную смесь перемешивали при 10 °C в течение 1 часа, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (221 мг, 1,04 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 10 °C в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь гасили с помощью H_2O (0,5 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной

фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 88% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 7,01 (*J* = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,24 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,06 - 3,80 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,24 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 500,4 $(M+H)^+$.

[004792] Стадия 2 - 3-[3-Метил-5-[[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004793] К раствору трет-бутил-N-[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамата (230 мг, 460 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 99% выход, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 400,3 $(M+H)^+$.

[004794] **3-[3-Метил-5-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZS)**



[004795] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиэтил]-N-метилкарбамат

[004796] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (946 мг, 4,44 ммоль, промежуточное соединение GK) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (249 мг, 355 мкмоль), CuI (67,6 мг, 355 мкмоль), 4Å молекулярные сита (80,0 мг, 305 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2,89 г, 8,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (540 мг, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 493,3 $(M+Na)^+$.

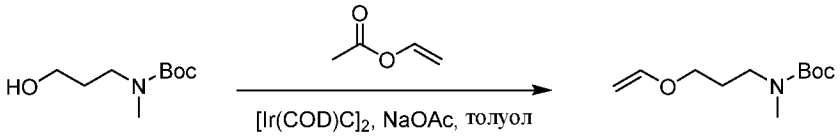
[004797] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамат

[004798] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиЈэтил]-N-метилкарбамата (530 мг, 1,13 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (40,0 мг, 10 масс. %), $Pd(OH)_2$ (40,0 мг, 10 масс. %) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью газообразного H_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 15 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (450 мг, 84% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 3,38 - 3,30 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,72 - 2,61 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 2,07 (s, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 497,3 $(M+Na)^+$.

[004799] Стадия 3 - 3-[3-Метил-5-[3-[2-(метиламино)этокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004800] К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этил]-N-метилкарбамата (430 мг, 906 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (330 мг, 78% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 375,2 $(M+H)^+$.

[004801] **Трет-бутил-N-метил-N-(3-винилоксипропил)карбамат (Промежуточное соединение ZT)**

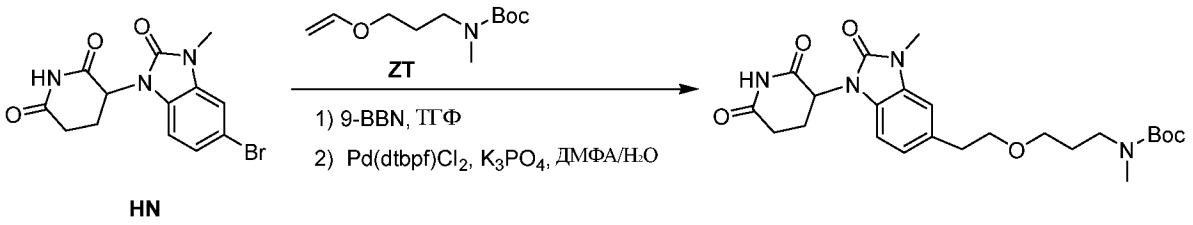


ZT

[004802] К смеси трет-бутил-N-(3-гидроксипропил)-N-метилкарбамата (5,00 г, 26,4 ммоль, № CAS 98642-44-5) и винилацетата (3,41 г, 39,6 ммоль, № CAS 108-05-4) в толуоле (20 мл) добавляли хлорпиридин(1Z,5Z)-циклоокта-1,5-диен (177 мг, 264 мкмоль, № CAS 12112-67-3) и Na_2CO_3 (1,68 г, 15,8 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2 в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь

гасили водой (20 мл), фильтровали и фильтрат подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат= 30/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,40 г, 42% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,51 - 6,42 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,69 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[004803] **3-[3-Метил-5-[2-[3-(метиламино)пропокси]этил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение ZU)**



ZU

[004804] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этокси]пропил]-N-метилкарбамат

[004805] К раствору трет-бутил-N-метил-N-(3-винилоксипропил)карбамата (900 мг, 4,18 ммоль, промежуточное соединение ZT) в ТГФ (10 мл) добавляли 9-BBN (0,5 М, 8,36 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Затем к указанной выше смеси добавляли раствор 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (471 мг, 1,39 ммоль, промежуточное соединение HN), K_3PO_4 (739 мг, 3,48 ммоль) и дитрет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (90,8 мг, 139 мкмоль) в ДМФА (15 мл) и H_2O (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 20 минут в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь разбавляли ЭА (100 мл), вливали в воду (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 50 мл). Объединенные органические

слои сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 45% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 375,3 $(M+H-100)^+$.

[004806] Стадия 2 - 3-[3-Метил-5-[2-[3-(метиламино)пропокси]этил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[004807] К раствору трет-бутил-N-[3-[2-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]этокси]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 421 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (30,8 г, 270 ммоль, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 91% выход, 94% чистота, ТФУ) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 375,3 $(M+H)^+$.

[004808] **СПОСОБЫ:**

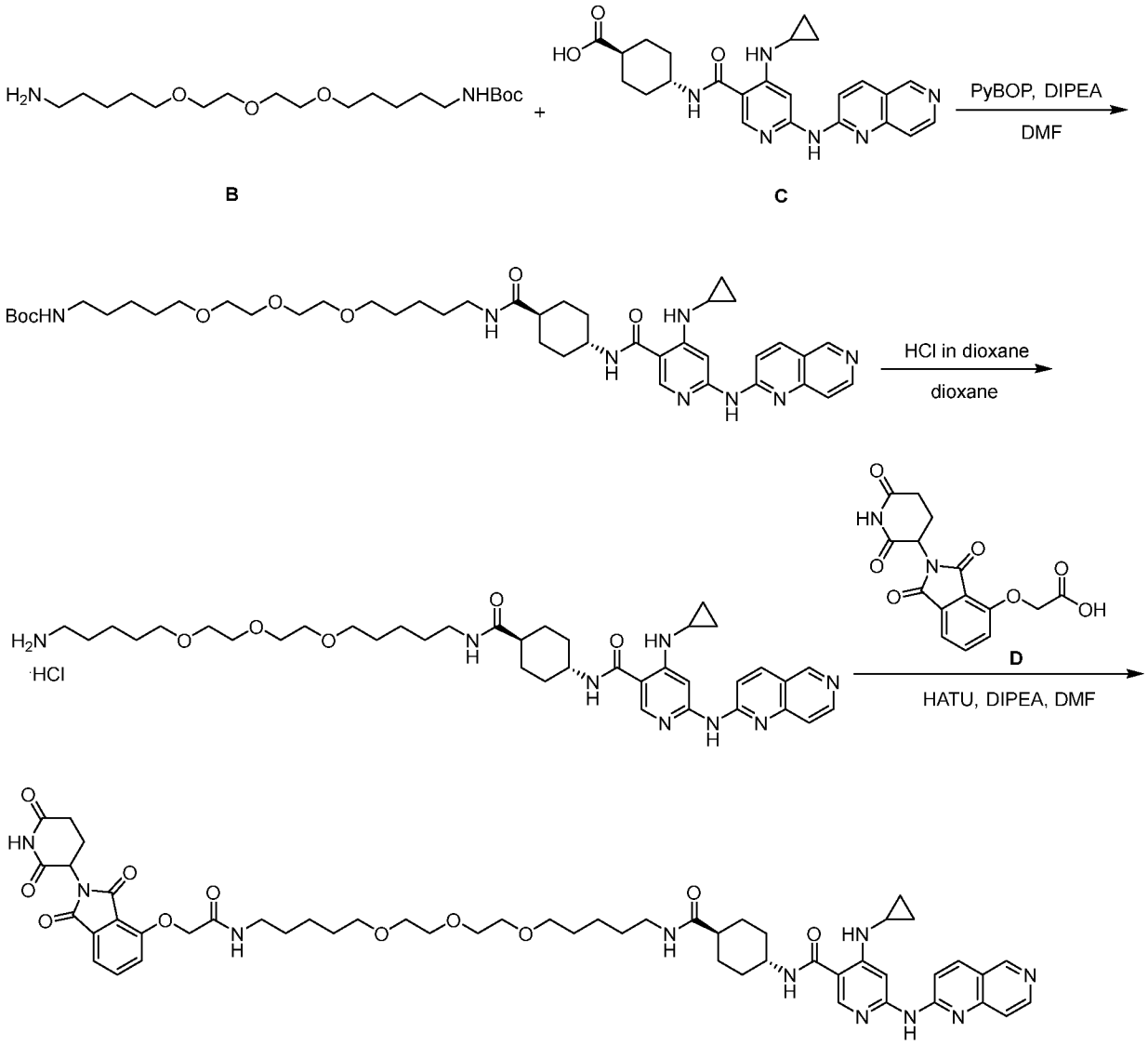
[004809] **Пример 1 (Способ 1): 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)-2-оксо-9,12,15-триокса-3-азаикозан-20-ил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-1**

ДМФА

HCl в диоксане

диоксан

ДМФА



[004810] Стадия 1 - *трет*-бутил(1-((1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-никотинамидо)-циклогексил)-1-оксо-8,11,14-триокса-2-азанонадекан-19-ил)карбамат

[004811] К перемешиваемой суспензии (1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,5 ммоль, промежуточное соединение C) и *трет*-бутил-(5-(2-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)этокси)пентил)карбамата (0,25 г, 0,67 ммоль, промежуточное соединение B) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (0,4 мл, 2,2 ммоль) и PyBOP (0,35 г, 0,67 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в ледяную воду и

полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил(1-((1r,4r)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексил)-1-оксо-8,11,14-триокса-2-азанонадекан-19-ил)карбамат в виде твердого вещества коричневого цвета (0,18 г, 50%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 804,1 $(M-H)^-$

[004812] Стадия 2 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-N-((1R,4R)-4-((5-(2-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)-этокси)-пентил)карбамоил)циклогексил)-4-(циклопропиламино)никотинамида гидрохлорид

[004813] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(1-((1r,4r)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексил)-1-оксо-8,11,14-триокса-2-азанонадекан-19-ил)-карбамата (0,18 г, 0,22 ммоль) в 1,4 диоксане (3 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом и растирали с помощью диэтилового эфира, в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((5-(2-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)этокси)пентил)карбамоил)-циклогексил)-4-(циклопропиламино)никотинамида гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,16 г, 96%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 706,6 $(M+H)^+$.

[004814] Стадия 3 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)-2-оксо-9,12,15-триокса-3-азаикозан-20-ил)карбамоил)циклогексил)никотинамид

[004815] К раствору 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)уксусной кислоты (0,085 г, 0,24 ммоль, промежуточное соединение D) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (0,14 г, 0,36 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. К этой реакционной смеси добавляли 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((5-(2-(2-((5-аминопентил)окси)этокси)этокси)пентил)-карбамоил)-циклогексил)-4-(циклопропиламино)никотинамида гидрохлорид (0,18 г, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,72 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в

ледяную воду, и полученный осадок отфильтровывали и промывали водой и сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN), в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((1-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)-2-оксо-9,12,15-триокса-3-азаикозан-20-ил)карбамоил)циклогексил)-никотинамид **I-1** в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,04 г, 16 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,11 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,55-8,53 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,79 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,54 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,72 (bs, 1H), 3,48-3,47 (m, 7H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,99-2,98 (m, 2H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,03-2,0 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 6H), 1,40-1,38 (m, 2H), 1,36-1,34 (m , 2H), 1,31-1,28 (m, 1H), 1,25-1,24 (m, 4H), 0,92-0,91 (m, 2H), 0,56 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1020,2 $(M+H)^+$.

[004816] **Таблица 2: Соединения, синтезированные согласно способу 1, с сочетанием различных аминов с кислотным промежуточным соединением C на стадии 1, с последующим сочетанием с кислотным промежуточным соединением D на стадии 3.**

Пример-№	I-№	Промежуточный амин	ЖХМС (ЭР+) m/z (M+H)+	НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ
2	**I-2**	E	932,2	11,15 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33-8,26 (m, 2H), 8,15 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8 Гц, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,15-5,10 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,16-2,87 (m, 6H), 2,05-2,02 (m, 4H), 1,87-1,72 (m, 5H), 1,46-1,23 (m, 18H), 0,94-0,85 (m, 4H), 0,58 (s, 2H)
3	**I-3**	*трет*-бутил-(5-аминопентил)карбамат (№ CAS 51644-96-3)	845,8	11,14 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,18-8,05 (m, 2H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,75-3,61 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 3H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,50-1,20

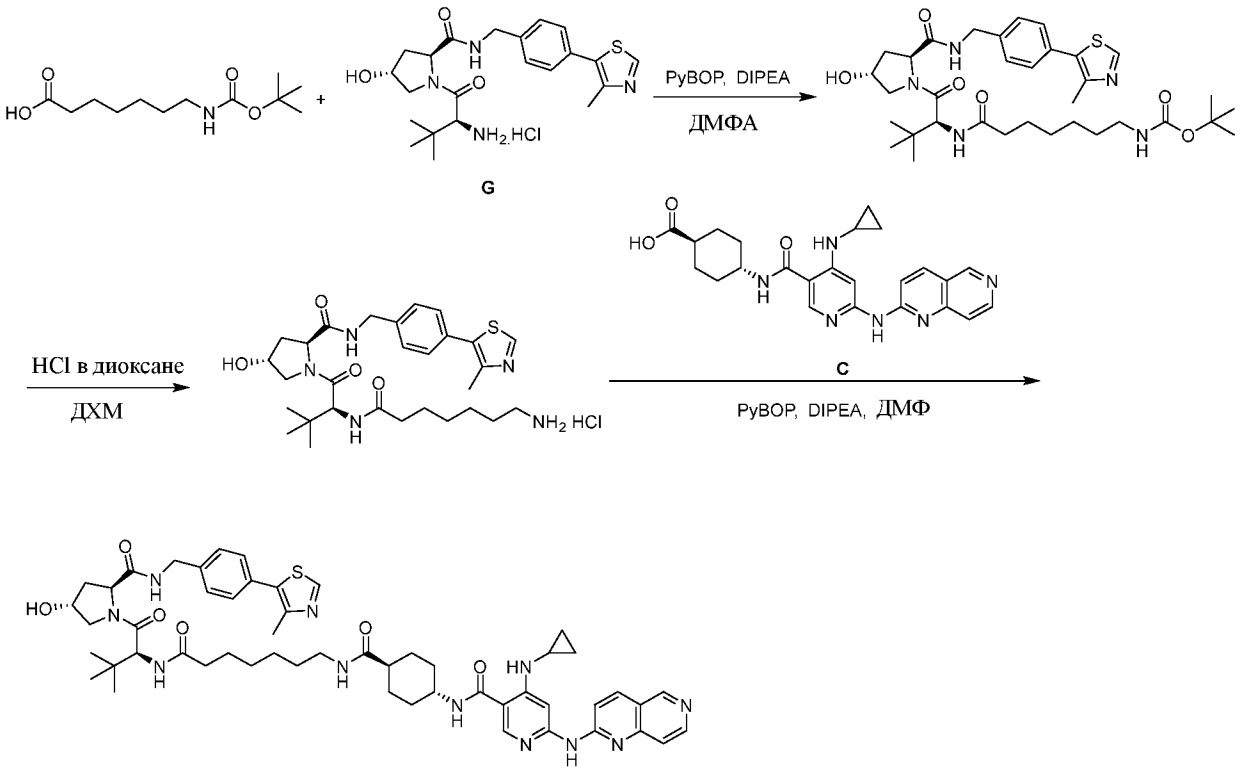
				(m, 10H), 0,92 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,57 (s, 2H)
4[a]	**I-4**	*трет*-бутил-(5-аминопентил)карбамат (№ CAS 51644-96-3)	845,0	11,18 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 3H), 8,42(s, 1H), 8,28 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,96 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,67 (bs, 2H), 3,41-3,12 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,87 (d, J = 10 Гц, 2H), 1,76 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,46-1,23 (m, 11H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,59 (s, 2H)
5	**I-5**	F	976,1	11,11 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55-8,53 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,94 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,12 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,99 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,90-2,80 (m, 1 H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 16H), 0,92 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,56 (s, 2H)
6[b]	**I-6**	трет-бутил-(2-(2-аминоэтокси)этил)карбамат (№ CAS 127828-22-2)	847,8	11,1 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,8-8,7 (m, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32-8,22 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,12 (dd, *J* = 12,8 Гц & 5,4 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,7-3,6 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,49-1,22 (m, 4H), 0,93 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 0,67 (s, 2H)
7[a]	**I-7**	*трет*-бутил(3-аминопропил)карбамат (№ CAS 75178-96-0)	816,9	11,18 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,27(d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 8,00 (t, J = 6 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 8 Гц, 1H), 7,75 (t, J = 1,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,68 (bs, 1H), 3,15 (d, J = 1,3 Гц, 2H), 3,05 (d, J = 6 Гц, 2H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,57 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,47-1,30 (m, 5H), 0,94 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 1,94 (s, 2H)
8[b]	**I-8**	*трет*-бутил-(2-	$(M-H)^-$ 801,8	11,14 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65-8,55 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H),

		аминоэтил)карбамат (№ CAS 57260-73-8)		8,18-8,08 (m, 2H), 8,1-8,0 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,19-3,11 (m, 3H), 3,0-2,75 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,11-2,95 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 1,50-1,20 (m, 5H), 0,94 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 0,58 (s, 2H)
9[b]	**I-9**	*трет*-бутил-(4-аминобутил) карбамат (№ CAS 68076-36-8)	831,7	11,12 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,86-8,53 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,97 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 7,54 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,11 (dd, *J* = 12,8 Гц & 5,2 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,75-3,6 (m, 1H), 3,2-3,11 (m, 2H), 3,1-2,99 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 1H), 2,65-3,5 (m, 3H), 2,10-2,0 (m, 2H), 1,9-1,7 (m, 4H), 1,5-1,2 (m, 8H), 0,92 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 0,57 (s, 2H)

* Промежуточное соединение, образованное на стадиях 1-2, может быть растерто с использованием диэтилового эфира, МВТЕ или н-пентанов. Стадию 1 проводили в течение 1-2 ч.

[a]Стадию 2 начинали при 0 °C, затем проводили при комнатной температуре в течение 6 ч; Стадию 3 проводили в течение 4 ч при комнатной температуре. [b]После добавления воды для гашения реакции на стадии 1 продукт осаждался из раствора и его собирали, сушили и использовали непосредственно на следующей стадии. Для стадии 3 PyBOP использовали в качестве реагента сочетания вместо HATU и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 часа.

[004817] Пример 10 (Способ 2): 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1S,4r)-4-((7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)-пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептил)карбамоил)циклогексил)-никотинамид, I-10



[004818] Стадия 1 - *трет*-бутил(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)-пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептил)карбамат

[004819] К раствору 7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гептановой кислоты (0,3 г, 1,2 ммоль, № CAS 60142-89-4), (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0,74 г, 1,59 ммоль, промежуточное соединение G) и DIPEA (1,1 мл, 6,1 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли PyBOP (0,95 г, 1,5 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)-пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептил)карбамат в виде полутвердого вещества коричневато-желтого цвета (0,8 г, 99%).

ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 658,7 $(M+H)^+$.

[004820] Стадия 2 - (2S,4R)-1-((S)-2-(7-аминогептанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид

[004821] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептил)карбамата (0,8 г, 1,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и растирали с помощью диэтилового эфира, в результате чего получали (2S,4R)-1-((S)-2-(7-аминогептанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)-пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,5 г, 70%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 558,61 $(M+H)^+$.

[004822] Стадия 3 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1S,4r)-4-((7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептил)карбамоил)циклогексил)никотинамид

[004823] К перемешиваемой суспензии (1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,5 ммоль, промежуточное соединение C) и (2S,4R)-1-((S)-2-(7-аминогептанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0,34 г, 0,58 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (0,5 мл, 2,3 ммоль) и PyBOP (0,35 г, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN), в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1S,4r)-4-((7-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-7-оксогептил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-10** в виде твердого вещества светло-

желтого цвета (0,21 г, 37 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,63-8,51 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,48-7,31 (m, 3H), 4,55 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41-1,71 (m, 8H), 1,51-1,21 (m, 10H), 0,94 (s, 9H), 0,55 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 987,25 $(M+H)^+$.

[004824] **Таблица 3: Соединения, синтезированные согласно способу 2, с сочетанием различных аминов с кислотами на стадии 1, с последующим сочетанием с кислотами на стадии 3.**

Пример-№	**I-№**	**Стадия 1 Промежуточный амин**	**Стадия 1 Промежуточная кислота**	**Стадия 3 кислота**	**ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$**	**НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ**
11	**I-11**	*трет*-бутил-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)-этокси)-этокси)этил)карбамат (№ CAS 153086-78-3)	D	C	936,0	11,13 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 4 Гц, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,03 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 6 Гц, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H) 5,14-5,10 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,70 (bs, 1H), 3,52-3,17 (m, 20H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 4H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,87 (d, *J* = 10 Гц, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,4 Гц, 2H), 1,46-1,30 (m, 4H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,58 (s, 2H)
12	**I-12**	G	I	C	1056,8	10,37 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,61-8,55 (m, 4H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,2-8,13 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 5,14 (bs, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 3H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 5H), 3,10-2,95 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,01 (m, 5H), 1,95-1,81 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 5H), 1,55-1,15 (m,

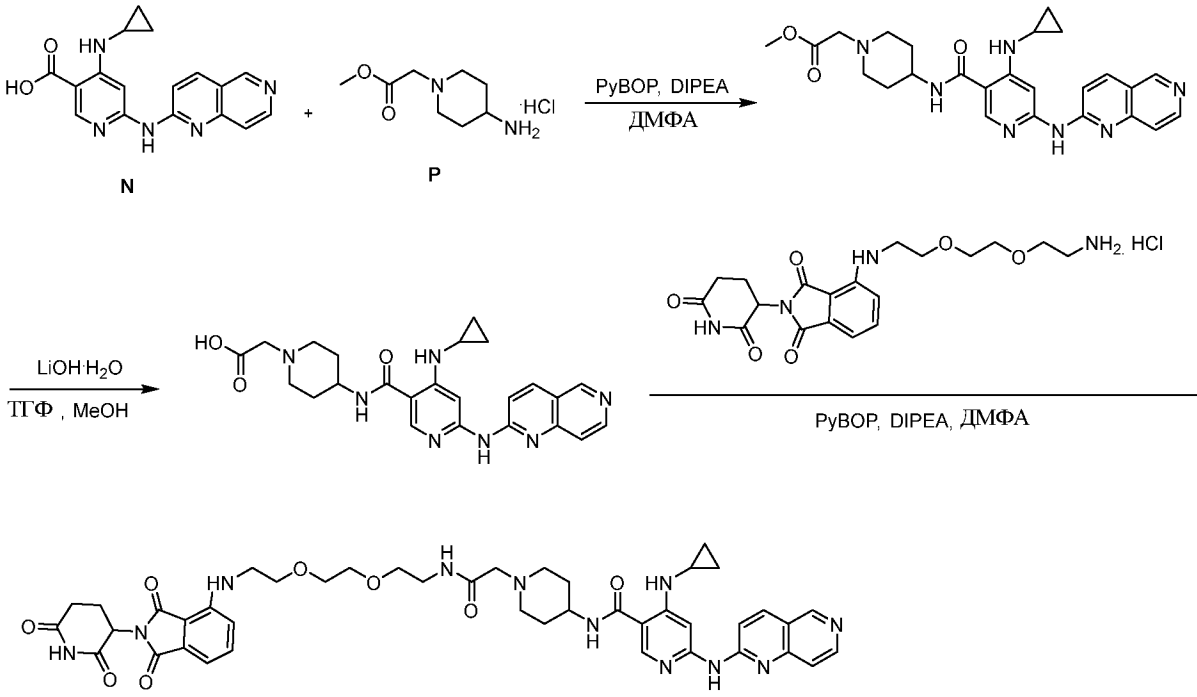
						24H), 0,94 (s, 10H), 0,58 (s, 2H)
13[c]	**I-13**	G	EN	C	1090,7 $(M-H)^+$	10,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 4H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,81 (bs, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 5H), 5,16 (bs, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 4H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,37-3,34 (m, 3H), 3,18-3,17 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 3H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,58 (s, 2H)
14[b]	**I-14**	AB	C	G	1087,3	10,37 (s, 1H), 9,051-8,991 (m, 2H), 8,57 (s, 4H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,56-7,41 (m, 5H), 5,16 (bs, 1H), 4,55-4,23 (m, 4H), 3,65 (bs, 3H), 3,0 (bs, 2H), 2,44-2,33 (m, 4H), 2,12-2,04 (m, 3H), 1,92-1,87 (m, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,46-1,25 (m, 19H), 0,93 (s, 10H), 0,58 (s, 2H)
15[c]	**I-15**	G	5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентановая	C	959,3	9,03 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,58-8,53 (m, 4H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, J = 4,8 ч, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 ч, 1H), 7,71 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J =

			кислота (№ CAS 27219-07-4)			5,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 5,13 (s, 1H), 4,53 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,44 (m, 3H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,00 (d, J = 6 Гц, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 3H), 1,91-1,71 (m, 5H), 1,46-1,26 (m, 8H), 0,92 (s, 11H), 0,56 (s, 2H)
16[a]	**I-16**	*трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)карбамат (№ CAS 153086-78-3)	D	O	863,7	12,80 (bs, 1H), 11,12 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,54-8,50 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,46-3,32 (m, 4H), 3,32-3,29 (m, merged with вода peak of ДМСО, 3H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,65-2,48 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 0,91 (s, 2H), 0,54 (s, 2H)
17[d]	**I-17**	*трет*-бутил-(2-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)этил)карбамат (№ CAS 101187-40-0)	D	AG	934,0	11,03 (s, 1H), 9,07-9,04 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 11H), 3,46-3,39 (m, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,48-1,24 (m, 4H), 0,86 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,58 (s, 2H)

18	**I-18**	K	D	L	922,4	11,15 (s, 1H), 9,06 (dd, *J* = 1,6 и 12,8 Гц, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,80-3,55 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 11H), 3,35-3,25 (m, 3H), 3,22 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,0-2,80 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,5-2,4 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,95-1,7 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,4-1,3 (m, 2H), 1,1-0,9 (m, 2H), 0,86 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,57 (s, 2H)

[a]HATU использовали вместо PyBOP в качестве реагента сочетания на стадии 1 и реакцию проводили в течение 2 ч при комнатной температуре в ДХМ. На стадии 2 реакцию проводили в течение 3 ч и полученный продукт растирали с использованием МВТЕ. Стадию 3 проводили в течение 3 ч. [b]ТФУ использовали вместо HCl для снятия защиты на стадии 2 и добавляли при 0 °C, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Продукт растирали с помощью н-пентанов. На стадии 3 HATU использовали вместо PyBOP в качестве реагента сочетания и конечный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (0,1% аммиак в воде/ACN). [c]HATU использовали в качестве агента сочетания на стадии 1 вместо PyBOP. На стадии 2 промежуточное соединение растирали с использованием MTBE. [d]Конечный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (7% MeOH-ДХМ).

[004825] Пример 19 (Способ 3): 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(1-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)никотинамид, I-19



[004826] Стадия 1 Этил-2-(4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)-пиперидин-1-ил)ацетат

[004827] Раствор 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотиновой кислоты (0,19 г, 0,58 ммоль, промежуточное соединение N), этил-2-(4-аминопиперидин-1-ил)ацетата гидрохлорида (0,13 г, 0,58 ммоль, промежуточное соединение P), PyBOP (0,45 г, 0,87 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,73 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc-гексан), в результате чего получали этил-2-(4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)пиперидин-1-ил)ацетат в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,15 г, 39%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,61-8,32 (m, 5H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 4,10-3,80 (m, 3H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,67-250 (m, 2H), 2,08-1,65 (m, 4H), 1,26-1,15 (m, 4H), 0,95 (d, *J* = 4,8Гц, 2H), 0,86-0,81 (m, 1H), 0,59 (s, 2H).

[004828] Стадия 2 - 2-(4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)-пиперидин-1-ил)уксусная кислота

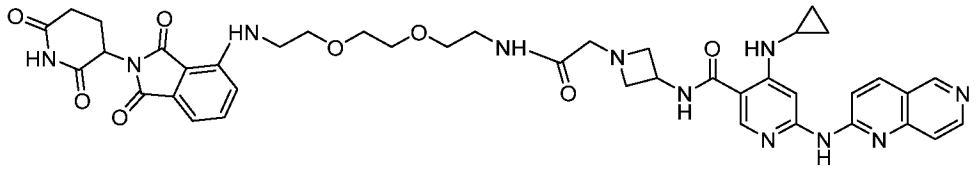
[004829] Раствор этил-2-(4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино) никотинамидо)пиперидин-1-ил)ацетата (0,15 г, 0,31 ммоль) и $LiOH \cdot H_2O$ (0,04 г, 0,93 ммоль) в ТГФ:MeOH (5 мл, 1:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем pH реакционной смеси доводили до 4-5 с использованием раствора лимонной кислоты. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрации и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали 2-(4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)пиперидин-1-ил)уксусную кислоту в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,065 г, 53%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 462,04 $(M+H)^+$.

[004830] Стадия 3 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(1-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)никотинамид

[004831] Раствор 4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,06 г, 0,14 ммоль, синтезировано в соответствии со способом 4 стадии 1-2 примера 23), 2-(4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (0,06 г, 0,14 ммоль), PyBOP (0,11 г, 0,20 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,4 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и получившееся в результате твердое вещество фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN), в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(1-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)никотинамид **I-19** в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,022 г, 19%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,10 (s, 1H), 9,67 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63-8,37 (m, 4H), 7,73 (bs, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 6H), 3,46-3,33 (m, 6H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 5H), 1,89-1,82 (m, 3H), 0,94 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 0,58 (s, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* $(M+H)^+$ = 848,93

[004832] **Пример 20: 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-**

(1-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)азетидин-3-ил)никотинамид, I-20

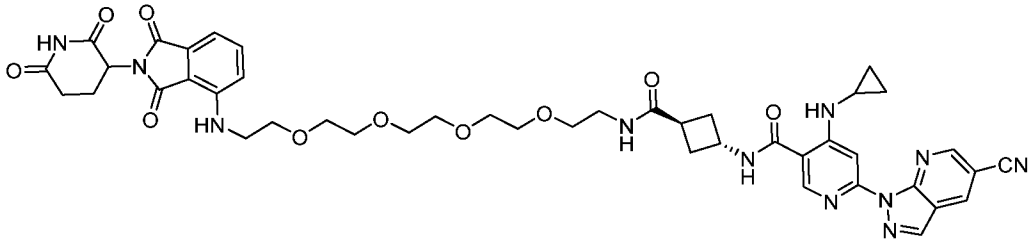


I-20

[004833] 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(1-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)-2-оксоэтил)азетидин-3-ил)никотинамид синтезировали согласно способу 3 начиная с промежуточного соединения Q в качестве амина и промежуточного соединения N в качестве кислоты на стадии 1. Стадию 1 начинали при 0 °C затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После этого гасили водой, продукт подвергали экстракции с использованием 5% метанола в ДХМ и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (8-9% MeOH-ДХМ). Стадию 2 проводили при 0 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли с использованием смолы Dowex 50 и реакционную смесь фильтровали через слой целита и использовали непосредственно на следующей стадии. На стадии 3 амин 4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (синтезировано согласно способу 4, стадия 1-2 примера 23) связывали согласно условиям, описанным при 0 °C и перемешивали в течение 45 мин. Очищали с использованием ВЭЖХ (5 мМ бикарбонат аммония с использованием 0,1% аммиака в воде/ACN), в результате чего получали указанный в заголовке продукт **I-20**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО - d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,66 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,65-8,50 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 12,8 Гц & 5,2 Гц, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,59-3,40 (m, 8H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 0,94 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 0,58 (s, 2H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 820,21 (M+H$^+$).

[004834] **Пример 21: 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,3r)-3-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-**

диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамоил)циклобутил)никотинамид, I-21

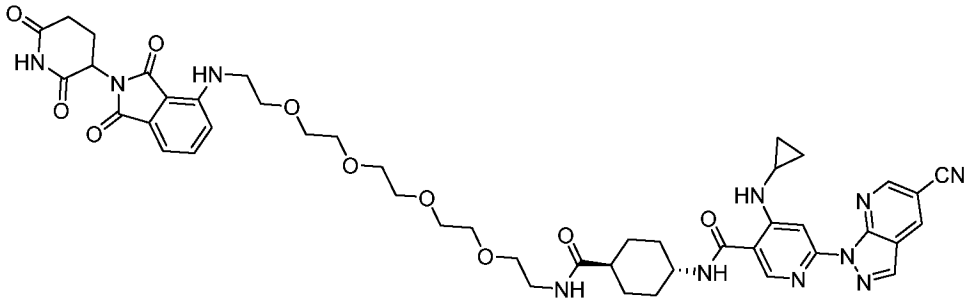


I-21

[004835] 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,3r)-3-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамоил)циклобутил)никотинамид синтезировали согласно способу 3, начиная с метилтранс-3-аминоциклобутан-1-карбоксилата гидрохлорида (№ CAS 74316-29-3) в качестве амина и промежуточного соединения L в качестве кислоты на первой стадии. На стадии 1 HATU использовали использовали в качестве реагента сочетания вместо PyBOP и реакционную смесь перемешивали с кислотой, представляющей собой промежуточное соединение L, в течение 30 мин при 0 °C затем добавляли амин и основание и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После обработки водой выпавшее в осадок твердое вещество собирали и использовали непосредственно в последующей реакции. Стадию 2 проводили в смеси ТГФ:вода 1:1 в качестве растворителя. На стадии 3 исходное вещество, которое использовали, являлось амином, который представлял собой промежуточное соединение Z, и конечный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4% MeOH-ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-21**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,12 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8,80 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,65 (d, *J* = 11 Гц, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,68 (s 1H), 7,58 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,61 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,56-3,55 (m, 13H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,26-2,01 (m, 1H), 0,87-0,83 (m, 2H), 0,58-0,56 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 892,8 $(M+H)^+$.

[004836] **Пример 22: 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-**

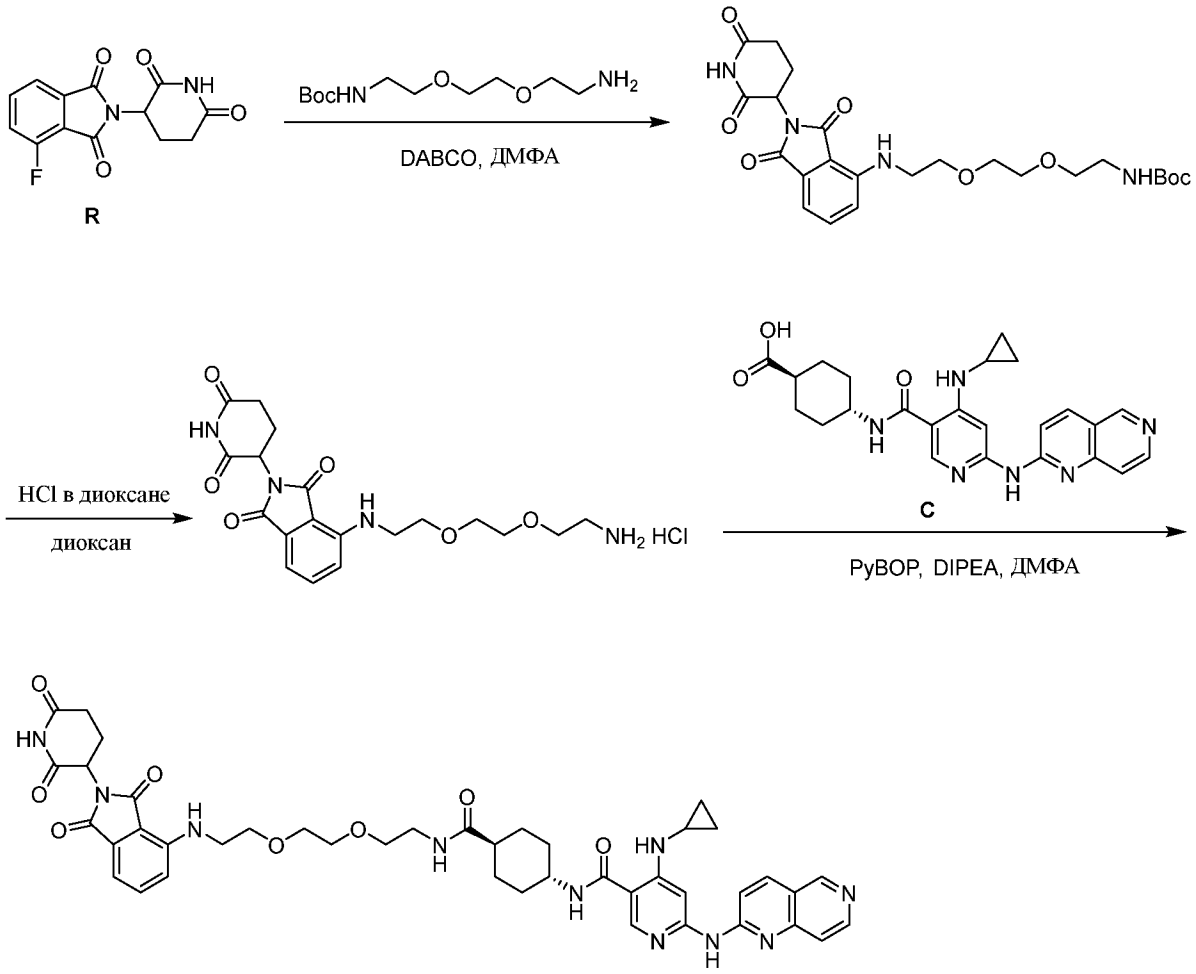
диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-22



[004837] 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-22** синтезировали на стадии 3 способа 3, начиная с кислоты, которая представляет собой промежуточное соединение AG и амина, который представляет собой промежуточное соединение Z.

[004838] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,12 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 8 Гц, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 3,73-3,34 (m, 19H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,03-3,02 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 3H), 2,11-2,02 (m, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 4H), 1,46-1,33 (m, 4H), 0,87 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,57 (s, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 921,5 (M+H)$^+$.

[004839] **Пример 23 (Способ 4): 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)-этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-23**



[004840] Стадия 1 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамат

[004841] К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (2,6 г, 9,4 ммоль, промежуточное соединение R) и DABCO (1,4 г, 12,2 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли *трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)карбамат (2,8 г, 11,3 ммоль, № CAS 153086-78-3) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH-ДХМ), в результате чего получали

трет-бутил-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамат в виде масла желтого цвета (0,6 г, 13%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 505,5 $(M+H)^+$.

[004842] Стадия 2 - 4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид

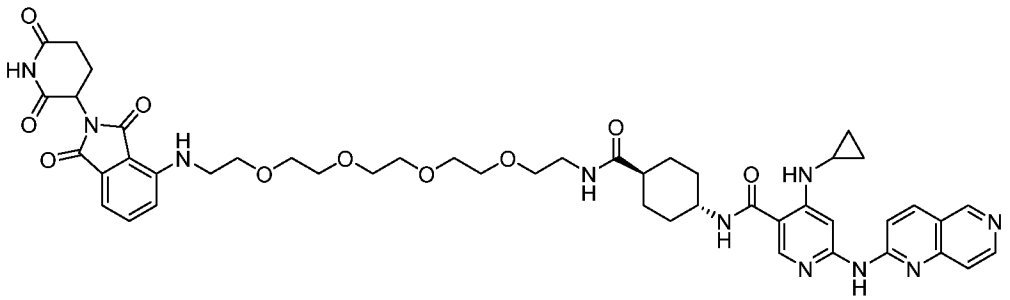
[004843] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамата (0,6 г, 1,2 ммоль) в 1,4 диоксане (15 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (10 мл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом и остаток растирали с использованием MTBE, в результате чего получали 4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,48 г, 91%). ЖХМС (ИЭР$^+$) *m/z* 405,4 $(M+H)^+$.

[004844] Стадия 3 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)-циклогексил)никотинамид

[004845] К перемешиваемой суспензии (1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота (0,4 г, 0,9 ммоль, промежуточное соединение C) и 4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид (0,48 г, 1,07 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли DIPEA (0,8 мл, 4,5 ммоль) и PyBOP (0,7 г, 1,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (6% MeOH-ДХМ), в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)-карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-23** в виде масла желтого цвета (0,41 г, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ ppm 11,09 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55-8,54 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H),

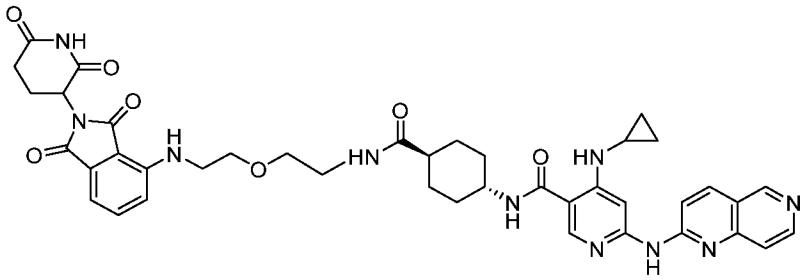
7,73-7,77 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,51-3,50 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,73-1,71 (m ,2H), 1,42-1,38 (m, 2H), 1,35-1,33 (m, 4H), 0,92-0,91(m, 2H), 0,56 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 833,8 (M+H)$^+$.

[004846] **Пример 24: 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-24**



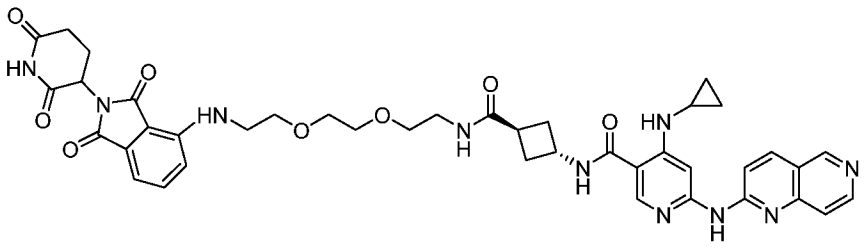
[004847] 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил) карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-24** синтезировали согласно способу 4 с использованием промежуточного соединения R в качестве фтора и *трет*-бутил(14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамат (№ CAS 811442-84-9) в качестве амина на стадии 1. Промежуточное соединение C использовали в качестве кислоты на стадии 3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ ppm 11,09 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55-8,54 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 3H), 3,60-3,59 (m, 3H), 3,54-3,52 (m, 7H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,74-1,70 (m ,3H), 1,45-1,21 (m, 4H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,56 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 922,2 (M+H)$^+$

[004848] **Пример 25: 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-25**



[004849] 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-25** синтезировали согласно способу 4 с использованием промежуточного соединения R в качестве фтора и *трет*-бутил-(2-(2-аминоэтокси)этил)карбамата (№ CAS 127828-22-2) в качестве амина на стадии 1. Продукт стадии 2 растирали с диэтиловым эфиром вместо МВТЕ. Промежуточное соединение С использовали в качестве кислоты на стадии 3 и конечный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО - d_6) δ 11,1 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,56-8,54 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,60-7,5 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,04(dd, J = 13,0 Гц & 5,4 Гц, 1H), 3,7-3,55 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,45-1,21 (m, 4H), 0,92 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 0,57 (s, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 789,7 (M+H)$^+$.

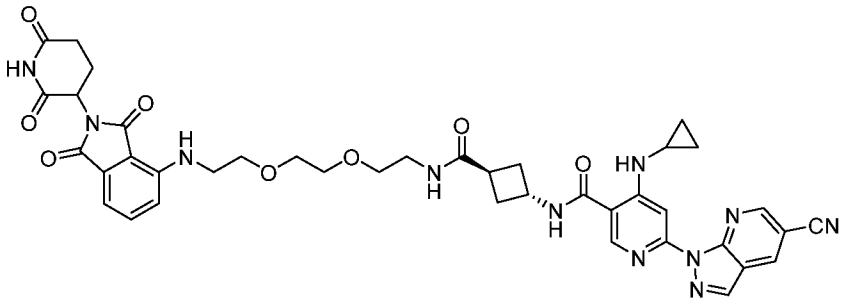
[004850] **Пример 26: 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,3r)-3-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклобутил)никотинамид, I-26**



[004851] 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,3r)-3-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклобутил)никотинамид **I-26** синтезировали

согласно способу 4 с использованием промежуточного соединения R в качестве фтора и *трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)карбамата (№ CAS 153086-78-3) в качестве амина на стадии 1. Промежуточное соединение O использовали в качестве кислоты на стадии 3. На стадии 3 HATU использовали в качестве реагента сочетания вместо PyBOP и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 4 ч. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,09 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,79 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 3,62-3,32 (m, 10H), 3,20-3,14 (m, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 4H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,55 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 805,68 $(M+H)^+$

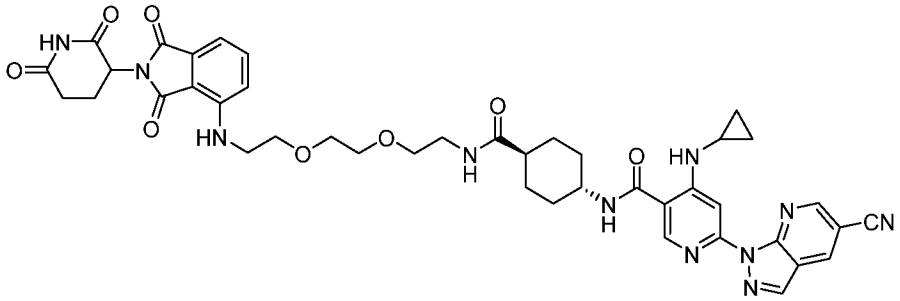
[004852] **Пример 27: 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,3R)-3-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклобутил)никотинамид, I-27**



[004853] 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,3r)-3-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклобутил)никотинамид **I-27** синтезировали согласно способу 4 с использованием промежуточного соединения R в качестве фтора и *трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)карбамата (№ CAS 153086-78-3) в качестве амина на стадии 1. (1R,3R)-3-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)циклобутан-1-карбоновую кислоту (синтезировано на стадиях 1-2 способа 3 Примера 21) использовали в качестве кислоты на стадии 3, которую проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Конечное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,13 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8,81 (d, *J* = 7,2 Гц,

1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,84 (t, *J* = 6 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 6H), 3,48-3,35 (m, 5H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,39-2,23 (m, 4H), 2,04-2,02 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 804,5.

[004854] **Пример 29: 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-29**

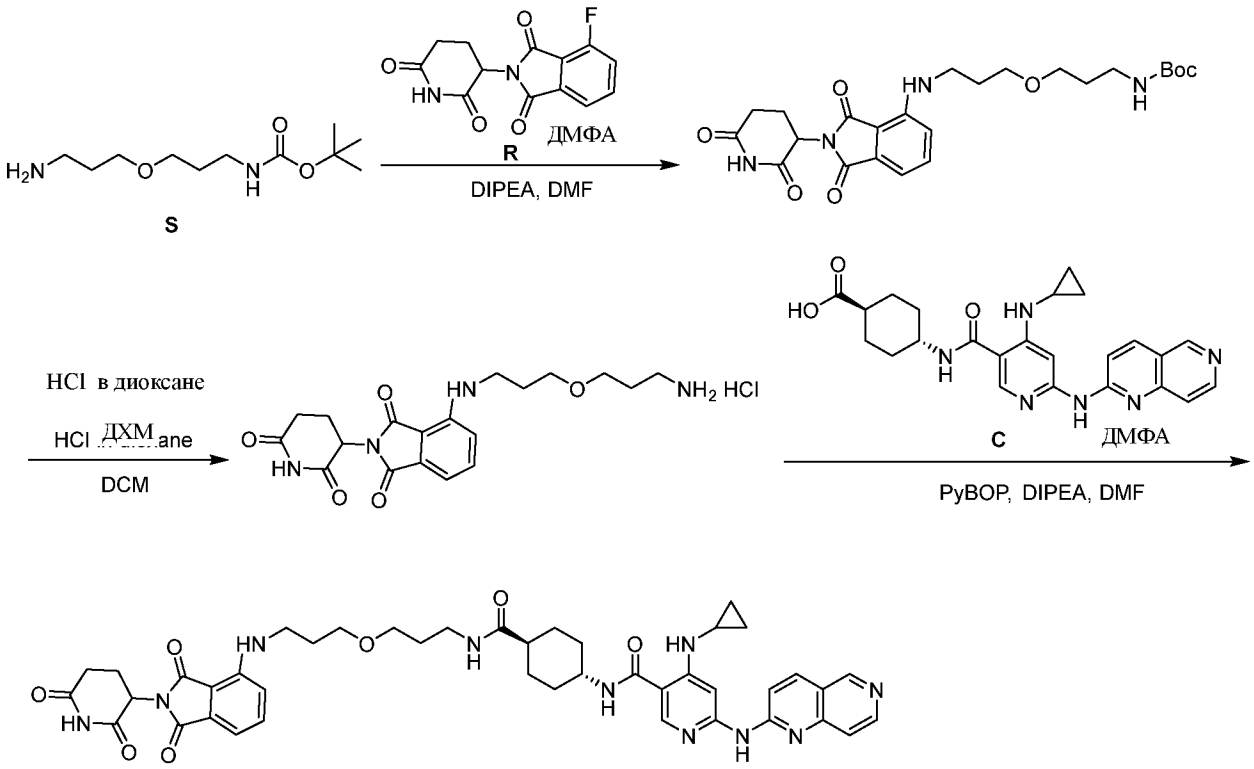


[004855] 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-29** синтезировали согласно способу 4 с использованием промежуточного соединения R в качестве фтора и *трет*-бутил-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)карбамата (№ CAS 153086-78-3) в качестве амина на стадии 1. Промежуточное соединение AG использовали в качестве кислоты на стадии 3, которую проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Конечный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN). Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,13 (s, 1H), 9,08 (dd, J_1 = 2 Гц, J_2 = 13 Гц, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,60 (d, *J* = 18,4 Гц, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 3,71-3,36 (m, 9H) 3,22-3,19 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,48-1,24 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 2H), 0,87-0,58 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 832,78 (M+H)$^+$.

[004856] **Пример 30 (Способ 5): 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-**

диоксоизоиндолин-4-

ил)амино)пропокси)пропил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-30



[004857] Стадия 1 - *трет*-бутил(3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропокси)пропил)карбамат

[004858] Раствор *трет*-бутил(3-(3-аминопропокси)пропил)карбамата (0,36 г, 1,55 ммоль, промежуточное соединение S), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (0,47 г, 1,70 ммоль, промежуточное соединение R) и DIPEA (0,4 мл, 2,3 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3% MeOH-ДХМ), в результате чего получали трет-бутил(3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропокси)пропил)карбамат в виде полутвердого вещества желтого цвета (0,1 г, 13%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 489,5 $(M+H)^+$.

[004859] Стадия 2 - 4-((3-(3-аминопропокси)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид

[004860] К раствору *трет*-бутил(3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропокси)пропил)карбамата (0,1 г, 0,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл) при 0 °C. Затем реакционной смеси позволяли дойти до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт, который растирали с использованием MTBE (5 мл), в результате чего получали 4-((3-(3-аминопропокси)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид в виде твердого вещества желтого цвета (0,06 г, 69%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 389,4 $(M+H)^+$.

[004861] Стадия 3 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропокси)пропил)карбамоил)циклогексил)никотинамид

[004862] Раствор 4-((3-(3-аминопропокси)пропил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорида (0,06 г, 0,14 ммоль), (1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинеамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты (0,063 г, 0,14 ммоль, промежуточное соединение C), PyBOP (0,11 г, 0,21 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,42 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь вливали в смесь ледяной воды (50 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали. Неочищенное твердое вещество затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN), в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((3-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)пропокси)пропил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-30** в виде твердого вещества желтого цвета (0,018 г, 16%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,11 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,39-3,34 (m, 3 H), 3,11-3,09 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,05- 1,63 (m, 7H), 1,45-1,25 (m, 4H), 0,95 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 0,58 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z*

817,8 $(M+H)^+$.

[004863] **Таблица 4: Соединения, синтезированные согласно способу 5 с добавлением различных аминов ко фториду, представляющему собой промежуточное соединение R на стадии 1, с последующим сочетанием с различными кислотами на стадии 3**

Пример-№	I-№	Стадия 1 Промежуточный амин	Стадия 3 Кислота	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ
31	**I-31**	H	N	792,4	11,13 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,58 - 8,55 (m, 4H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,64 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 2H), 3,66-3,41 (m, 13H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,06-2,20 (m, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 0,58 (s, 2H)
32	**I-32**	W	L	819,8	11,11 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1 Гц, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,57-2,53 (m, 11H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 1H),

					2,60-2,57 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,47-1,45 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,03-0,97 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 2H), 0,57 (s, 2H)
33	**I-33**	Y	L	907,8	11,11 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,89-9,59 (m, 3H), 8,46 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,06 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,70-3,56 (m, 9H), 3,50-3,20 (m, 12H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,48-1,23 (m, 5H), 1,09-0,98 (m, 2H), 0,88-0,86 (m, 2H), 0,58 (s, 3H)
34	**I-34**	H	N	791,7	11,13 (s, 1H), 9,07 (dd, J_1 = 2 Гц, J_2 = 2 Гц, 2H), 8,81 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,14 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,25 (t, *J* = 6 Гц, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H) 3,68-3,45 (m, 12H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 4H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 3H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,57-0,53 (m, 2H)

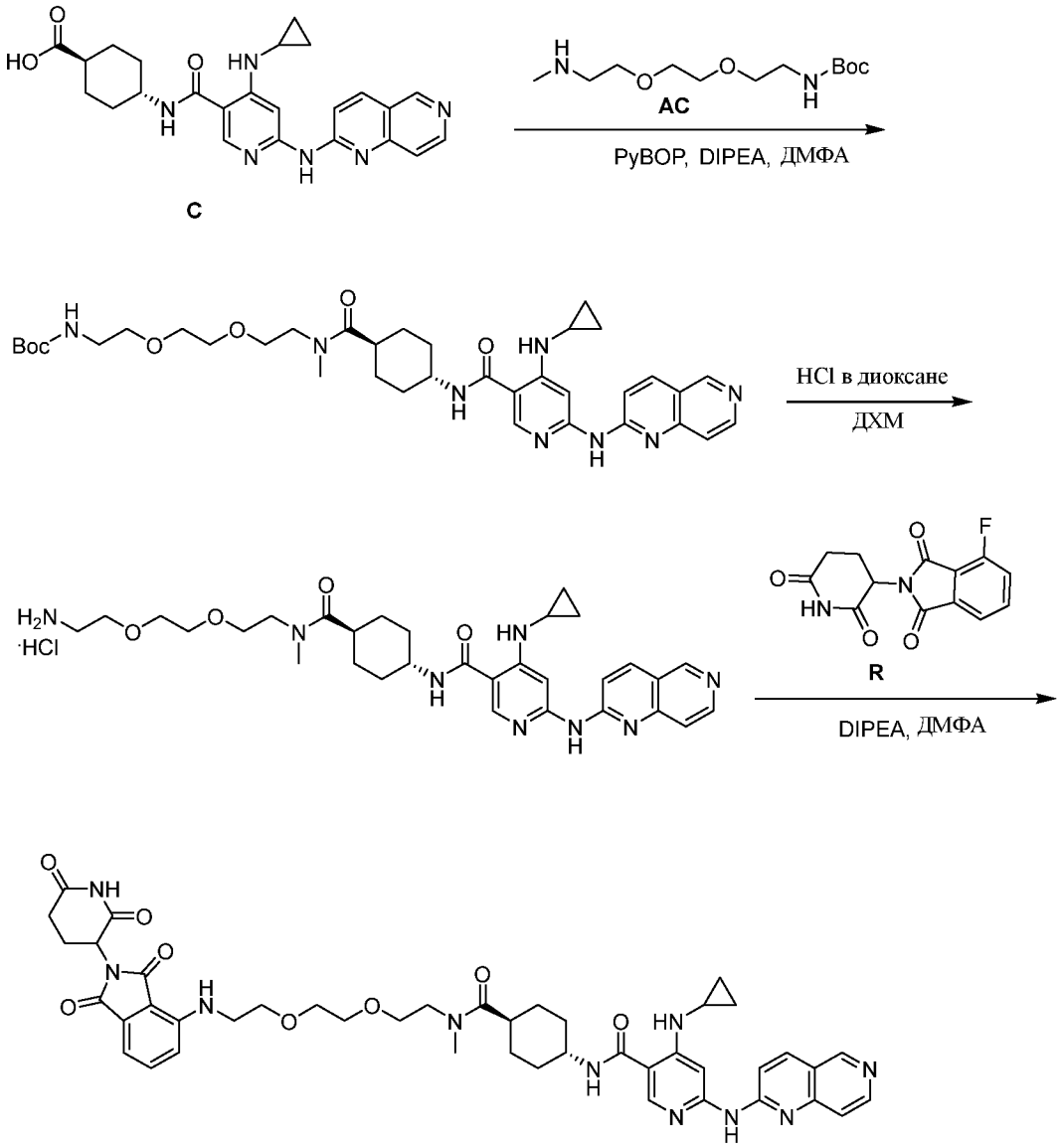
35	**I-35**	U	L	805,7	11,13 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 12 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (t, *J*= 8Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 12 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,07 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 4,25 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 3,65-3,49 (m, 13H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,25 (s, 1H), 0,87-0,84 (m, 2H), 0,58 (s, 2H)
36[a]	**I-36**	ES	L	878,9	11,03 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 8,67 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 8 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 18H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,62-2,52(m, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,24-22,19 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 3H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,57 (s, 2H)
37	**I-37**	EP	(1R,3R)-3-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропил-амино)-никотинамидо)-	818,7	11,13 (s, 1H), 9,09-9,05 (m, 2H), 8,84 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 868 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H),

			циклобутан-1-карбоновая кислота (синтезировано на стадиях 1-2 способа 3 примера 21)		6,65-6,60 (m, 1H), 2,10-5,04 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,66-3,28 (m, 11H), 2,93-2,85 (m, 4H), 2,69-2,35 (m, 5H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,59 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H)
38	**I-38**	V	AG	934,9	11,11 (s, 1H), 9,08-9,03 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 9H), 4,46-3,43 (m, 6H), 3,06 (s, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 4H), 2,51-2,34 (m, 3H), 2,05-2,03 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,48-1,42 (m ,4H), 0,97-0,85 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)
39	**I-39**	V	(1R,3R)-3-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропил-амино)-никотинамидо)-циклобутан-1-карбоновая кислота (синтезировано на стадии 1-2 способа 3	906,8	11,12 (s, 1H), 9,07-9,04 (m, 2H), 8,87-8,84 (m, 1H), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1 Гц, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 11H), 3,53-3,50 (m, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,86 (s, 1H),

			примера 21)		2,68-2,57 (m, 4H), 2,51-2,46 (m, 3H), 2,34-2,29 (m, 3H), 2,05-0,02 (m, 1H), 0,87-0,85 (m, 2H), 0,57 (s, 2H)

*Стадию 1 проводили при 80-90 °C в течение 1-1,5 ч. Промежуточное соединение стадии 2 также может быть растерто с растворителями, аналогичными MBTE, такими как диэтиловый эфир. Конечный продукт стадии 3 часто сначала очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH-ДХМ), затем с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN). [a]Стадию 2 проводили в течение 16 ч при комнатной температуре и промежуточное соединение не растирали.

[004864] Пример 40 (Способ 6): 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-40



[004865] Стадия 1 - *трет*-бутил-(2-(2-(2-(((1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)-N-метилциклогексан-1-карбоксамидо)этокси)этокси)этил)карбамат

[004866] Раствор (1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино) никотинамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты (0,7 г, 1,57 ммоль, промежуточное соединение C), *трет*-бутил(2-(2-(2-(метиламино)этокси)этокси)этил)карбамата (0,42 г, 1,57 ммоль, промежуточное соединение AC), PyBOP (1,23 г, 2,40 ммоль) и DIPEA (0,7 мл, 2,5 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали

экстракции с использованием этилацетата (3 х 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% MeOH-ДХМ), в результате чего получали *трет*-бутил-(2-(2-(2-((1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)-N-метилциклогексан-1-карбоксамидо)этокси)этокси)этил)карбамат в виде твердого вещества желтого цвета (0,3 г, 24%)

[004867] ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 494,5 $(M+H)^+$.

[004868] Стадия 2 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)-4-(циклопропиламино)никотинамида гидрохлорид

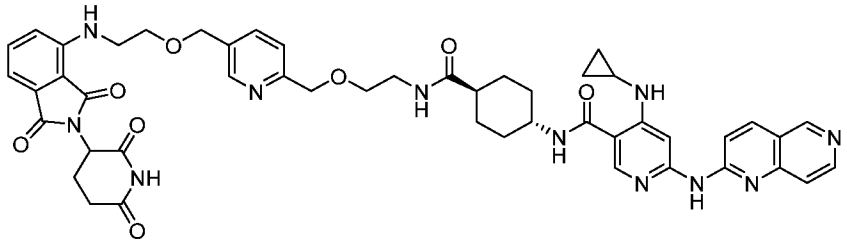
[004869] К раствору *трет*-бутил-(2-(2-(2-((1R,4R)-4-(6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)-N-метилциклогексан-1-карбоксамидо)этокси)этокси)этил)-карбамата (0,3 г, 0,43 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт, который растирали с использованием MTBE (5 мл), в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-(метил)карбамоил)циклогексил)-4-(циклопропиламино)никотинамида гидрохлорид в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,25 г, 97%). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 591,4 $(M+H)^+$.

[004870] Стадия 3 - 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)никотинамид

[004871] Раствор 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)-4-(циклопропиламино) никотинамидгидрохлорида (0,25 г, 0,42 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (0,13 г, 0,46 ммоль, промежуточное соединение R) и DIPEA (0,22 мл, 1,26 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагревали при 90 °C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь переносили в ледяную воду и полученную смесь подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 х 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным

сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN), в результате чего получали 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-40** в виде твердого вещества желтого цвета (0,01 г, 5%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,11 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 3H), 8,42 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,03 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,64-3,34 (m, 11H), 3,03 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,67-2,50 (m, 3H), 2,04 (bs, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 0,57 (s, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 848 (M+H)$^+$.

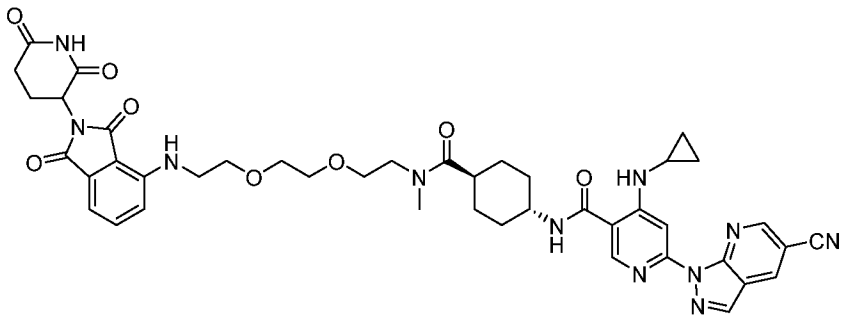
[004872] **Пример 41: 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-((5-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)метил)пиридин-2-ил)метокси)этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-41**



[004873] 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-((5-((2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)метил)пиридин-2-ил)метокси)этил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-41** синтезировали согласно способу 6 с использованием промежуточного соединения AF в качестве амина и промежуточного соединения C в качестве кислоты на стадии 1. На стадии 3 промежуточное соединение R использовали в качестве фтора и реакцию проводили в течение 2 ч при 90 °C. Конечный продукт очищали сначала колоночной хроматографии на силикагеле (15% MeOH-ДХМ), а затем посредством препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота в воде/ACN). Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 10,37 (s, 1H) 9,06 (s, 1H), 8,60-8,55 (m, 3H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s,

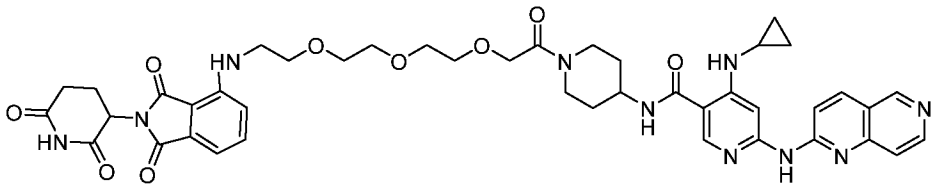
1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,30-2,80 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,50-1,25 (m, 4H), 0,95 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,59 (s, 2H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 909,8 $(M+H)^+$.

[004874] **Пример 42: 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-42**



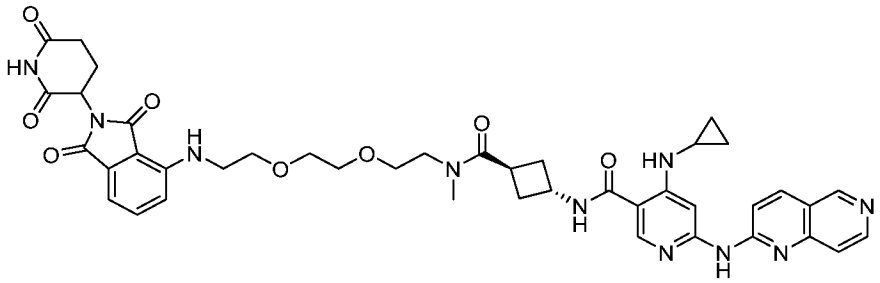
[004875] 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-42** синтезировали согласно способу 6 с использованием промежуточного соединения AC в качестве амина и промежуточного соединения AG в качестве кислоты на стадии 1. На стадии 3 промежуточное соединение R использовали в качестве фтора. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,13 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,63 (bs, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 3,70 (bs, 1H), 3,63-3,39 (m, 11H), 3,04 (s, 2H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,68-2,51 (m, 4H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 4H), 0,87(d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 0,58 (s, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 846,2

[004876] **Пример 43: 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетил)пиперидин-4-ил)никотинамид, I-43**



[004877] 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-(1-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетил)пиперидин-4-ил)никотинамид **I-43** синтезировали согласно способу 6 с использованием промежуточного соединения EO в качестве амина и 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14-тетраокса-5-азагексадекан-16-овой кислоты (CAS # 462100-06-7) в качестве кислоты на стадии 1. На стадии 3 промежуточное соединение R использовали в качестве фтора. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,11 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,57-8,54 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,61 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,83-3,61 (m, 2H), 3,57-3,33 (m, 8H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 5H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 0,58 (s, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 849,4 (M+H)$^+$.

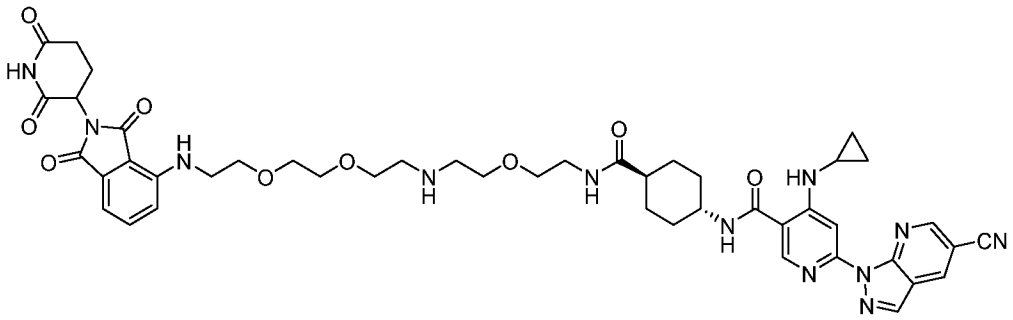
[004878] **Пример 44: 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,4r)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-44**



[004879] 6-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-4-(циклопропиламино)-N-((1r,3r)-3-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)(метил)карбамоил)циклобутил)никотинамид **I-44** синтезировали согласно способу 6 с использованием промежуточного соединения AC в

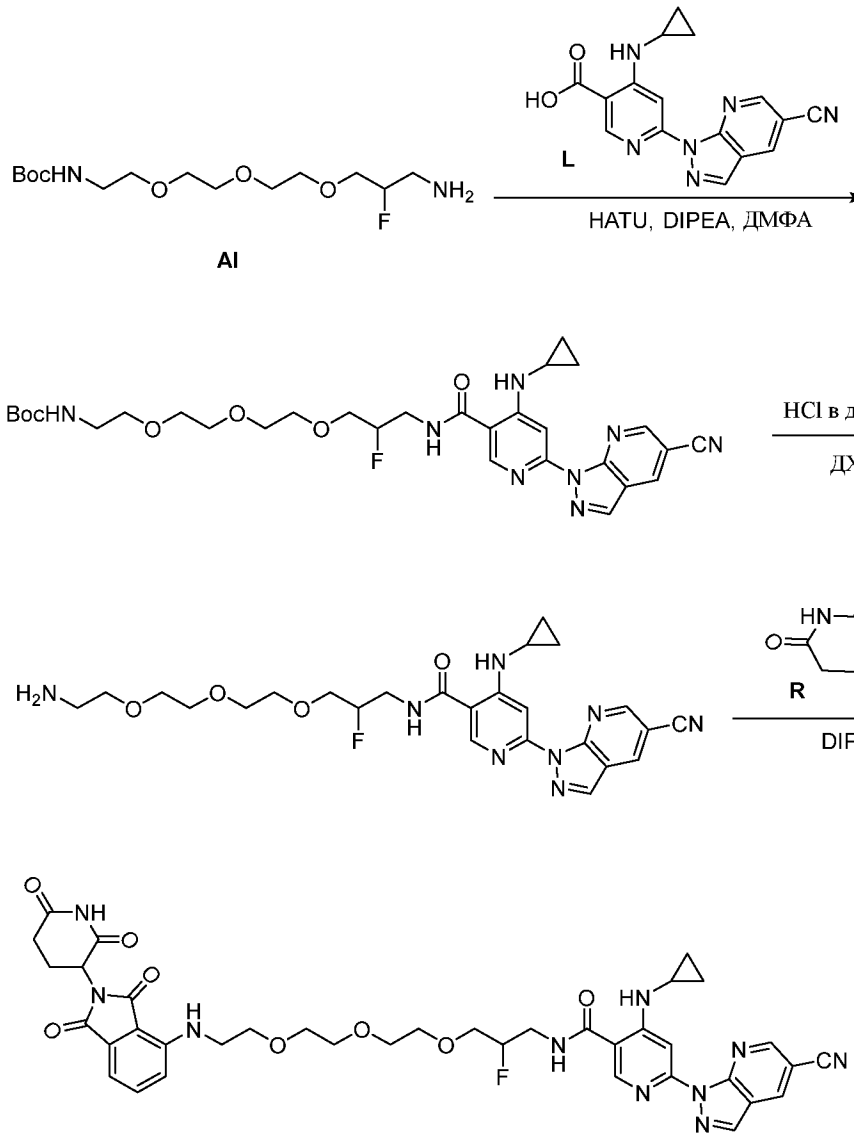
качестве амина и промежуточного соединения O в качестве кислоты на стадии 1. На стадии 3 промежуточное соединение R использовали в качестве фтора. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,10 (s, 1H), 10,36 (d, *J* = 4 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 3H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,16 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,08-5,03(m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,64-3,44 (m, 12H), 2,91 (s, 3H), 2,67-2,54 (m, 3H), 251-2,50 (m, 3H), 2,42-2,24 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 0,57 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 818,92 (M+H)$^+$.

[004880] **Пример 45: 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,9,12-триокса-6-азатетрадецил)карбамоил)циклогексил)никотинамид, I-45**



[004881] 6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-((1R,4R)-4-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,9,12-триокса-6-азатетрадецил)карбамоил)циклогексил)никотинамид **I-45** получали согласно способу 6 с использованием промежуточного соединения ER в качестве амина и промежуточного соединения AG в качестве кислоты на стадии 1. На стадии 2 с промежуточного соединения BOC снимали защиту с использованием ТФУ при комнатной температуре в ДХМ в течение 2 ч. На стадии 3 промежуточное соединение R использовали в качестве фтора и реакцию проводили при 80 °C в течение 2 ч. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,08-9,04 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 5H), 3,60-3,59 (m, 6H), 3,41-3,38 (m, 4H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 4H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 5H), 0,89-0,86 (m, 2H), 0,58 (s, 2H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 919,09 (M+H)$^+$.

[004882] **Пример 46 (Способ 7): 6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]-2-фторпропил]пиридин-3-карбоксамид, I-46**



[004883] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фторпропокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[004884] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 617 мкмоль, Промежуточное

соединение AI), 6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (268 мг, 617 мкмоль, промежуточное соединение L, в форме соли ТФУ) и DIPEA (398 мг, 3,08 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (281 мг, 740 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл), подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 20 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (82,0 мг, 21% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 627,4 $(M+H)^+$.

[004885] Стадия 2 - N-[3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-2-фторпропил]-6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксамид

[004886] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фторпропокси]этокси]этокси]этил]карбамата (90,0 мг, 144 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (75,0 мг, 93% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 527,4 $(M+H)^+$.

[004887] Стадия 3 - 6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]-2-фторпропил]пиридин-3-карбоксамид

[004888] К раствору N-[3-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-2-фторпропил]-6-(5-цианопиразоло[3,4 -b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксамида (75,0 мг, 133 мкмоль, соль HCl) в диоксане (4 мл) добавляли DIPEA (172 мг, 1,33 ммоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (36,8 мг, 133 мкмоль, промежуточное соединение R). Смесь нагревали до 115 °C и перемешивали в течение 60 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 32%-62%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-46** (42,0 мг, 38% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 - 11,08 (m, 1H), 9,09 - 9,06 (m, 1H), 9,05 - 9,02 (m, 1H),

8,85 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,63 - 6,59 (m, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,61 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 10H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,56 - 2,54 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,90 - 0,83 (m, 2H), 0,57 - 0,55 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 783,2 $(M+H)^+$.

[004889] **Таблица 5: Соединения, синтезированные согласно способу 7, с сочетанием аминов и кислот на стадии 1, с последующим добавлением ко фториду, представляющему собой промежуточное соединение R на стадии 3**

Пример-№	**I-№**	**Промежуточный амин**	**Промежуточная кислота**	**ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$**	**НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ**
47[c]	**I-47**	BR	N	984,6	11,11 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,58 - 8,55 (m, 4H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 22H), 2,96 - 2,78 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,55 (d, *J* = 9,2 Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,39 - 2,35 (m, 4H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,18 - 1,06 (m, 1H), 0,96 - 0,92 (m, 2H), 0,60 - 0,57 (m, 2H)
48	**I-48**	AK	N	872,5	11,10 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,59 - 8,55 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 4,85 - 4,66 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 14H), 3,49 - 3,40 (m, 8H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 0,97 - 0,91 (m, 2H), 0,61 - 0,55 (m, 2H)
49[c,d]	**I-49**	AI	N	784,1	11,11 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 4H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,60 -

					7,53 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,67 (m, 1H), 3,72 - 3,58 (m, 8H), 3,49 - 3,42 (m, 6H), 3,01 - 2,75 (m, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 4H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 0,97 - 0,91 (m, 2H), 0,59 - 0,56 (m, 2H)
50[d]	**I-50**	BA	N	828,2	11,11 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 - 8,52 (m, 4H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,6 Гц, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 18H), 3,05 - 2,71 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 0,97 - 0,90(m, 2H), 0,62 - 0,54 (m, 2H)
51	**I-51**	BP	N	916,5	11,1 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 4H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 1H), 3,70 - 3,69 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 26H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 0,95 - 0,94 (m, 2H), 0,61 - 0,58 (m, 2H)
52	**I-52**	AK	BY	877,3	11,1 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 6,4 Гц, 1H), 4,84 - 4,65 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 22H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 0,83 - 0,74

					(m, 2H), 0,53 - 0,48 (m, 2H)
53	**I-53**	трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-этокси]этокси]-этил]карбамат (№ CAS 01187-40-0)	CN	1012,0[a]	11,10 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,18 - 8,00 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,58 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,69 - 3,46 (m, 20H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 1H)
54[b]	**I-54**	AI	BY	789,1	11,12 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,84 - 4,62 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 16H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,44 (m, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 0,79 - 0,77 (m, 2H), 0,51 - 0,49(m, 2H)
55	**I-55**	BS	N	869,3	11,10 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,64 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,59 - 8,55 (m, 3H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5 .6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 10H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,56(m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 5,2 Гц, 6H), 0,98 - 0,90 (m, 2H), 0,61 - 0,54 (m, 2H)
56	**I-56**	AR	N	812,5	11,11 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,62 - 8,51 (m, 4H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H),

					5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,56 - 4,39 (dd, *J* = 8,8, 49,6 Гц, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 14H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 0,93 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 0,58 (s, 2H)
57	**I-57**	AK	L	871,4	11,1 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,86 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59(t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,69 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 22H), 2,89 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,60 - 0,56 (m, 2H)
58	**I-58**	AI	BZ	776,4	11,1 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,66 - 8,56 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,61 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,83 - 4,63 (m, 1H), 3,66 -3,62 (m, 1H), 3,56 -3,49 (m, 14H), 2,87 (d, *J* = 14,8 Гц, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,58 - 2,56 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 0,86 -0,85 (m, 2H), 0,53 - 0,47 (m, 2H)
59	**I-59**	AR	L	811,4	11,11 (s, 1H), 9,09 - 9,06 (m, 1H), 9,03 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,87 - 8,82 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 10H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,20 (s, 6H), 0,89 - 0,82 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)
60	**I-60**	AP	L	899,7	11,10 (ушир. s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0

					Гц, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,86 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 19H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,60 - 0,55 (m, 2H)
61	**I-61**	AV	N	740,3	11,11 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 - 8,56 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,86 - 4,66 (m, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 8H), 3,51 - 3,49 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,62 - 0,55 (m, 2H)
62	**I-62**	AM	N	798,4	11,10 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,59 - 8,50 (m, 4H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,6 Гц, 1H), 4,65 - 4,47 (m, 1H), 3,67 -3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 14H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 5,6 Гц, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 2H), 0,60 - 0,58 (m, 2H)
63	**I-63**	AM	L	797,4	11,10 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,86 - 8,78 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,57 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4

					Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,48 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,63 (t, *J* = 5,2 Гц, 4H), 3,59 - 3,50 (m, 8H), 3,48 - 3,45 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,15 - 1,12 (m, 3H), 0,90 - 0,82 (m, 2H), 0,59 - 0,53 (m, 2H)
64	**I-64**	AP	N	900,6	(CD_3CN) δ 10,01 (ушир. s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,46 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,98 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 17H), 3,43 (q, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,84 - 2,61 (m, 4H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,68 - 0,61 (m, 2H)
65	**I-65**	AR	BY	817,3	11,08 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 3,64 - 3,44 (m, 14H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,17 (s, 6H), 0,80 - 0,74 (m, 2H), 0,51 - 0,46 (m, 2H)
66	**I-66**	AS	L	885,5	11,10 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,87 - 8,80 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* =

					5,2 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,73 - 4,49 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 17H), 3,45 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 2H), 0,57 - 0,55 (m, 2H)
67	**I-67**	AR	BZ	804,4	11,10 (s, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 1,6, 11,2 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,56 - 4,37 (m, 1H), 3,67 - 3,49 (m, 14H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,46 - 2,42 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,17 (s, 6H), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,53 - 0,46 (m, 2H)
68	**I-68**	AP	BY	905,4	11,10 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,9 Гц, 1H), 4,63 - 4,34 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,57 - 3,44 (m, 19H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,44 – 2,43 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 0,83 - 0,70 (m, 2H), 0,56 - 0,41 (m, 2H)
69	**I-69**	AP	BZ	892,4	11,11 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,66 - 8,51 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 1,6, 11,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,62 - 4,40 (m, 1H), 3,69 - 3,53 (m, 7H), 3,51 - 3,33 (m, 15H), 3,00 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,07 -

					1,95 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 0,93 - 0,77 (m, 2H), 0,58 - 0,42 (m, 2H)
70	**I-70**	BT	N	798,3	11,10 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 - 8,53 (m, 4H), 8,30 - 8,25 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,61 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,85 - 4,66 (m, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 15H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,62 - 0,54 (m, 2H)
71	**I-71**	BB	L	841,4	11,10 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,86 - 8,79 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,69 - 4,48 (m, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,62 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 13H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 3H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)
72	**I-72**	BA	L	827,4	11,09 (m, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,85 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,88 - 4,70 (m, 1H), 3,75 - 3,44 (m, 20H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,90 - 0,83 (m, 2H), 0,60 - 0,54 (m, 2H)
73	**I-73**	BC	L	855,3	11,07 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,84 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* =

					8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 1H), 3,79 - 3,57 (m, 4H), 3,55 - 3,43 (m, 14H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,20 (s, 6H), 0,89 - 0,81 (m, 2H), 0,60 - 0,52 (m, 2H)
74	**I-74**	AW	N	724,1	11,10 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 - 8,54 (m, 4H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,62 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,37 (m, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 3H), 3,49 - 3,32 (m, 3H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 3H), 2,09 - 1,92 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,01 - 0,89 (m, 2H), 0,60 - 0,57 (m, 2H)
75	**I-75**	AW	L	723,1	11,10 (s, 1H), 9,06 (dd, *J* = 2,0, 15,6 Гц, 2H), 8,92 - 8,84 (m, 1H), 8,71 - 8,58 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 2,8 Гц, 6H), 0,89 - 0,84 (m, 2H), 0,59 - 0,55 (m, 2H)
76	**I-76**	AV	L	739,4	11,10 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,65 - 6,60 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,87 - 4,71 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 9H), 3,55 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,89 - 0,84 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)
77	**I-77**	AY	N	710,3	11,10 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 3H), 8,54 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,2 Гц,

					1H), 8,22 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,68 - 4,49 (m, 1H), 3,69 - 3,64 (m, 7H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,58 (s, 2H)
78[c]	**I-78**	трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]-этокси]этокси]-этил]карбамат (№ CAS 01187-40-0)	CE	837,3	(CD_3CN) δ 9,08 (ушир. s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (ушир. s, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,09 (ушир. s, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,45 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,98 - 4,81 (m, 2H), 4,68 - 4,64 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 6,4, 11,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,66 - 3,52 (m, 18H), 3,42 (q, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,79 - 2,59 (m, 4H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H)
79	**I-79**	AU	L	767,4	11,09 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,85 - 8,79 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,65 - 6,60 (m, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,57 - 4,55 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 6H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 4H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,20 (s, 6H), 0,88 - 0,83 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)
80	**I-80**	AU	N	768,4	11,10 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,59 - 8,51 (m, 4H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 8H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,05 -

					1,96 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 0,97 - 0,92 (m, 2H), 0,61 - 0,55 (m, 2H)
81	**I-81**	AX	N	696,3	11,1 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 - 8,56 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,89 - 4,68 (m, 1H), 3,77 - 3,56 (m, 8H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 0,97 - 0,92 (m, 2H), 0,61 - 0,57 (m, 2H)
82	**I-82**	AX	L	695,3	11,1 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,90 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,5, 12,9 Гц, 1H), 4,91 - 4,72 (m, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 3,54 - 3,51 (m, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,90 - 0,84 (m, 2H), 0,62 - 0,57 (m, 2H)
83	**I-83**	AY	L	709,3	11,09 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,75 - 4,51 (m, 1H), 3,83 - 3,43 (m, 7H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,54 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,24 - 1,17 (m, 3H), 0,89 - 0,84 (m, 2H), 0,60 - 0,55 (m, 2H)
84	**I-84**	AZ	N	754,4	11,11 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 - 8,40 (m, 3H), 8,33 - 8,18 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,66

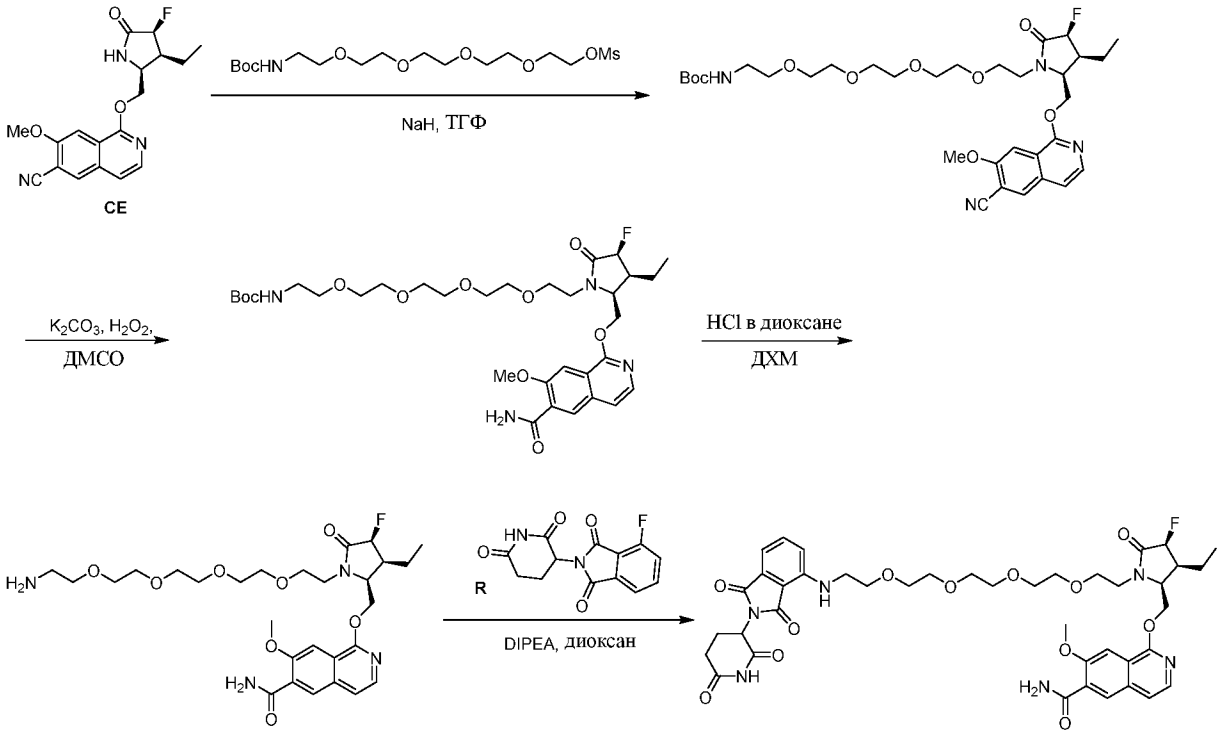
					- 4,45 (m, 2H), 3,74 - 3,41 (m, 11H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,23 - 1,12 (m, 3H), 1,01 - 0,89 (m, 2H), 0,58 (m, 2H)
85	**I-85**	AZ	L	753,4	11,09 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 9,03 (s,1H), 8,86 - 8,76 (m, 1H), 8,70 - 8,61 (m, 2H), 8,60 - 8,52 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,72 - 4,48 (m, 1H), 3,76 - 3,45 (m, 11H), 2,97 - 2,80 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,24 - 1,12 (m, 3H), 0,90 - 0,82 (m, 2H), 0,57 (m, 2H)
86	**I-86**	AT	L	795,1	11,1 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,85 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 3,80 - 3,46 (m, 10H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,61 - 0,53 (m, 2H)
87	**I-87**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	CE	749,1	11,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,99 - 4,82 (m, 1H), 4,54 (dd, *J* = 3,6, 11,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J* = 6,4, 11,2 Гц, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 8H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H)
88	**I-88**	BE	L	797,3	11,05 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Гц,

					1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,87 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,66 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 6,0Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,88 - 4,67 (m, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 14H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,75 (m, 2H), 0,90 - 0,80 (m, 2H), 0,61 - 0,51 (m, 2H)

Изменения температуры и времени для способа 7 were были следующими: Стадию 1 проводили в течение 0,5-3 часов; Стадию 2 проводили в течение 15-60 минут; Стадию 3 проводили при 110-115 °C в течение 14-136 часов, причем наиболее полно в течение 40-60 ч. [a]масса представляла собой $(M+Na)^+$. [b]Стадию 1 проводили при комнатной температуре в течение 12 ч. [c]Стадию 3 проводили при 90 °C в течение 12 ч. [d]Продукт стадии 1 очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 25:1) вместо препаративной ВЭЖХ.

[004890] **Дополнительные примеры с использованием синтетических способов, аналогичных способу 7:**

[004891] **Пример 89: 1-[[(2S,3S,4S)-1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид, I-89**



[004892] Стадия 1 - Трет-бутил(14-((2S,3S,4S)-2-(((6-циано-7-метоксиизохинолин-1-ил)окси)метил)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-1-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамат

[004893] К раствору 1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбонитрила (50 мг, 145,6 мкмоль, промежуточное соединение CD) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (11,7 мг, 291 мкмоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Затем добавляли 2-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбонил-амино)этокси]этокси]этокси]этокси]этил-метансульфонат (90,8 мг, 218 мкмоль, синтезированный на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения AK). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (2 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 15%-75%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25 мг, 25% выход) в виде

бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,10 - 4,92 (m, 2H), 4,85 (dd, *J* = 3,2, 12,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, *J* = 2,4, 12,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,68 - 3,50 (m, 18H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 2,65 - 2,42 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,11 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 663,2 $(M+H)^+$.

[004894] Стадия 2 - Трет-бутил(14-((2S,3S,4S)-2-(((6-карбамоил-7-метоксиизохинолин-1-ил)окси)метил)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-1-ил)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)карбамат

[004895] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[(2S,3S,4S)-2-[(6-циано-7-метокси-1-изохинолил)оксиметил]-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-1ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (20 мг, 30,2 мкмоль) в ДМСО (1 мл) добавляли K_2CO_3 (4,17 мг, 30,2 мкмоль) при комнатной температуре. Затем медленно добавляли H_2O_2 (6,84 мг, 60,4 мкмоль, 30% раствор). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (18 мг, 88% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 703,2 $(M+H)^+$.

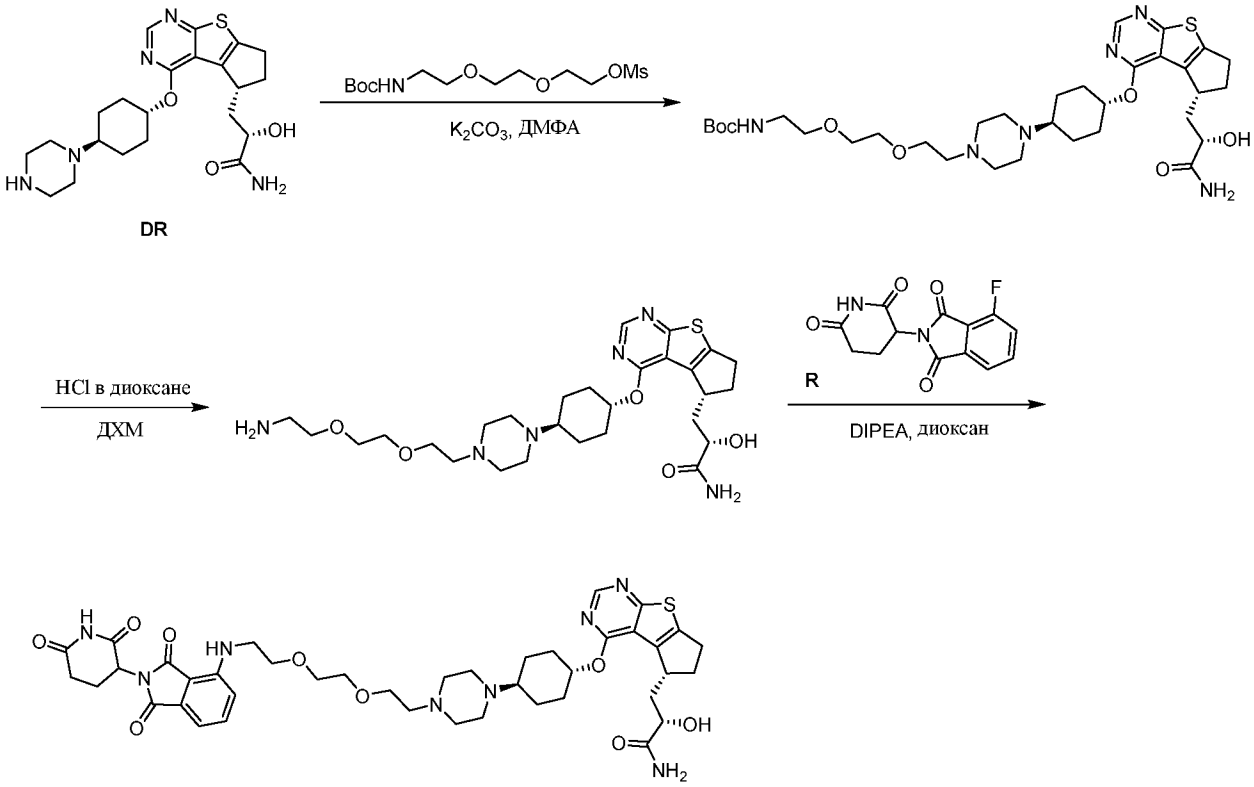
[004896] Стадия 3 -1-(((2S,3S,4S)-1-(14-амино-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6-карбоксамид

[004897] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[(2S,3S,4S)-2-[(6-карбамоил-7-метокси-1-изохинолил)оксиметил]-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]-этил]карбамат(18,0 мг, 26,44 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (16,3 мг, 99% выход, гидрохлоридная соль). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 603,2 $(M+H)^+$.

[004898] Стадия 4 - 1-[[(2S,3S,4S)-1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид

[004899] К раствору 1-[[(2S,3S,4S)-1-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамида (16,3 мг, 26,5 мкмоль, соль HCl) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (9,50 мг, 34,4 мкмоль, промежуточное соединение R) в диоксане (5 мл) добавляли DIPEA (34,2 мг, 46 мкл, 264 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 76 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)- ACN]; B%: 35%-65%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-89** (10,0 мг, 42% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 9,09 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,48 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,08 - 4,95 (m, 1H), 4,92 (dd, *J* = 6,0, 8,4 Гц, 1H), 4,81 (dd, *J* = 3,6, 12,4 Гц, 1H), 4,46 (dd, *J* = 3,2, 12,4 Гц, 1H), 4,30 -3,80(m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82 - 3,80 (m, 1H), 3,71 - 3,42 (m, 18H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 2,84 - 2,48 (m, 4H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,81 - 1,63 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 837,1 $(M+H)^+$.

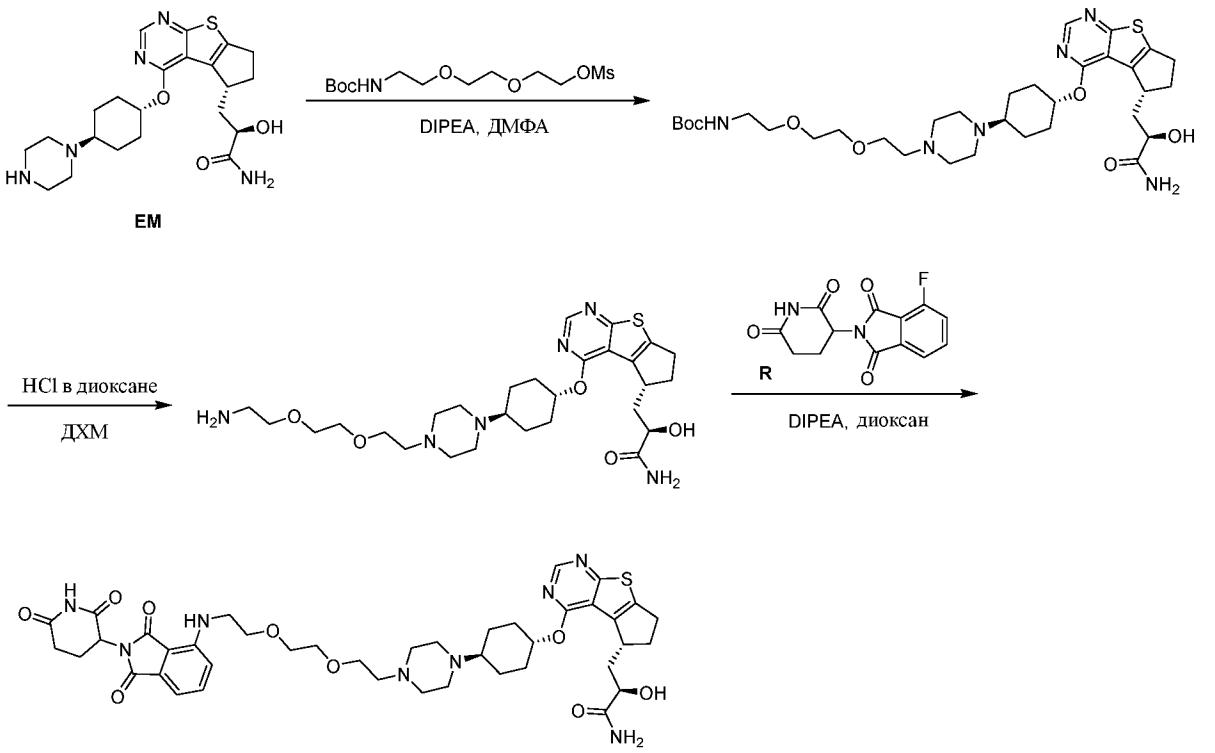
[004900] **Пример 90: (2S)-3-[(8R)-1-[4-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]пиперазин-1-ил]циклогексокси]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]-2-гидрокси-пропанамид, I-90**



[004901] К раствору (2*S*)-2-гидрокси-3-[(8*R*)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропанамида (80,0 мг, 160 мкмоль, соль HCl, промежуточное соединение DR) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (89,0 мг, 643 мкмоль) и 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (79,0 мг, 241 мкмоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения AI) и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 20 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH3•H2O), в результате чего получали трет-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[4-[[(8R)-8-[(2S)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат **I-90** (60,0 мг, 53% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета (ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 677,5 (M+H)$^+$). Стадии 2 и 3 следовали способу 7, где стадию 2 проводили при комнатной температуре в течение 1 ч и на стадии 3 использовали фторид, представляющий собой промежуточное соединение R, для сочетания при 115 °C в течение 20 ч. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,6, 8,4

Гц, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,91 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,64 -3,61 (m, 3H), 3,59 - 3,53 (m, 7H), 3,18 - 3,14 (s, 2H), 3,11 - 2,80 (m, 4H), 2,64 - 2,54 (m, 3H), 2,43 - 2,25 (m, 10H), 2,20 - 1,97 (m, 4H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 1,70 - 1,43 (m, 4H), 1,41 - 1,27 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 833,4 $(M+H)^+$.

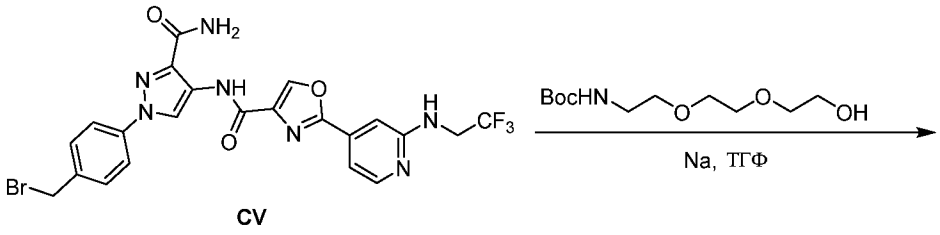
[004902] **Пример 91: (2R)-3-[(8R)-1-[4-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]пиперазин-1-ил]циклогексокси]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]-2-гидрокси-пропанамид, I-91**



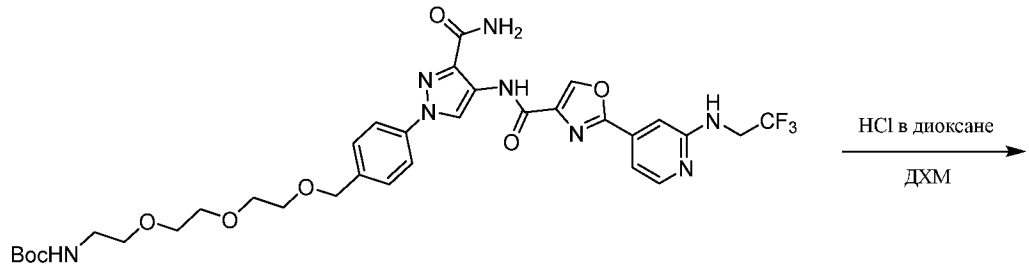
[004903] К смеси (2R)-2-гидрокси-3-[(8R)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропанамида (60,0 мг, 124 мкмоль, промежуточное соединение EM) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (68,8 мг, 497 мкмоль) и 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (81,5 мг, 248 мкмоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения AI).

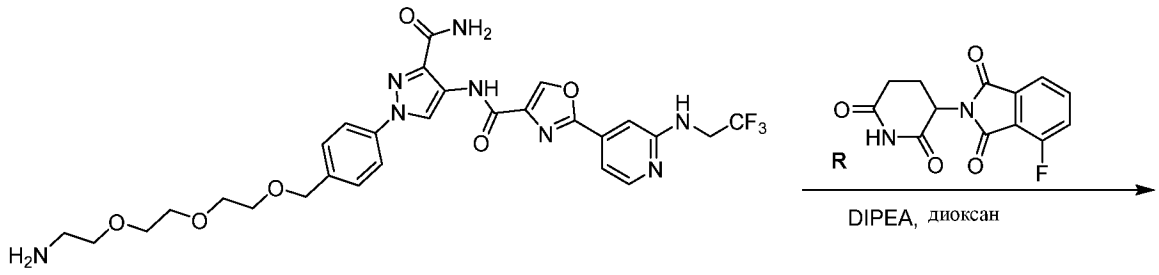
Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы (FA), в результате чего получали *трет*-бутил-N-[2-[2-[2-[4-[4-[[(8R)-8-[(2R)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этил]карбамат **I-91** (75,0 мг, 63% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 677,2 $(M+H)^+$. Стадии 2 и 3 следовали способу 7, где стадию 2 проводили при комнатной температуре в течение 30 мин и на стадии 3 использовали фторид, представляющий собой промежуточное соединение R, для сочетания при 115 °C в течение 12 ч. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,60 - 8,48 (m, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,61 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,19 - 5,11 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,86 - 3,84 (m, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 10H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 8H), 2,37 - 2,23 (m, 4H), 2,18 - 1,99 (m, 4H), 1,85 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,74 - 1,46 (m, 4H), 1,44 - 1,26 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 833,1 $(M+H)^+$.

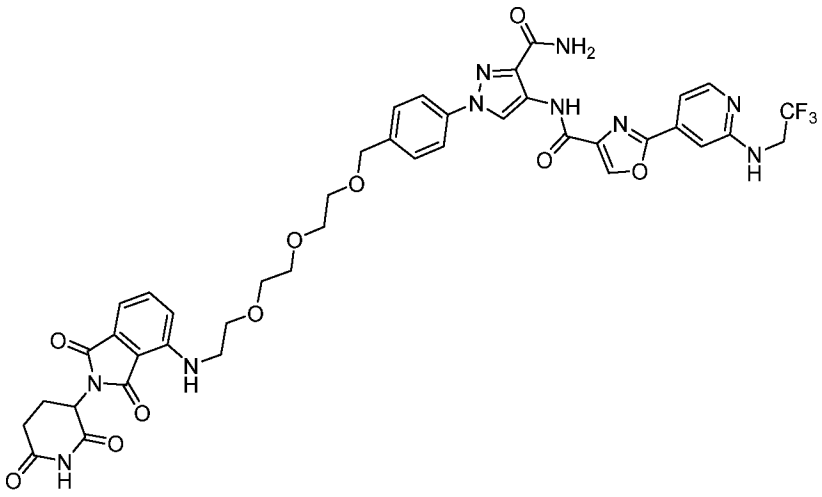
[004904] Пример 92: N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этоксиметил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-92



CV





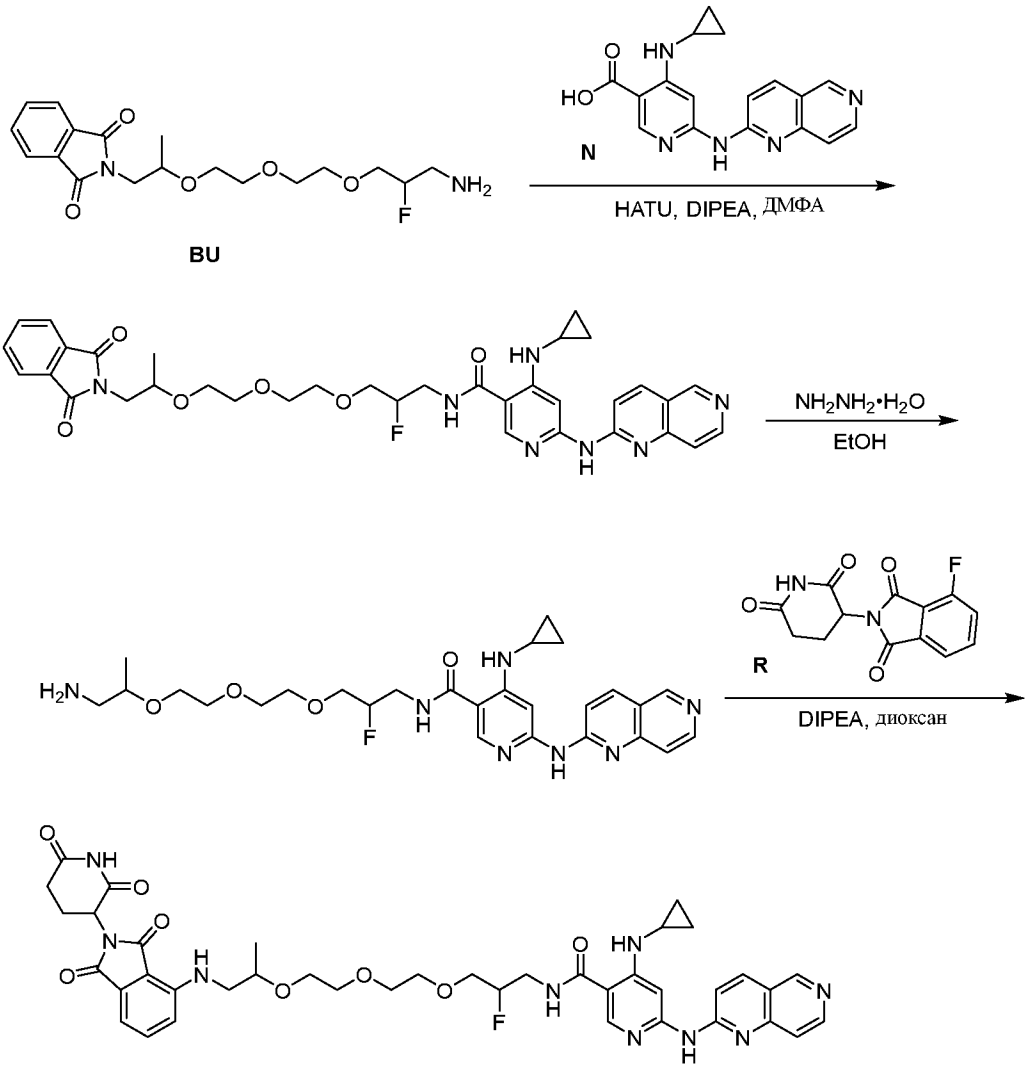


[004905] К раствору *трет*-бутил-N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (88,0 мг, 354 мкмоль, № CAS 139115-92-7) в ТГФ (10 мл) добавляли Металлический Na (20 мг, 886 мкмоль). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре

добавляли N-[1-[4-(бромметил)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (200 мг, 354 мкмоль, промежуточное соединение CV). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, в результате чего получали трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[4-[3-карбамоил-4-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-пиразол-1-ил]фенил]метокси]этокси]этокси]этил]карбамат (30,0 мг, 12% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 733,3 $(M+H)^+$.

[004906] Стадии 2 и 3 следовали способу 7, как описано выше, где снятие защиты проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Промежуточное соединение R использовали в качестве партнера фтора в реакции сочетания на последней стадии, причем реакцию проводили при 115 °C в течение 72 часов. Конечный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 40%-70%, 22 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-92** (5,03 мг, 14% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,10 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 - 7,88 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,81 - 7,66 (m, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,35 - 4,16 (m, 2H), 3,69 - 3,46 (m, 12H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 889,8 $(M+H)^+$.

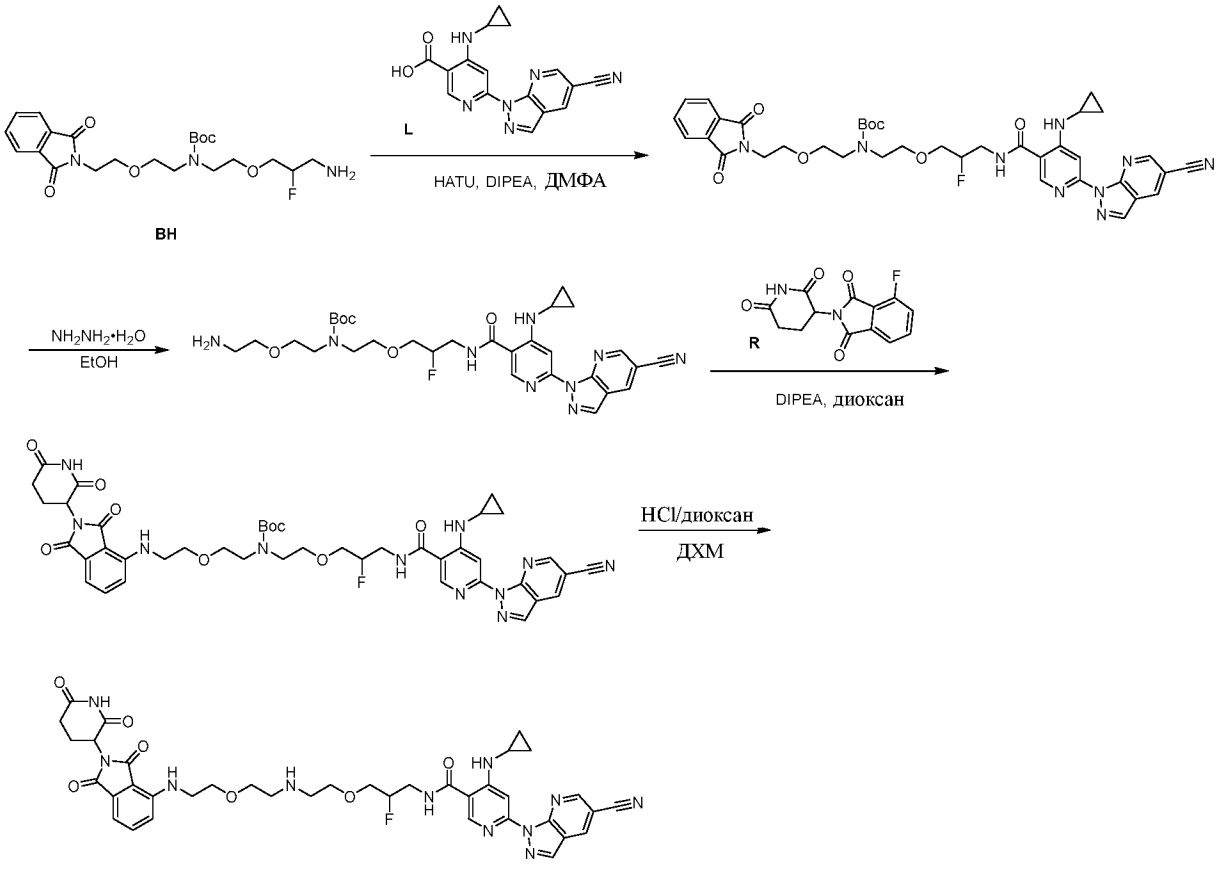
[004907] **Пример 93: 4-(Циклопропиламино)-N-[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-1-метил-этокси]этокси]этокси]-2-фторпропил]-6-(1,6-нафтиридин-2-иламино)пиридин-3-карбоксамид, I-93**



[004908] 4-(циклопропиламино)-*N*-[3-[2-[2-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1-метил-этокси]-этокси]этокси]-2-фторпропил]-6-(1,6-нафтиридин-2-иламино)пиридин-3-карбоксамид синтезировали на стадии 1 способа 7, выполняя реакцию сочетания амина BU с кислотой, представляющей собой промежуточное соединение N. С этого соединения затем снимали защиту на стадии 2 с использованием гидрата гидразина, растворенного в EtOH и перемешиванили при 80 °C в течение 14 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-93** (120 мг, 65% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. (ЖХ-МС $(ИЭР)^+$ *m/z* 542,3. $(M+H)^+$). Стадия 3 следовала способу 7, причем использовали фторид, представляющий собой промежуточное

соединение R. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (ушир. s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 - 8,51 (m, 4H), 8,31 - 8,24 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,65 (m, 1H), 3,72 - 3,20 (m, 15H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,62 - 0,56 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ m/z 798,3. (M+H)$^+$.

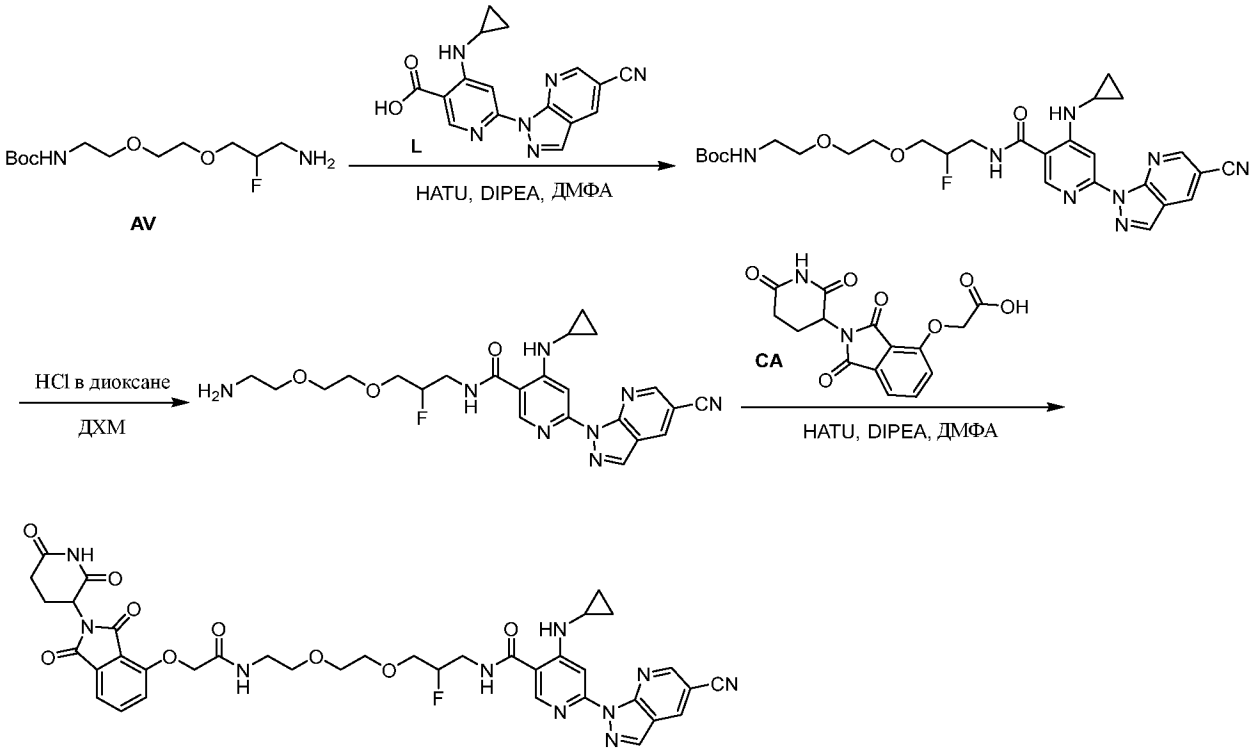
[004909] **Пример 94: 6-(5-Циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-(3-(2-((2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этил)амино)этокси)-2-фторпропил)никотинамид, I-94**



[004910] Трет-бутил-(2-(3-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотин амидо)-2-фторпропокси)этил)(2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)этил)карбамат синтезировали с использованием стадии 1 способа 7 путем выполнения реакции сочетания амина, представляющего собой промежуточное соединение BH, с кислотой, представляющей собой промежуточное соединение L. Для стадии 2, с

амина снимали защиту посредством $N_2H_4 \cdot H_2O$ (54,8 мг, 1,07 ммоль) в EtOH (4 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ДХМ: MeOH = 4/1), в результате чего получали трет-бутил-(2-(2-аминоэтокси)этил)(2-(3-(6-(5-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)-2-фторпропокси)этил)карбамат (45,0 мг, 92,2% выход) в виде бесцветного масла (ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ m/z 626,2. $(M+H)^+$). На стадии 3 проводили реакцию сочетания с промежуточным соединением R в качестве фторида согласно условиям, описанным для способа 7. С конечного соединения снимали защиту путем растворения *трет*-бутил-(2-(3-(6-(5-циано-1*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамидо)-2-фторпропокси)этил)(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этил)карбамата (39 мг, 44,2 мг) в ДХМ (2 мл) и добавления HCl в диоксане (4 М, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли MeCN (2 мл) и подщелачивали с помощью твердого $NaHCO_3$ до тех пор, пока pH не становился равен 7. После фильтрации смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-94** (2,06 мг, 3,7% выход, соль FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,1 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,01 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,83 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,11(d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01(d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,61(d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,09 - 5,00 (m, 1H), 4,88 - 4,70 (m, 1H), 3,70 - 3,50 (m, 5H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,80 - 2,63 (m, 9H), 2,37 - 2,30 (m, 4H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 0,85 (dd, *J* = 6,8, 11,6 Гц, 2H), 0,55 (dd, *J* = 6,8, 11,6 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР)$^+$ *m/z* 804,2. $(M+Na)^+$.

[004911] Пример 95 (Способ 8): 6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-[3-[2-[2-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]этокси]этокси]-2-фторпропил]пиридин-3-карбоксамид, I-95



[004912] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фторпропокси]этокси]этил]карбамат

[004913] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-(3-амино-2-фторпропокси)этокси]этил]карбамата (100 мг, 356 мкмоль, промежуточное соединение AV) и 6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (171 мг, 535 мкмоль, промежуточное соединение L) в ДМФА (3,00 мл) добавляли HATU (162 мг, 428 мкмоль) и DIPEA (138 мг, 1,07 ммоль, 186 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 38% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 583,3 $(M+H)^+$.

[004914] Стадия 2 - N-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2-фторпропил]-6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксамид

[004915] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-

фторпропокси]этокси]этил]карбамата (80,0 мг, 137 мкмоль) в ДХМ (4,00 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2,00 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 98% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 483,2 $(M+H)^+$.

[004916] Стадия 3 - 6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-[3-[2-[2-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]этокси]этокси]-2-фторпропил]пиридин-3-карбоксамид

[004917] К раствору N-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2-фторпропил]-6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоксамида (50,0 мг, 96,3 мкмоль, HCl) и 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиуксусной кислоты (32,0 мг, 96,3 мкмоль, промежуточное соединение CA) в ДМФА (2,00 мл) добавляли HATU (43,9 мг, 115 мкмоль) и DIPEA (62,2 мг, 481 мкмоль, 83,9 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 15 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-95** (35,36 мг, 43% выход, FA) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,1 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,91 - 8,81 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,13 - 5,09 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,88 - 4,71(m, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 12H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 797,4 $(M+H)^+$.

[004918] **Таблица 6: Соединения, синтезированные согласно способу 8 с сочетанием различных аминов и кислот на стадии 1, с последующим сочетанием с кислотой, представляющей собой промежуточное соединение CA, на стадии 3.**

Пример №	I-№	Промежуточный амин	Промежуточная кислота	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ

96	**I-96**	AI	N	842,4	12,08 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,70 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,02 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,88 - 4,73 (m, 3H), 3,75 - 3,60 (m, 6H), 3,53 - 3,44 (m, 6H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,73 - 0,69
97	**I-97**	AK	N	930,5	11,14 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 3H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,6, 8,4 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,87 - 4,65 (m, 3H), 3,73 - 3,51 (m, 12H), 3,50 - 3,40 (m, 10H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,04 - 0,89 (m, 2H), 0,69 - 0,52 (m, 2H)
98	**I-98**	BA	N	886,1	13,12 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,6 Гц, 1H), 4,90 - 4,73 (m, 3H), 3,74 - 3,56 (m, 12H), 3,48 - 3,44 (m, 4H), 3,38 - 3,08 (m, 2H), 3,04 - 2,80 (m, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,98 - 0,90 (m, 2H), 0,74 - 0,66 (m, 2H)

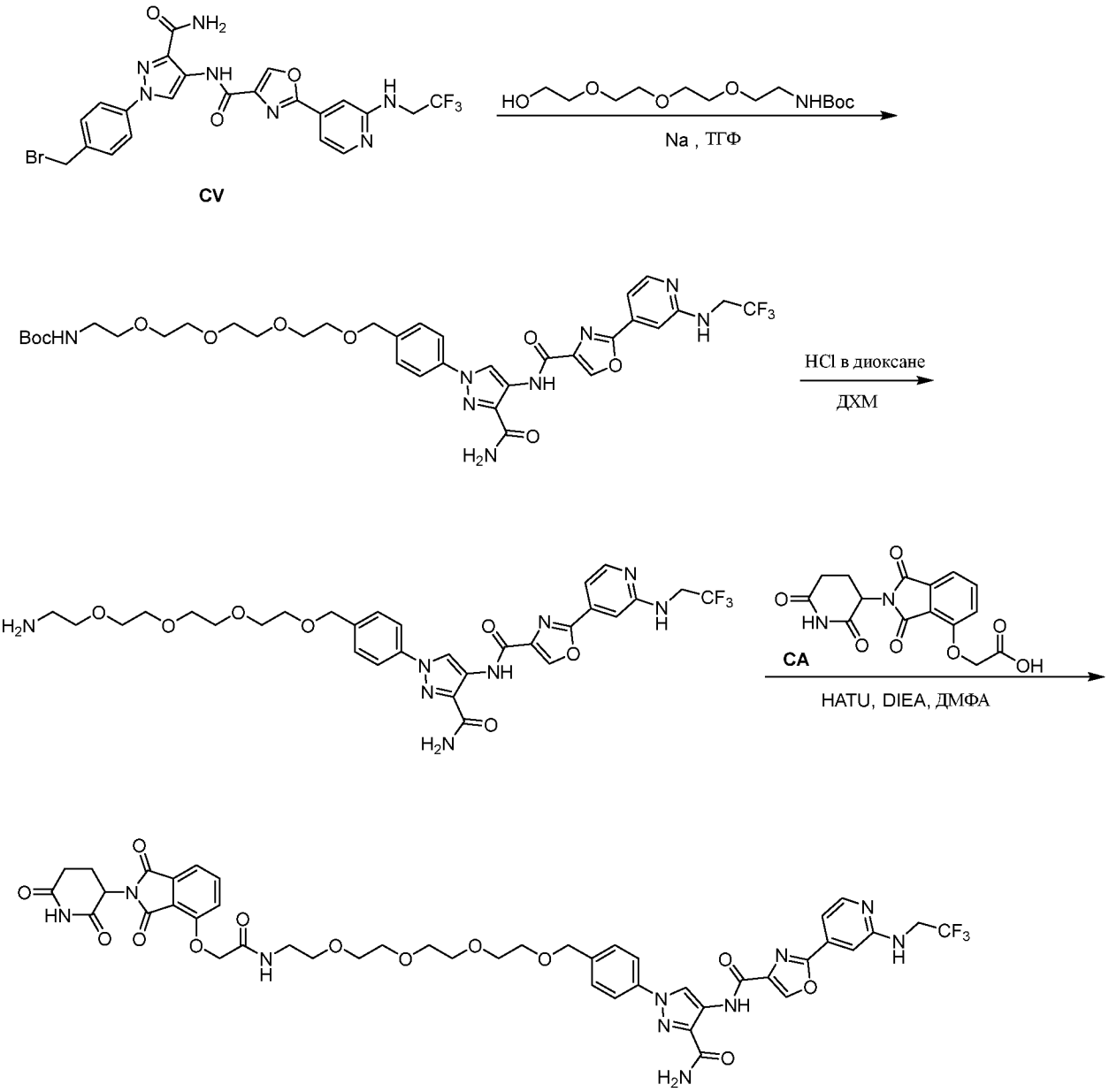
99	**I-99**	AV	N	798,3	11,15 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,66 (m, 3H), 3,71 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 10H), 2,94 - 2,88 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,57- 2,53 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 0,63 - 0,55 (s, 2H)
100	**I-100**	BV	N	826,5	11,13 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 3H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 8H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 4H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,63 - 0,55 (m, 2H)
101	**I-101**	AU	L	825,4	11,18 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,85 - 8,80 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,60 - 8,59 (m, 1H), 8,01 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 - 4,42 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 6H), 3,46 - 3,43 (m, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,54 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,60 - 0,55 (m, 2H)

102	**I-102**	BG	L	795,4	11,13 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,88 - 8,82 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,69 (m, 3H), 3,69 - 3,41 (m, 4H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 3H), 2,34 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,33 - 1,30 (m, 2H), 0,87 - 0,80 (m, 2H), 0,58 - 0,56 (m, 2H)
103	**I-103**	трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]-этокси]этокси]-этил]карбамат (№ CAS 01187-40-0)	CE	895,4	11,12 (ушир. s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,99 - 4,82 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,54 (dd, *J* = 3,2, 11,2 Гц, 1H), 4,26 (dd, *J* = 6,4, 11,2 Гц, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 - 3,43 (m, 18H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H)
104	**I-104**	CG	CN	998,1	11,11 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,04 - 7,89 (m, 3H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 2H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m, 2H), 3,14 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,89 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,61 - 1,37 (m, 4H), 1,31 - 1,21 (m, 14H)

Изменения во времени реакции для способа 8 были следующими: Стадию 1 проводили в интервале 0,5-16 ч, стадию 2 в интервале 0,5-3 ч, стадию 3 в интервале 0,5-12 ч.

[004919] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза, аналогичных способу 8:**

[004920] **Пример 105: N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этоксиметил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-105**

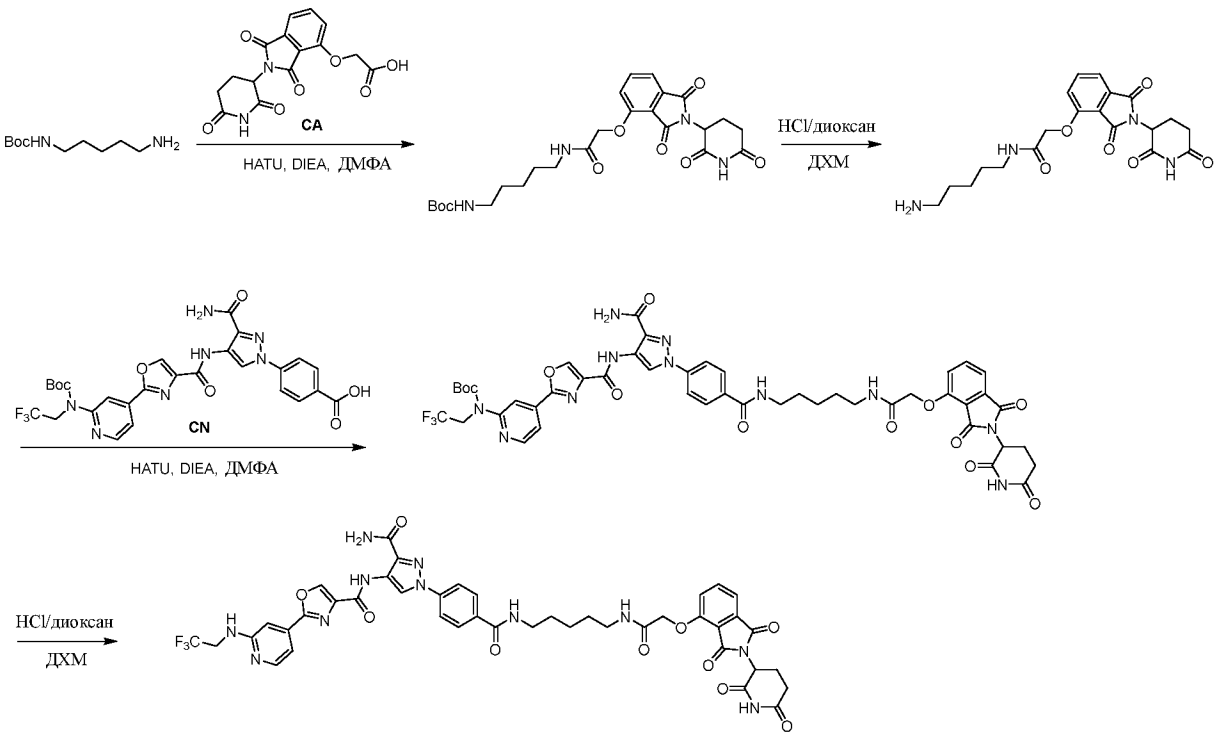


[004921] К смеси *трет*-бутил-N-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (31,0 мг, 106 мкмоль, синтезированного на

стадиях 1-3 получения промежуточного соединения AO) в ТГФ (15 мл) добавляли металлический Na (6,00 мг, 267 мкмоль) и N-[1-[4-(бромметил)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (60,0 мг, 106 мкмоль, промежуточное соединение CV). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[[4-[3-карбамоил-4-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-пиразол-1-ил]фенил]метокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (15,0 мг, 18% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 799,4 $(M+Na)^+$.

[004922] Стадии 2 и 3 следовали способу 8, как описано выше, где снятие защиты проводили при комнатной температуре в течение 30 мин. Промежуточное соединение CA использовали в качестве кислотного партнера в реакции сочетания на последней стадии, причем реакцию проводили при комнатной температуре в течение 18 ч. Конечный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-105** (1,20 мг, 6% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,11 - 7,86 (m, 4H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,61 - 3,38 (m, 16H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 2H), 2,06 - 2,03 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1013,3 $(M+Na)^+$.

[004923] **Пример 106 (Способ 9): N-[3-карбамоил-1-[4-[5-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-106**



[004924] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]пентил]карбамат

[004925] К смеси трет-бутил-N-(5-аминопентил)карбамата (1,50 г, 7,41 ммоль, CAS # 51644-96-3) и DIPEA (3,83 г, 29,6 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиуксусную кислоту (2,46 г, 7,41 ммоль, промежуточное соединение CA) и HATU (3,38 г, 8,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,10 г, 54% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 417,0 $(M+H-100)^+$.

[004926] Стадия 2 - N-(5-аминопентил)-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]окси-ацетамид

[004927] К смеси трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]пентил]карбамата (500 мг, 967 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали

под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 417,1 $(M+H)^+$.

[004928] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[5-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[004929] К смеси N-(5-аминопентил)-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]окси-ацетамида (250 мг, 552 мкмоль, HCl) и DIPEA (356 мг, 2,76 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойную кислоту (339 мг, 552 мкмоль, промежуточное соединение CN) и HATU (251 мг, 662 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 80% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1014,3 $(M+H)^+$.

[004930] Стадия 4 - N-[3-карбамоил-1-[4-[5-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[004931] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[5-[[2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]оксиацетил]амино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (400 мг, 394 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-106** (79,4 мг, 20% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,56 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,04 - 7,94 (m, 3H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H),

7,28 (s, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,66- 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 4H), 1,40 - 1,29 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 914,3 $(M+H)^+$.

[004932] **Таблица 7: Соединения, синтезированные согласно способу 9 с сочетанием различных аминов и кислот на стадии 1, с последующим сочетанием с кислотой, представляющей собой промежуточное соединение CN, на стадии 3**

Пример-№	I-№	Стадия 1 Промежуточный амин	Стадия 1 Промежуточная кислота	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ
107	**I-107**	CI	CH	1161,2	11,01 (s, 1H), 9,07 - 8,99 (m, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,74 - 8,56 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 2H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,72 -7,64 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 3H), 4,31 - 4,17 (m, 3H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,71 - 3,53 (m, 18H), 2,43 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 9H)
108	**I-108**	трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этокси]-этил]карбамат (№ CAS 101187-40-0)	CA	1026,3[a]	11,12 (ушир. s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 3H), 8,06 - 7,97 (m, 3H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,19 - 5,05 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,35 - 4,17 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 12H), 3,48 - 3,45 (m, 4H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H)

109	**I-109**	трет-бутил-N-(8-аминооктил)-карбамат (№ CAS 88829-82-7)	CA	956,4	11,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,55 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,93 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,60 - 1,38 (m, 4H), 1,29 (s, 8H)
110	**I-110**	трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтокси)-этил]карбамат (№ CAS 127828-22-2)	CA	915,9	11,12 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 8,05 - 7,98 (m, 3H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 5,15 - 5,12 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,44 (m, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H)
111	**I-111**	трет-бутил-N-(4-аминобутил)-карбамат (№ CAS 68076-36-8)	CA	900,3	11,12 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 8,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 3H), 8,02 (m, 3H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,53 (m, 4H)
112	**I-112**	трет-бутил-N-(3-аминопропил)-карбамат (№ CAS	CA	886,5	11,12 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2 Гц, 2H), 8,59 (t, *J* = 6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 3H), 8,07 - 7,98 (m, 3H), 7,83 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70

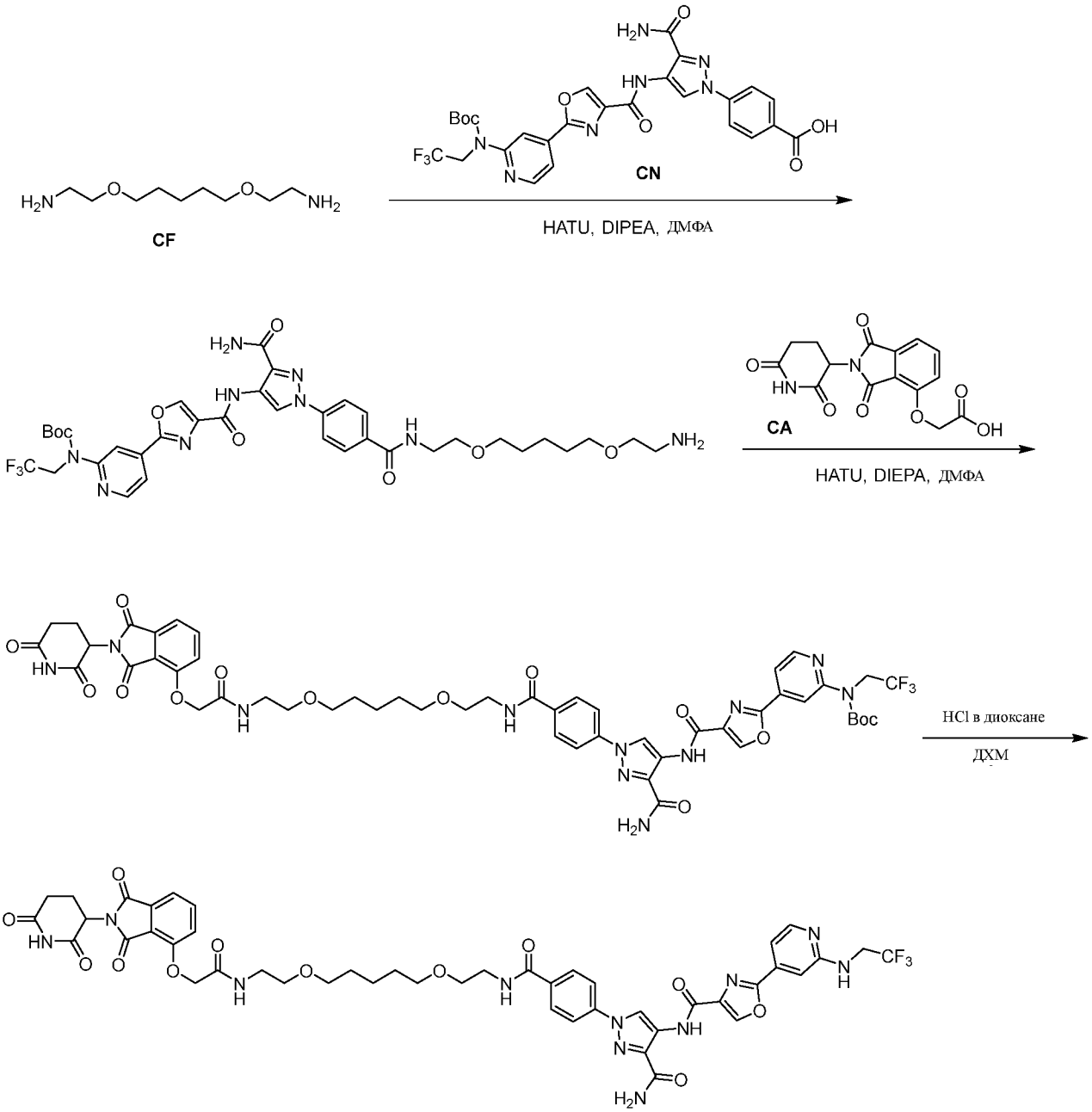
		75178-96-0)			(t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 2H)
113	**I-113**	DH	CH	1071,3	11,03 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 3H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,78 (ушир. s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,62 - 3,40 (m, 16H), 2,56 - 2,54 (m, 3H)
114	**I-114**	DH	DI	1115,8	11,03 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 8,65 (br t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (br t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (ушир. s, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 3H), 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,78 (ушир. s, 1H), 7,71 (br t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (br d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,62 - 3,41 (m, 20H), 2,54 - 2,53 (s, 3H)
115	**I-115**	CI	DM	1117,4	11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,64 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 2H), 8,05 - 8,01 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 3H), 4,31 - 4,23 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 10H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,11 - 2,02

					(m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 0,96 - 0,91 (m, 9H)

Изменения во времени реакции для способа 9 были следующими: Стадию 1 проводили в интервале 0,5-12 ч, стадию 3 в интервале 0,5-12 ч, и стадию 4 в интервале 0,5-12 часов. [a]масса измеряется как $(M+Na)^+$.

[004933] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза, аналогичных способу 9:**

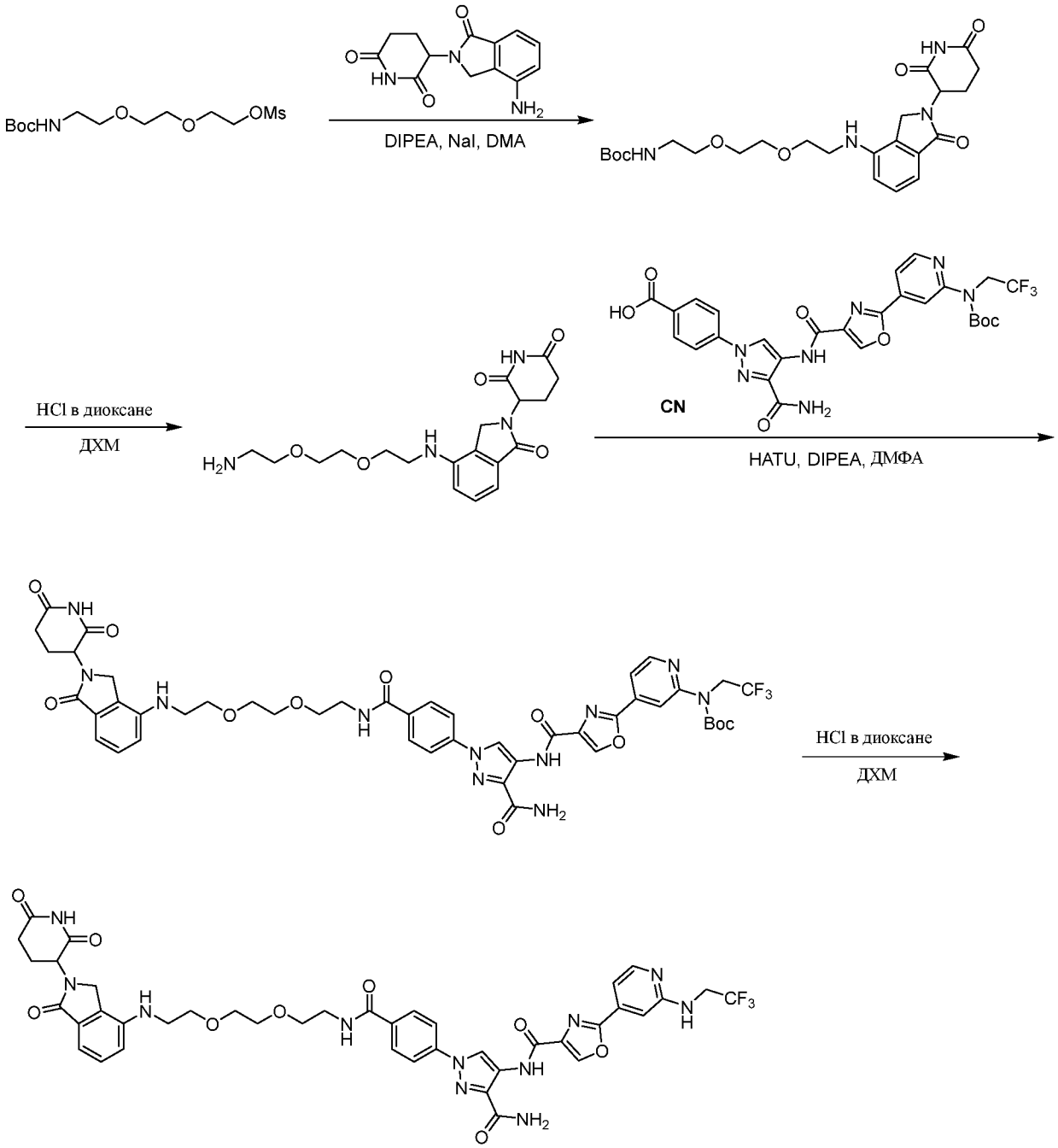
[004934] **Пример 116: N-(3-карбамоил-1-(4-((2-((5-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси) ацетамидо)этокси)пентил)окси)этил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид, I-116**



[004935] N-(3-карбамоил-1-(4-((2-((5-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)ацетамидо)этокси)пентил)окси)этил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид **I-116** синтезировали согласно способу 9, выполняя реакцию сочетания амина, представляющего собой промежуточное соединение CF, с кислотой, представляющей собой промежуточное соединение CN, на стадии 1. Стадия 2 не была выполнена, поскольку у амина не было группы BOC для снятия защиты. На стадии 3 промежуточное соединение CA использовали

в качестве кислоты для сочетания. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,12 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,97 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,40 - 3,28 (m, 12H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,44 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,35 - 1,27 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1002,4 (M+H)$^+$.

[004936] Пример 117: N-(3-карбамоил-1-(4-((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид, I-117

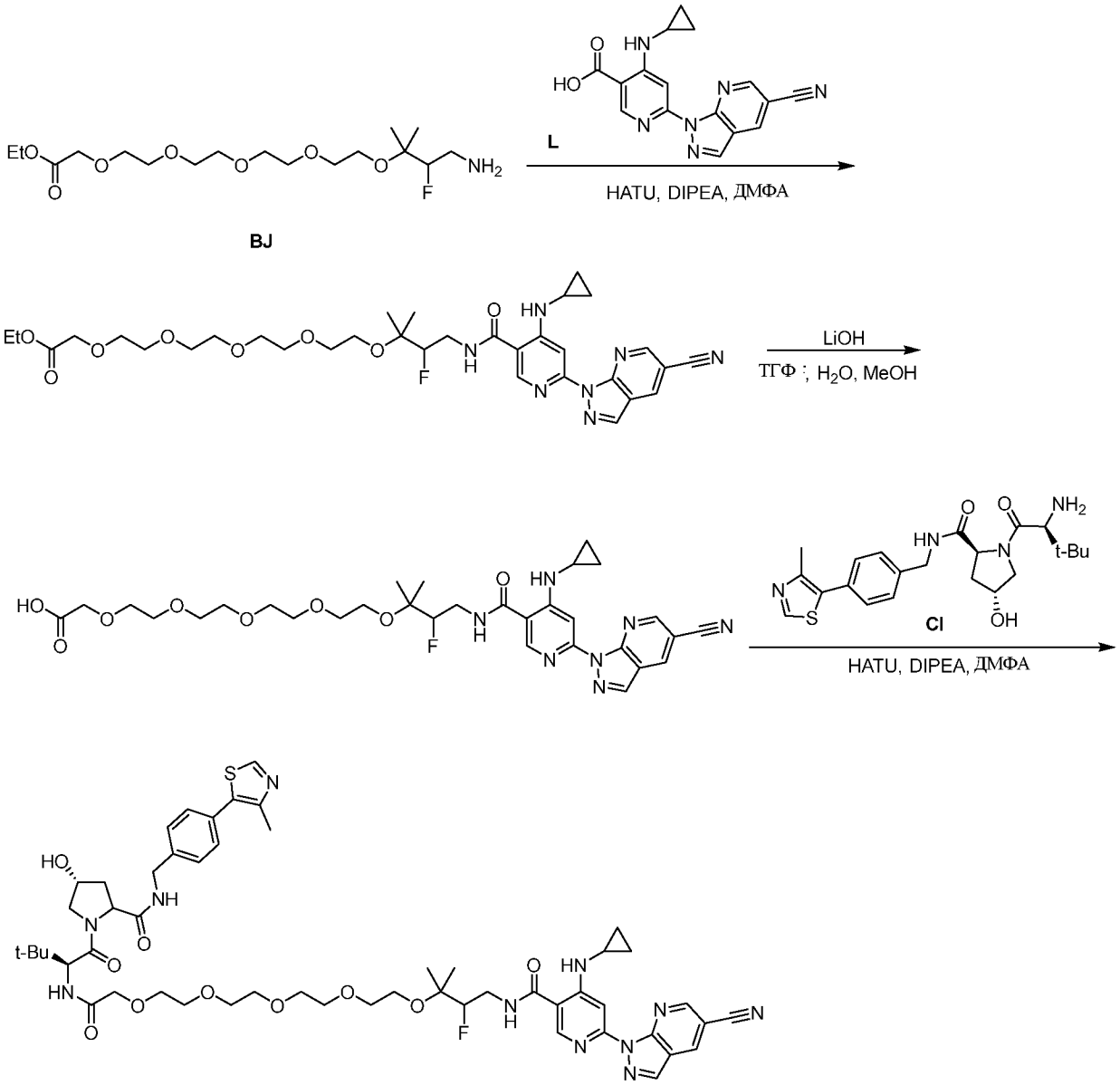


[004937] Трет-бутил-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси) этил)карбамат синтезировали на стадии 1 следующим образом: К смеси 3-(4-амино-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,10 г, 385 мкмоль, № CAS 191732-72-6) в DMA (2 мл) добавляли 2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (151 мг, 462 мкмоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения AI), NaI (17,3 мг, 115

мкмоль) и DIPEA (149 мг, 1,16 ммоль, 201 мкл). Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-117** (0,18 г, 50% чистота, 47% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета (ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 513,1 $(M+Na)^+$).

[004938] Стадии 2-4 следовали способу 9, причем промежуточное соединение CN использовали в качестве кислоты на стадии 3, которая участвовала в реакции сочетания с амином при комнатной температуре в течение 12 часов. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 - 10,90 (m, 2H), 9,04 (s, 2H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 3H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 4H), 3,77 - 3,52 (m, 8H), 3,49 - 3,41 (m, 4H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,05 - 2,03 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 888,1 $(M+H)^+$.

[004939] **Пример 118 (Способ 10): [2-[2-[[(1S)-1-[(4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-метил-бутил]пиридин-3-карбоксамид, I-118**



[004940] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[004941] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-(3-амино-2-фтор-1,1-диметилпропокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (200 мг, 521 мкмоль, промежуточное соединение BJ) и DIPEA (337 мг, 2,61 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновую кислоту (271 мг, 625 мкмоль, промежуточное соединение L в форме соли ТФУ) и HATU (257

мг, 678 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 22% выход) в виде масла красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 686,6 $(M+H)^+$.

[004942] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[004943] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (70,0 мг, 102 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (1 мл) добавляли раствор LiOH (4,89 мг, 204 мкмоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (1 н.) до тех пор, пока pH не становился равен 5-6, затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 мг, 29% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 658,1 $(M+H)^+$.

[004944] Стадия 3 - 6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-[2-фтор-3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-метил-бутил]пиридин-3-карбоксамид

[004945] К смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (21,3 мг, 45,6 мкмоль, промежуточное соединение CI, в форме соли HCl) и DIPEA (29,4 мг, 228 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбонил]амино]-2-фтор-1,1-диметилпропокси]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (30,0 мг, 45,6 мкмоль) и HATU (20,8 мг, 54,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали

под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-118** (10,9 мг, 21% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,72 - 8,58 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 5H), 4,57 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,66 - 3,50 (m, 20H), 2,59 (s, 1H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 0,89 - 0,84 (m, 2H), 0,58 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1070,1 $(M+H)^+$.

[004946] **Таблица 8: Соединения, синтезированные согласно способу 10 с сочетанием различных кислот и аминов на стадии 1, с последующим сочетанием с амином на стадии 3.**

Пример-№	I-№	Стадия 1 Промежуточный амин	Стадия 1 Промежуточная кислота	Стадия 3 Промежуточный амин	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
119	**I-119**	BW	N	CI	1087,6	10,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,63 - 8,52 (m, 5H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 5H), 4,84 - 4,68 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 24H), 2,62 (s, 2H), 2,46 - 2,45 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,93 (s, 2H), 0,59 (s, 2H)
120	**I-120**	BX	N	CI	955,5	10,4 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 - 8,52 (m, 3H), 8,47 (s,

						1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 4H), 4,85 - 4,65 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,73 - 3,52 (m, 15H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 11H), 0,59 (s, 2H)
121	**I-121**	BL	L	CI	1056,6	9,06 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 - 8,80 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 5H), 5,20 - 5,15 (m, 1H), 4,70 - 4,61 (m, 1H), 4,56 - 4,5 (m, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 3H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,72 - 3,48 (m, 16H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,27 - 1,22 (m, 1H), 1,19 - 1,14 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,88 - 0,84 (m, 2H), 0,59 - 0,54 (m, 2H)

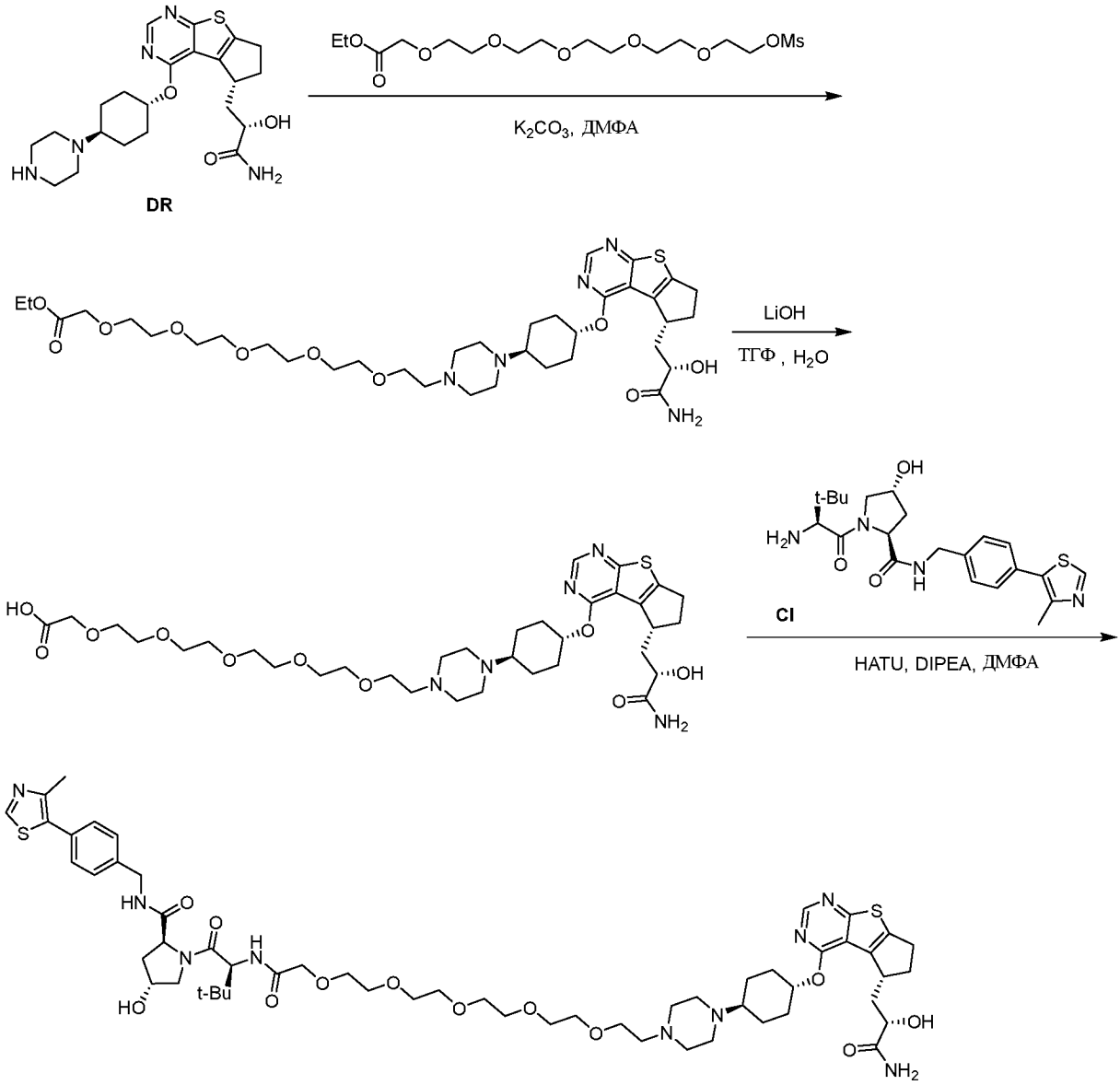
122[a]	**I-122**	BM	L	CI	968,1	9,05 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,65 - 8,53 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 5,19 (s, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 4,29- 4,22 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,63 -3,60 (m, 10H), 2,59 - 2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,90 (m, 1H), 1,17 - 1,11 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,56 (s, 2H)
123	**I-123**	CI	DT	DR	1150,6	8,98 (s, 1H), 8,60 (br t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 5H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 5,48 - 5,42 (m, 1H), 5,21 - 5,11 (m, 2H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 4,37 - 4,34 (m, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 16H), 3,49 (s, 7H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42 - 2,38 (m, 3H), 2,37 - 2,02 (m, 4H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,71 - 1,35 (m, 6H), 0,94 (s,

						9H)

Изменения во времени реакции для способа 10 были следующими: Стадию 1 проводили в интервале 0,5-12 ч, стадию 2 в интервале 0,5-3,5 ч и стадию 3 в интервале 0,5-3 часа. [a]Продукт выделяли в форме соли FA.

[004947] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза, аналогичных способу 10:**

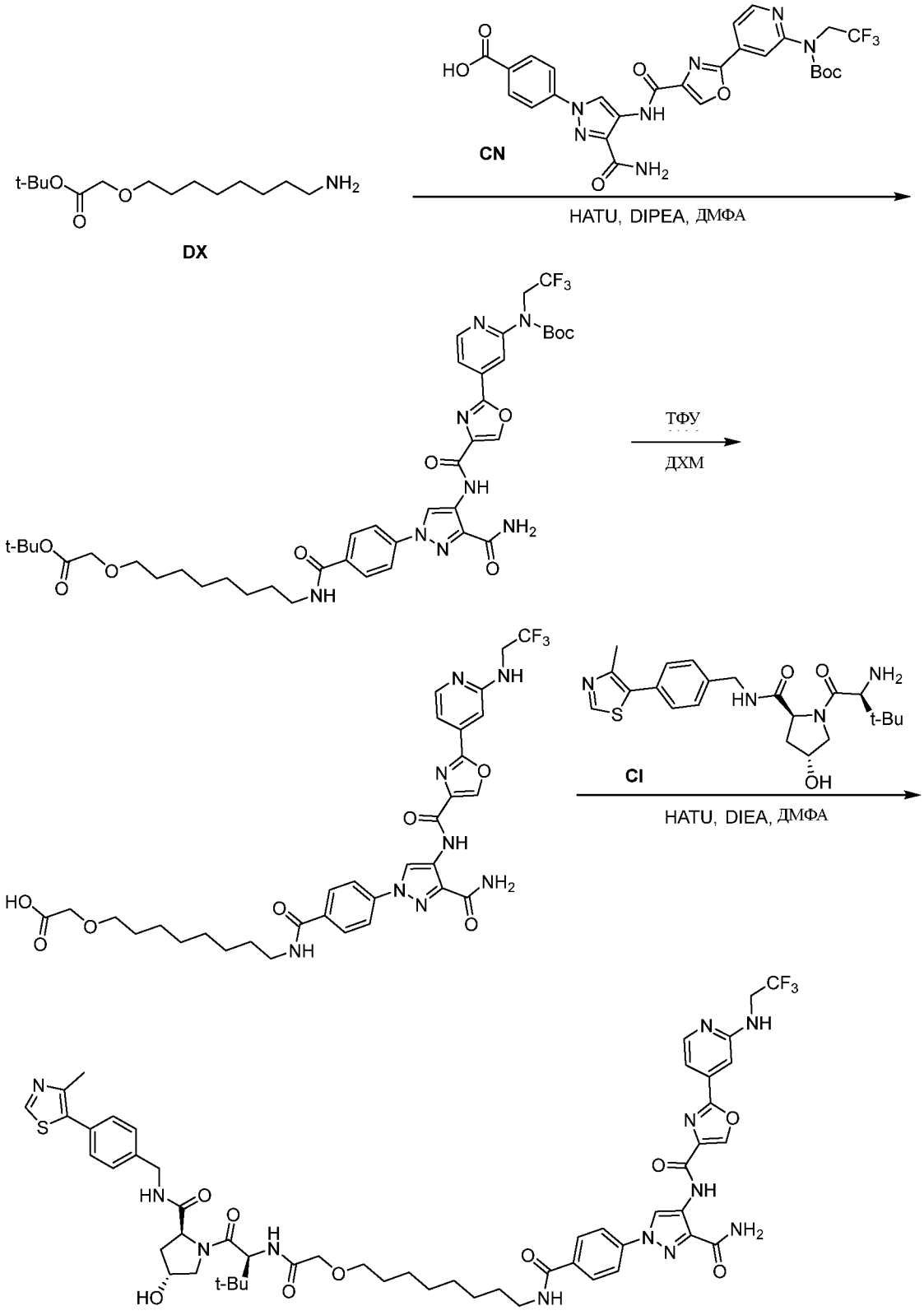
[004948] **Пример 124: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[[(8R)-8-[(2S)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид, I-124**



[004949] Этил-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[[(8R)-8-[(2S)-3-амино-2-гидрокси-3-оксо-пропил]-7,8-дигидро-6-Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-с]пиримидин-1-ил]окси]циклогексил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат синтезировали следующим образом: к раствору (2S)-2-гидрокси-3-[(8*R*)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[4,5]тиено[1,2-с]пиримидин-8-ил]пропанамида (90,0 мг, 187 мкмоль, промежуточное соединение DR) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (129 мг, 933 мкмоль) и этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (113 мг, 280 мкмоль, синтезированный на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения BW).

Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 25 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 92% выход) в виде твердого вещества желтого цвета (ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 752,4 (M+H)$^+$). Конечный продукт затем синтезировано на стадиях 2-3 способа 10, причем стадию 2 проводили в течение 15 ч при комнатной температуре и стадию 3 проводили в течение 3 ч при комнатной температуре с использованием кислоты, представляюшей собой промежуточное соединение CI. Характеристики конечного продукта **I-124**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*$_6$) δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,18 - 5,12 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,25 (dd, *J* = 5,6, 15,8 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 2H), 3,68 - 3,48 (m, 20H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 12H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 3H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 0,94 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1136,1 (M+H)$^+$.

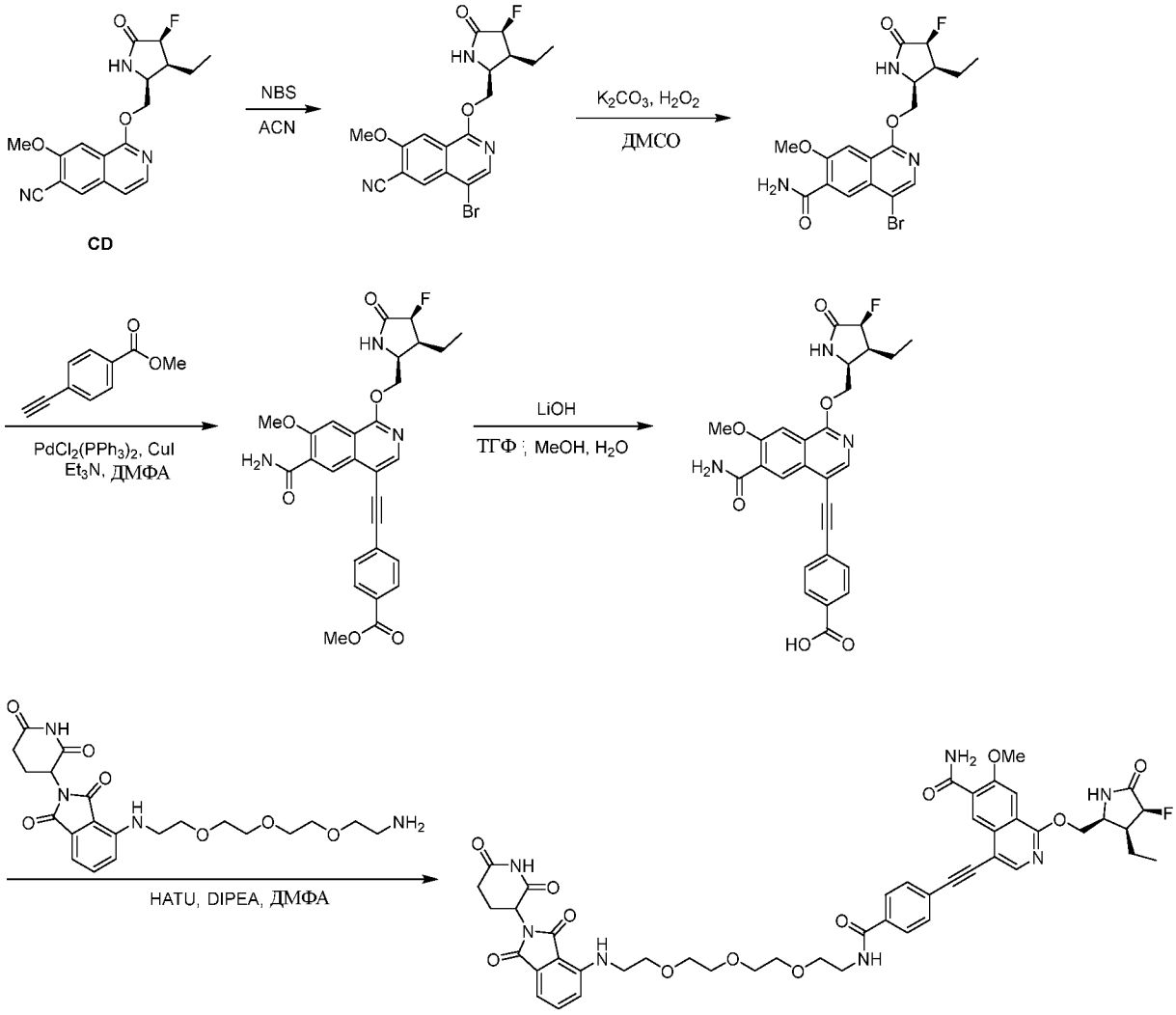
[004950] **Пример 125: N-[3-карбамоил-1-[4-[8-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]октилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-125**



[004951] Трет-бутил-2-[8-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-

трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоил]амино]октокси]ацетат синтезировали согласно способу 10, стадия 1, причем амин, представляющий собой промежуточное соединение DX, и кислота, представляющая собой промежуточное соединение CN, подвергали реакции сочетания при комнатной температуре в течение 2 часов. На стадии 2, группы Boc удаляли следующим образом: к раствору трет-бутил-2-[8-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензоил]амино]октокси]ацетата (120 мг, 134 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (760 мг, 6,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 100% выход, соль ТФУ) в виде масла светло-желтого цвета (ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 701,4 (M+H)$^+$). Третья стадия следовала способу 10, причем амин, представляющий собой промежуточное соединение CI, подвергали реакции сочетания с кислотой при комнатной температуре в течение 3 часов. Характеристики конечного продукта **I-125**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,54 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 3H), 4,29 - 4,19 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,71 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 4H), 1,36 - 1,23 (m, 8H), 0,93 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1113,5 (M+H)$^+$.

[004952] Пример 126: 4-[2-[4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]этинил]-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид, I-126



[004953] Стадия 1 - 4-бром-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изо хинолин-6-карбонитрил

[004954] К раствору 1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7- метокси-изохинолин-6-карбонитрила (200 мг, 582 мкмоль, промежуточное соединение CD) в ACN (7,00 мл) добавляли NBS (228 мг, 1,28 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 52% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,99 - 4,79 (m, 1H), 4,71 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,70 - 2,47 (m, 1H), 1,86 - 1,66 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[004955] Стадия 2 - 4-Бром-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси- изохинолин-6-карбоксамид

[004956] К раствору 4-бром-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбонитрила (300 мг, 710 мкмоль) в ДМСО (3,00 мл) добавляли K_2CO_3 (39,2 мг, 284 мкмоль) и H_2O_2 (241 мг, 2,13 ммоль, 30% раствор). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 80% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,00 - 4,82 (m, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[004957] Стадия 3 - Метил-4-[2-[6-карбамоил-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7 -метокси-4-изохинолил]этинил]бензоат

[004958] 4-бром-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид (100 мг, 227 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15,9 мг, 22,7 мкмоль) и CuI (8,65 мг, 45,4 мкмоль) помещали в пробирку для обрабоки микроволновым излучением. Затем в указанную выше пробирку добавляли метил-4-этинилбензоат (72,7 мг, 454 мкмоль, № CAS 10602-03-6), ТЭА (229 мг, 2,27 ммоль) и ДМФА (2,00 мл). Смесь дегазировали с использованием азота в течение 5 минут. Плотно закрытую пробирку нагревали при 120 °C в течение 3 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 мг, 33% выход) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 520,3 $(M+H)^+$.

[004959] Стадия 4 - 4-[2-[6-Карбамоил-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7- метокси-4-изохинолил]этинил]бензойная кислота

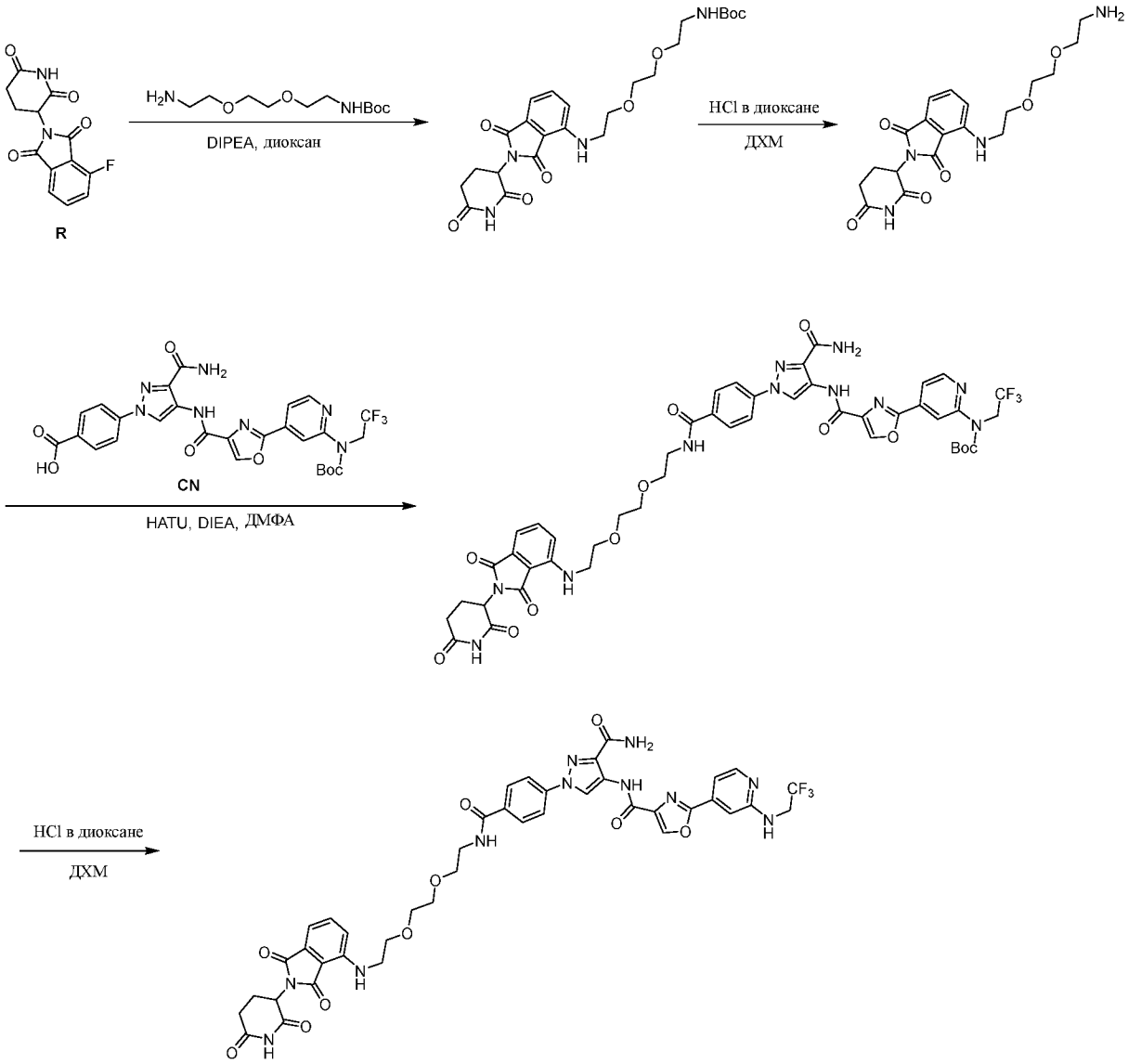
[004960] К раствору метил-4-[2-[6-карбамоил-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-4-изохинолил]этинил]бензоата (40,0 мг, 76,9 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (3,00 мл), MeOH (1,00 мл) и H_2O (1,00 мл) добавляли LiOH

(9,22 мг, 384 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (38,0 мг, 85% выход) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 506,2 $(M+H)^+$.

[004961] Стадия 5 - 4-[2-[4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]этинил]-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид

[004962] К раствору 4-[2-[6-карбамоил-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-4-изохинолил]этинил]бензойной кислоты (28,0 мг, 55,3 мкмоль) и 4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (26,8 мг, 55,3 мкмоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 примера 128) в ДМФА (2,00 мл) добавляли HATU (25,2 мг, 66,4 мкмоль) и DIPEA (28,6 мг, 221 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (2 мл) и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 37%- 67%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-126** (13,3 мг, 25% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 5,01 - 4,84 (m, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 14H), 2,89 - 2,85 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,58 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,56 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 936,2 $(M+H)^+$.

[004963] **Пример 127 (Способ 11): N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-127**



[004964] Стадия 1 - Трет-бутил n-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]карбамат

[004965] Раствор трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (2,50 г, 10,1 ммоль, № CAS 153086-78-3), 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (3,34 г, 12,1 ммоль, промежуточное соединение R) и диизопропилэтиламина (2,60 г, 20,1 ммоль) в диоксане (120 мл) перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,10 г, 40% выход) в виде смолы желтого

цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,59 - 6,48 (m, 1H), 5,15 - 5,00(m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,70 - 3,62(m, 4H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 2,92 - 2,71 (m, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 527,1 $(M+Na)^+$.

[004966] Стадия 2 - 4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[004967] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 396 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 405,2 $(M+H)^+$.

[004968] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[004969] К раствору 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 418 мкмоль) и 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойной кислоты (257 мг, 418 мкмоль, промежуточное соединение CN) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (270 мг, 2,09 ммоль, 364 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 минут, и затем к смеси добавляли HATU (191 мг, 502 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (10 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 902,2 $(M+H-100)^+$.

[004970] Стадия 4 - N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[004971] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (400 мг, 399 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 35 ACN%-63ACN%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-127** (121 мг, 31% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 12H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 902,3 $(M+H)^+$.

[004972] **Таблица 9: Соединения, синтезированные согласно способу 11 с добавлением различных аминов ко фториду, представляющему собой промежуточное соединение R, на стадии 1, с последующим сочетанием с различными кислотами на стадии 3.**

Пример-№	**I-№**	**Стадия 1 Промежуточный амин**	**Стадия 3 Промежуточная кислота**	**ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$**	**^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ**
128[a]	**I-128**	трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 101187-40-0)	CN	946,5	11,15 - 11,04 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,63 - 3,41 (m, 16H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,64 -

					2,55 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H)
129[g]	**I-129**	BF	L	810,4	11,12 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,97 (ушир. s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 - 8,63 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (ушир. s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 10H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 3,6 Гц, 6H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), 0,58 - 0,55 (m, 2H)
130[b]	**I-130**	трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтокси)-этил]карбамат (№ CAS 127828-22-2)	CN	858,0	11,09 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 8,63 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,64 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 4H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,63 -2,52 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H)

131[f]	**I-131**	BD	L	854,1	11,10 (s, 1H), 9,14 - 8,98 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,62 - 8,58 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 14H), 2,95 - 2,84 (m, 1H),2,82 - 2,74 (m, 4H), 2,62 -2,57 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,90 – 0,82 (m, 2H),0,60 - 0,53 (m, 2H)
132[c]	**I-132**	трет-бутил-N-(8-аминооктил)-карбамат (№ CAS 88829-82-7)	CN	898,3	11,08 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 8,56 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,52 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 4H), 1,33 (s, 8H)
133[d]	**I-133**	ундекан-1,11-диамин (№ CAS 822-08-2)	CN	940,0	11,09 (ушир. s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,06 - 8,99 (m, 2H), 8,56 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,50 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,55 - 1,50 (m, 4H), 1,35 - 1,19 (m, 16H)

134	**I-134**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]-этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	DE	926,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,10 - 7,92 (m, 4H), 7,68 - 7,49 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,15 (m, 2H), 3,65 - 3,44 (m, 12H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,61 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 1H)
135	**I-135**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	DD	902,7	11,07 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,07 - 4,98 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 12H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 1H)
136	**I-136**	*трет*-бутил(14-амино-3,6,9,12-тетраокса-тетрадецил)-карбамат (№ CAS 811442-84-9)	DD	990,3	11,08 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 20H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 2,59 - 2,57 (m, 1H), 2,02 - 1,97 (m, 1H)

137	**I-137**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	CU	912,4	12,09 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,63 - 8,60 (m, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 4H), 8,14 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 2H), 3,65 - 3,60(m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 6H), 3,45 (d, *J* = 5,6 Гц, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H)
138[e]	**I-138**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	DF	874,4	10,84 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,40 – 8,36 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 3H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 3H), 6,80 - 6,75 (m, 2H), 6,35 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,81 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 8H), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 4H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 0,87 - 0,77 (m, 1H), 0,26 - 0,18 (m, 2H), 0,02 - 0,04 (m, 2H)
139	**I-139**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	CW	908,4	11,09 (s, 1H), 10,94 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 8,96 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,34 (d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 5,06 - 5,04 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,66 - 3,53 (m, 6H), 3,51 - 3,44 (m, 4H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (s, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 4H), 1,66 -

					1,53 (m, 2H)
140[h]	**I-140**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	EE	805,4	11,18 - 11,06 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,62 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 8H), 3,43 - 3,41 (m, 4H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 1H)
141	**I-141**	EF	CN	886,3	11,08 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,57 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,67 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,50 - 3,44 (m, 4H), 3,41 - 3,37 (m, 4H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,87 -1,78 (m, 4H)

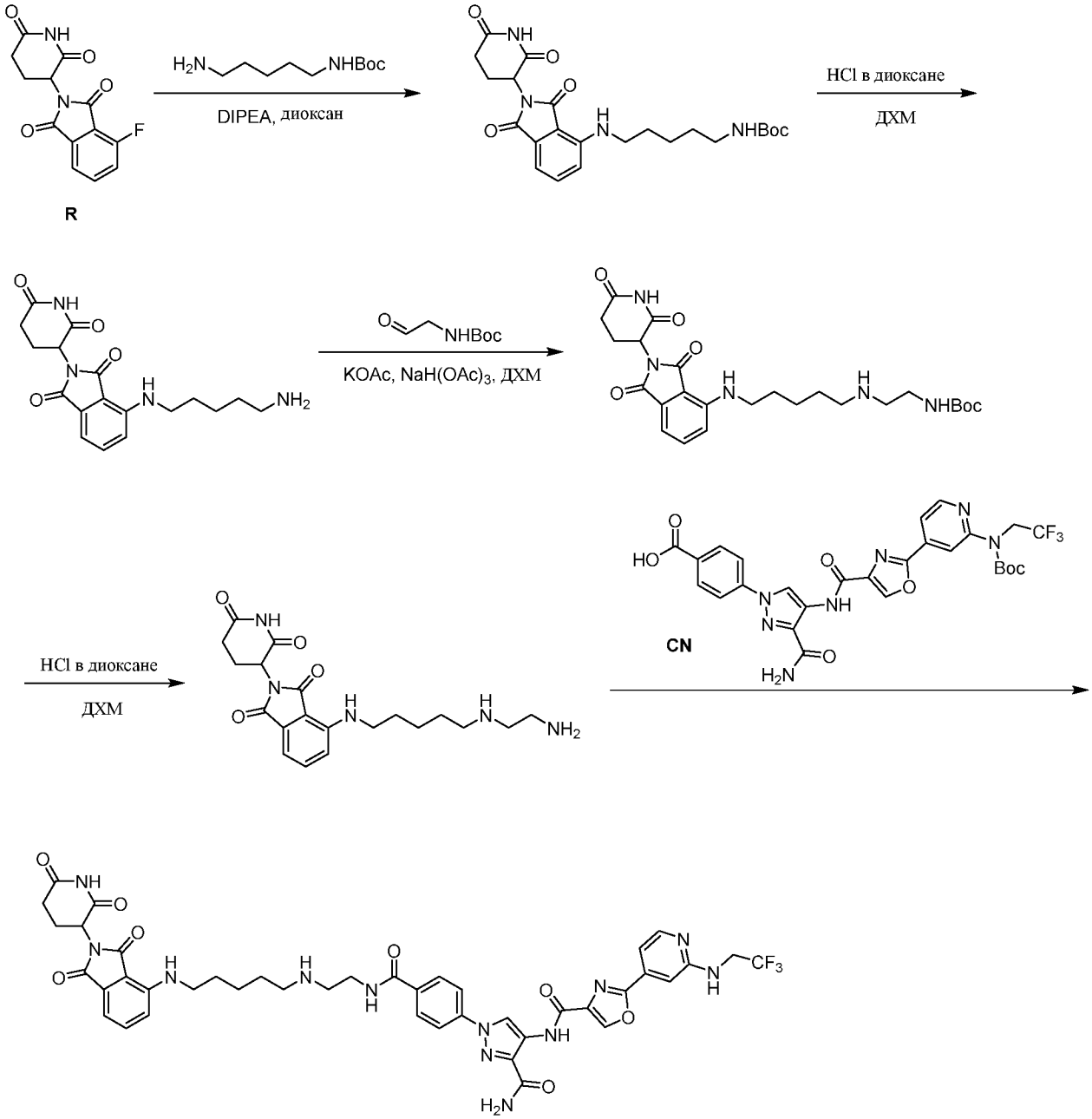
142	**I-142**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	EC	854,1	9,12 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 4H), 7,83 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,67 - 7,35 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,57 - 3,54 (m, 11H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,53 (m, 4H), 1,46 - 1,30 (m, 2H)
143	**I-143**	трет-бутил-N-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 153086-78-3)	DZ	903,0	11,09 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,24 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,56 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,58 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,61 - 3,58 (m, 6H), 3,51 - 3,46 (m, 4H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,61 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,03 - 2,01 (m, 1H)

Изменения во времени реакции для способа 11 были следующими: Стадию 1 проводили в интервале 12-16 ч, Стадию 2 в интервале 10 мин-12 ч, стадию 3 в интервале 0,5-12 ч, и стадию 4 проводили в интервале 20 мин-10 ч. Продукт стадии 3 также подвергали экстракции с использованием EtOAc когда он не выпадал в осадок из раствора. [a]Продукт стадии 1 очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ:ЭА = 1:2). [b]Продукт стадии 3 очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 55%-85%). [c]Конечный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ в основных условиях (колонка: Phenomenex Luna Phenил-Hexyl 150_30_ 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мкм NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-90%). [d]Стадия 2, первую стадию снятия защиты с HCl пропускали, так как не было

группы BOC для снятия защиты с промежуточного амина. [e]Стадию 4 проводили в смешанном растворителе ДХМ (1 мл) и ДМФА (2 мл). [f]Снятие защиты группы CBZ на стадии 2 достигали гидрированием с использованием $Pd(OH)_2/C$ и газообразного водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) в ТГФ при комнатной температуре в течение 16 часов. [g]Снятие защиты бензильных групп на стадии 2 достигали гидрированием с использованием $Pd(OH)_2/C$, Pd/C и газообразного водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) в ТГФ и каталитического количества HCl при комнатной температуре в течение 20 часов. После фильтрации и концентрации промежуточное соединение очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$). Конечный продукт также очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием ТФУ, а не FA в качестве кислотного модификатора. [h]Стадию 4 пропускали, так как снятие защиты не требовалось.

[004973] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза, аналогичных способу 11:**

[004974] **Пример 144: N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пентиламино]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-144**

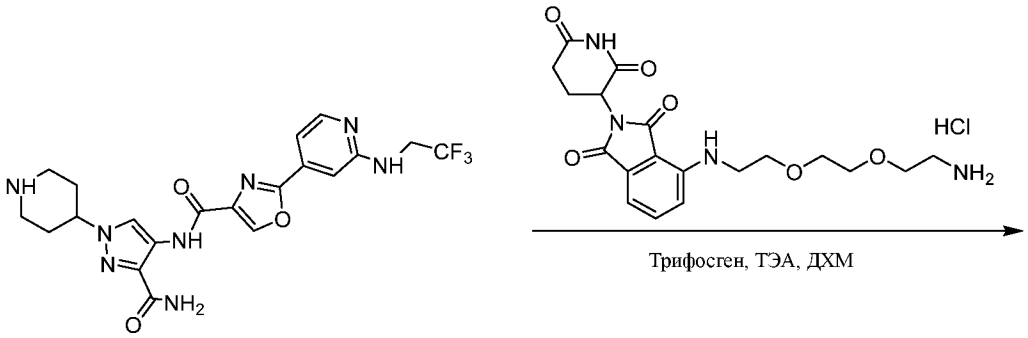


[004975] 4-(5-аминопентиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион синтезировали на стадиях 1-2 способа 11, причем проводили реакцию сочетания фторида, представляющего собой промежуточное соединение R, с амином трет-бутил-N-(5-аминопентил)карбаматом (№ CAS 51644-96-3) на первой стадии, и стадию 2 проводили при комнатной температуре в течение 1 часа. Стадия 3 включала восстановительное аминирование, выполняемое следующим образом: к раствору 4-(5-аминопентиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 759 мкмоль, HCl) и трет-бутил-N-

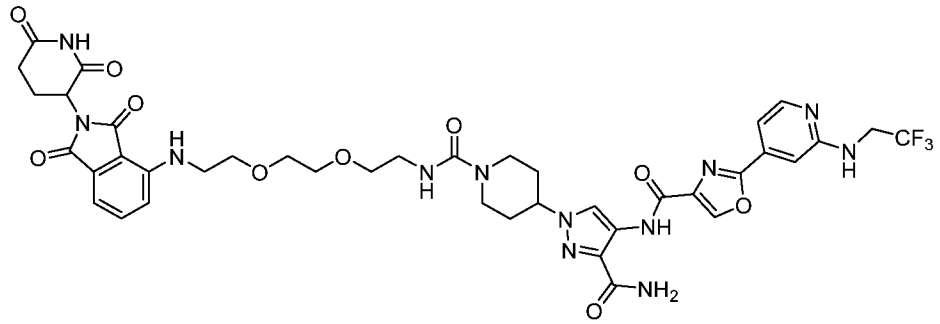
(2-оксоэтил)карбамата (193 мг, 1,22 ммоль, № CAS 89711-08-0) в ТГФ (60 мл) добавляли KOAc (149 мг, 1,52 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (402 мг, 1,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После завершения реакционную смесь добавляли к ледяной воде (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 60 мл). Органическую фазу собирали, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали трет-бутил-N-[2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пентиламино]этил]карбамат (180 мг, 42% выход) в виде твердой смолы желтого цвета (ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 502,2 $(M+H)^+$).

[004976] Стадия 4 следовала способу 11 со снятием защиты с группы Boc с использованием HCl в диоксане. Это промежуточное соединение доводили без очистки до конечной стадии, которую выполняли следующим образом: к смеси 4-[5-(2-аминоэтиламино)пентиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (110 мг, 251 мкмоль, соль HCl) и DIPEA (162 мг, 1,26 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойную кислоту (123 мг, 200 мкмоль, промежуточное соединение CN) и HATU (114 мг, 301 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% HCl), затем его очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-144** (11,4 мг, 4% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,54 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,5, 13,2 Гц, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 3,40 - 3,27 (m, 4H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 2,81 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,66 - 2,61 (m, 3H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,64 - 1,47 (m, 4H), 1,44 - 1,35 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 899,4 $(M+H)^+$.

[004977] **Пример 145: N-[3-карбамоил-1-[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-**



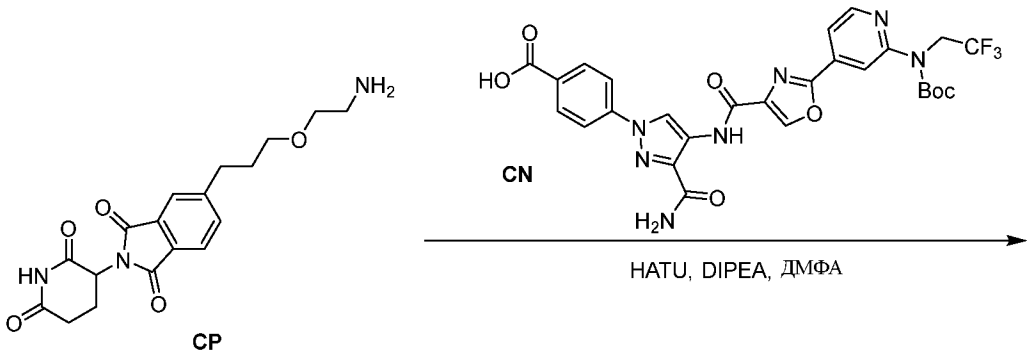
CX

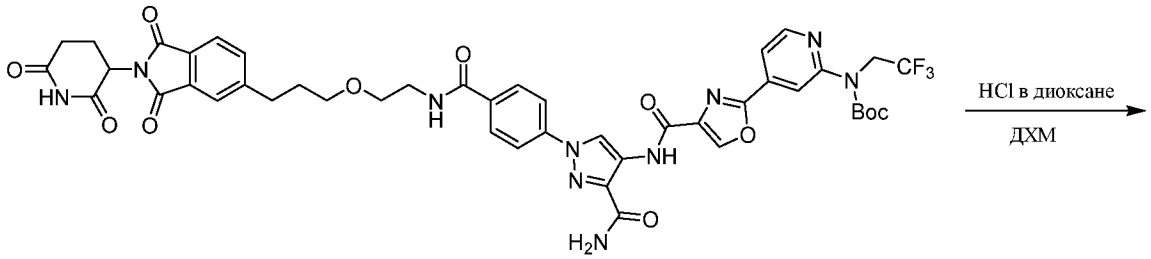


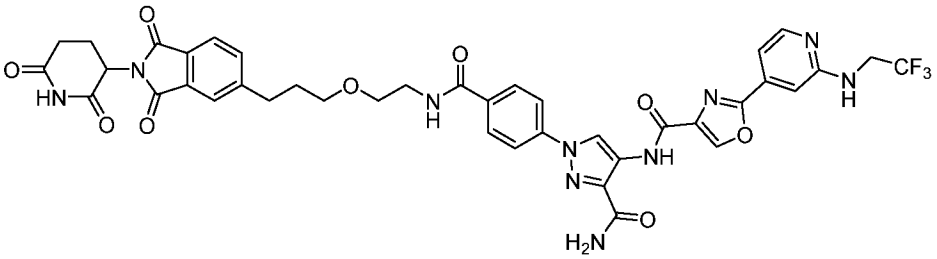
[004978] К раствору трифосгена (14,4 мг, 48,5 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (42,8 мг, 97,1 мкмоль, соль HCl, синтезированного на стадиях 1-2 примера 127) в ДХМ (3 мл) при 0 °C. Затем к раствору по каплям добавляли ТЭА (49,1 мг, 485 мкмоль) при 0°C, затем N-[3-карбамоил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-три фторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид (50,0 мг, 97,1 мкмоль, соль HCl, промежуточное соединение CX). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-145** (20,4 мг, 22% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,62 - 6,60 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 4,09 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,65 - 3,61 (m, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 3,48 - 3,45 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 2H),

2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,56 m 2,53 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 909,1 $(M+H)^+$.

[004979] **Пример 146 (Способ 12): N-(3-карбамоил-1-(4-((2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пропокси)этил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид, I-146**







[004980] Стадия 1 - Трет-бутил-(4-(4-((3-карбамоил-1-(4-((2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пропокси)этил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[004981] К раствору 4-[3-(2-аминоэтокси)пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (90 мг, 250 мкмоль, промежуточное соединение CP) и

(154 мг, 250 мкмоль, промежуточное соединение CN) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (162 мг, 1,25 ммоль). Десять минут спустя к указанной выше смеси добавляли HATU (114 мг, 300 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл), перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 43% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 957,3 $(M+H)^+$.

[004982] Стадия 2 - N-(3-карбамоил-1-(4-((2-(3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пропокси)этил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

[004983] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]пропокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (110 мг, 115 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 32%-62%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-146** (13,3 мг, 13% выход, FA) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 8,71 - 8,62 (m, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 3H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,54 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 4H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,86 - 2,83 (m, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 857,3 $(M+H)^+$

[004984] **Таблица 10: Соединения, синтезированные согласно способу 12 с сочетанием различных аминов и кислот на стадии 1.**

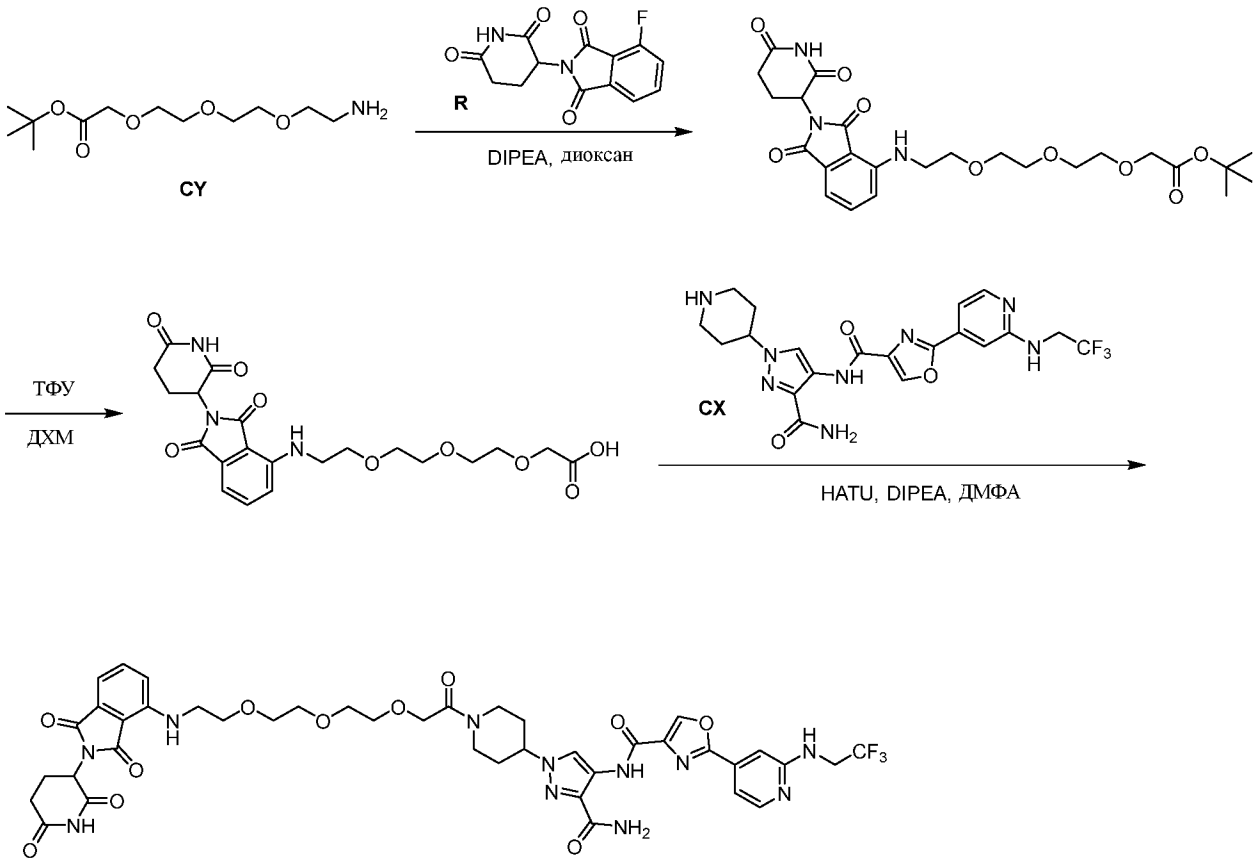
Пример №	I-№	Стадия 1 Промежуточный амин	Стадия 1 Промежуточная кислота	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ

147	**I-147**	**CQ**	**CN**	901,3	11,10 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 3H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,82 - 7,73 (m, 3H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J*=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 10H), 2,81 - 2,76 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H)
148	**I-148**	**CT**	**CN**	989,9	11,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 3H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 3H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 18H), 2,95 - 2,76 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H)
149	**I-149**	**CS**	**CN**	985,9	11,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 3H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,95 - 7,89 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 5,16 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 12H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 1H)

150	**I-150**	**EL**	**EG**	896,0	10,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,34 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 6,91 - 6,77 (m, 5H), 6,56 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,82 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,06 - 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 1H), 2,72 - 2,53 (m, 4H), 2,40 - 2,30 (m, 4H), 2,29 - 2,28 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 4H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 1H), 0,26 - 0,20 (m, 2H), 0,02 - -0,03 (m, 2H)
151	**I-151**	**EJ**	**CN**	957,3	11,10 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,66 - 8,64 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 4H), 3,76 - 3,70 (m, 12H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,34 - 2,30 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 4H)

Изменения во времени реакции для способа 12 были следующими: Стадию 1 проводили в интервале 0,5-12 ч, и стадию 2 в интервале 10 мин-17 ч. Если продукт стадии 1 не представлял собой осадк, для выделения продукта использовали стандартную обработку водой и экстракцию с использованием этилацетата.

[004985] **Пример 152 (Способ 13): N-[3-карбамоил-1-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-152**



[004986] Стадия 1 - Трет-бутил-2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)ацетат

[004987] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]ацетата (6,40 г, 24,3 ммоль, промежуточное соединение CY) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (6,71 г, 24,3 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (100 мл) добавляли DIPEA (9,42 г, 72,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали масло желтого цвета. Указанное масло желтого цвета очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (вода (0,1% FA)-ACN), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,00 г, 48% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,52 - 6,48 (m, 1H), 4,99 - 4,87 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 10H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 2,93 - 2,69 (m, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

[004988] Стадия 2 - 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)уксусная кислота

[004989] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетата (6,00 г, 11,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (30,8 г, 270 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,60 г, 99% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 464,0 $(M+H)^+$.

[004990] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[004991] К смеси N-[3-карбамоил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамида (50,0 мг, 97,1 мкмоль, промежуточное соединение CX) и DIPEA (125 мг, 971 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (54,0 мг, 116 мкмоль) и HATU (44,3 мг, 116 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-152** (55,7 мг, 59% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,61 - 4,39 (m, 2H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (s, 8H), 3,46 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 4H), 1,85 (d, J = 9,6 Гц, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 924,3 $(M+H)^+$.

[004992] **Таблица 11: Соединения, синтезированные согласно способу 13 с добавлением различных аминов ко фториду, представляющему собой промежуточное соединение R на стадии 1, с последующим сочетанием с различными аминами на стадии 3.**

Пример-№	I-№	Стадия 1 Промежуточный амин	Стадия 3 Промежуточный амин	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	1НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ
153	**I-153**	**DS**	**DR**	803,3	11,11 (ушир. s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,68 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 3H), 3,47 - 3,44 (m, 3H), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 4H), 2,44 - 2,40 (m, 5H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 3H), 1,81 - 1,79 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 3H), 1,42 - 1,27 (m, 2H)
154[a]	**I-154**	**CZ**	**CX**	880,4	11,11 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 2H), 4,30 - 4,22 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,92 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 8H), 3,47 (d, *J* = 4,8 Гц, 4H), 3,25 - 3,04 (m, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,04 (s, 4H), 1,85 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H)
155	**I-155**	**DA**	**CX**	968,5	11,10 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,63 - 4,39 (m, 2H), 4,24 (dd, *J* = 6,4, 9,6 Гц, 2H), 4,18 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,94 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 12H), 3,48 - 3,44 (m,

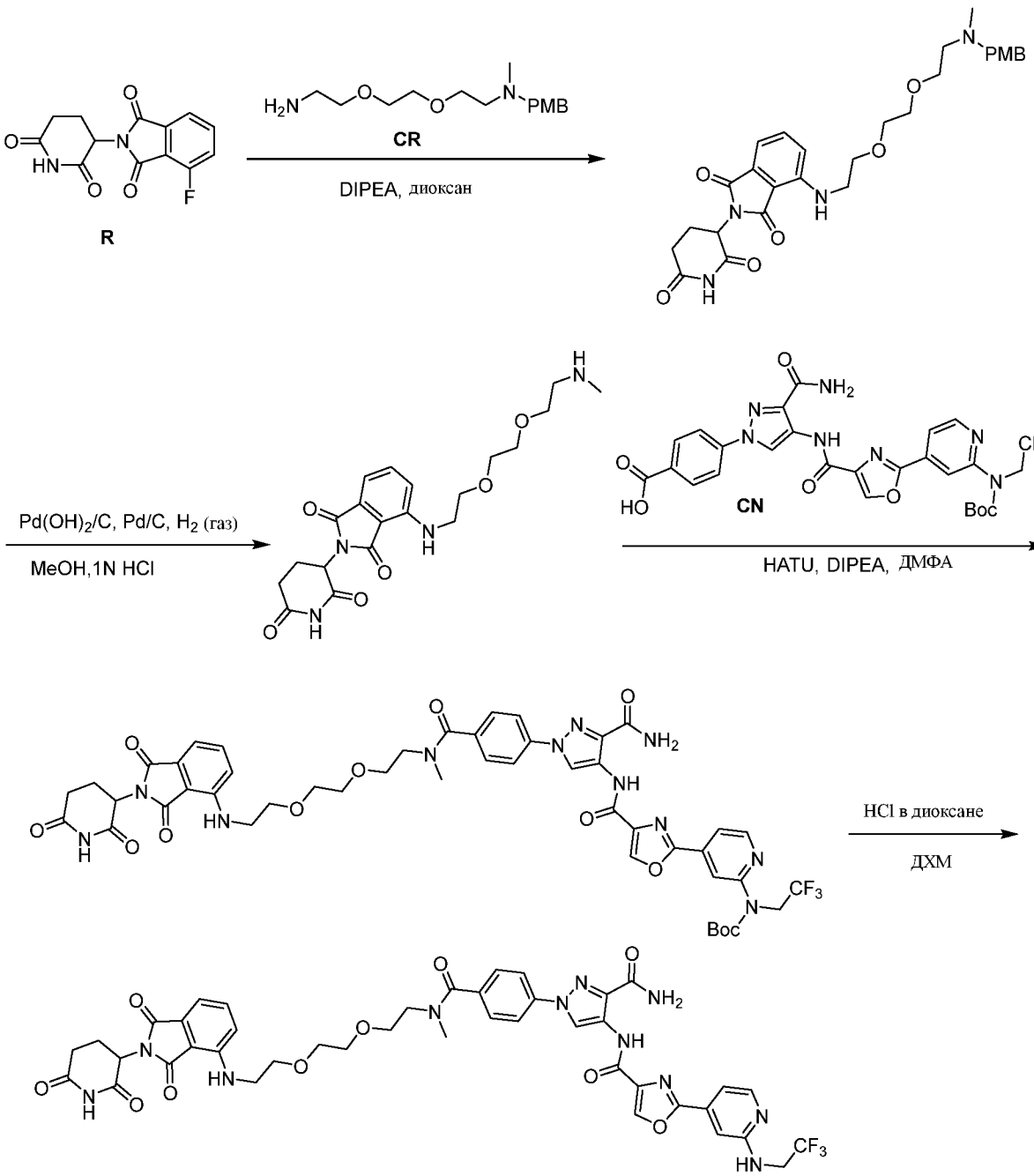
					2H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H)
156[a]	**I-156**	**CZ**	**DB**	852,4	11,10 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,45 - 5,34 (m, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 3H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 3,63 - 3,46 (m, 8H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H)
157	**I-157**	**DA**	**DB**	940,5	11,10 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 - 6,55 (m, 1H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,61 - 3,49 (m, 16H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,57 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H)
158	**I-158**	**CY**	**DB**	896,4	11,11 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 5,48 - 5,35 (m, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 4,73 - 4,62 (m, 1H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m,

					3H), 4,03 (s, 2H), 3,61 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 10H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H)

Изменения во времени реакции для способа 13 были следующими: Стадию 1 проводили в интервале 16-24 ч и стадию 2 проводили в интервале 0,5-16 ч. [a]Поскольку продуктом стадии 1 был этиловый эфир, а не эфир BOC, для снятия защиты на стадии 2 использовали $(Bu_3Sn)_2O$ в толуоле и реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 4 часов. Это промежуточное соединение затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% FA.)

[004993] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза, аналогичных способу 13:**

[004994] **Пример 159: N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилметилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-159**



[004995] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

[004996] К раствору 2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этанамина (350 мг, 1,24 ммоль, промежуточное соединение CR) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (342 мг, 1,24 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (5 мл) добавляли DIPEA (1,60 г, 12,3 ммоль, 2,16

мл). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 89% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 539,4 $(M+H)^+$.

[004997] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

[004998] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[(4-метоксифенил)метилметил-амино]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (0,10 г, 185 мкмоль) в MeOH (3 мл) и 1 н. HCl (0,05 мл) добавляли Pd/C (0,05 г, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2/C$ (0,05 г, 10 масс. %). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 77% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 419,1 $(M+H)^+$.

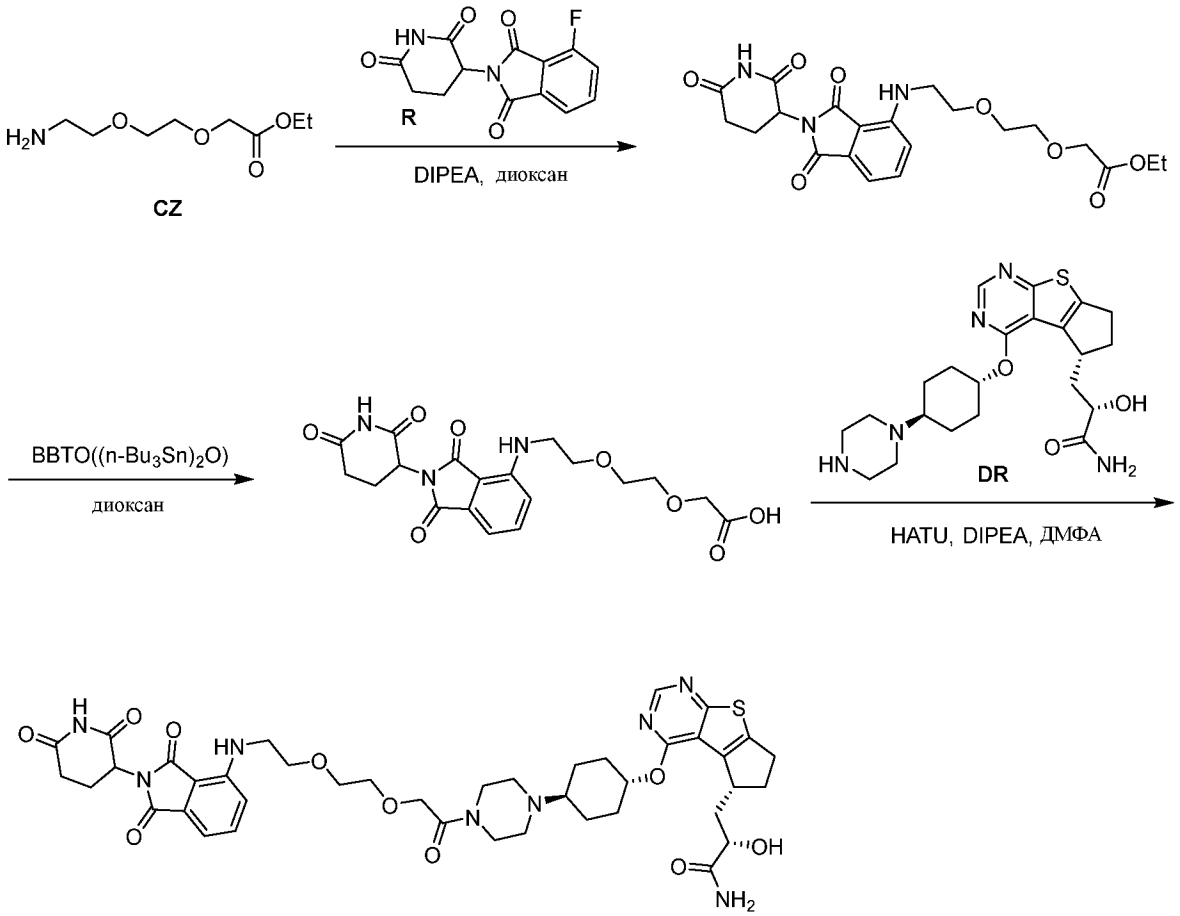
[004999] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилметилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005000] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-(метиламино)этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (77,0 мг, 169 мкмоль, HCl) и 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойную кислоту (88,5 мг, 143 мкмоль, промежуточное соединение CN) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (109 мг, 846 мкмоль, 147 мкл). Затем к смеси добавляли HATU (83,6 мг, 220 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 50%-80%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,05 г, 23% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1016,0 $(M+H)^+$.

[005001] Стадия 4 - N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилметилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005002] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилметилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (42,0 мг, 41,3 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 0,3 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка:Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 31% -61%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-159** (20,0 мг, 50% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ11,15 - 10,96 (m, 2H), 9,18 - 8,78 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,12 - 7,96 (m, 3H), 7,78 - 7,50 (m, 5H), 7,31 - 7,00 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,70 - 3,62 (s, 8H), 3,55 - 3,49 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,02 - 2,00 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 916,3 $(M+H)^+$.

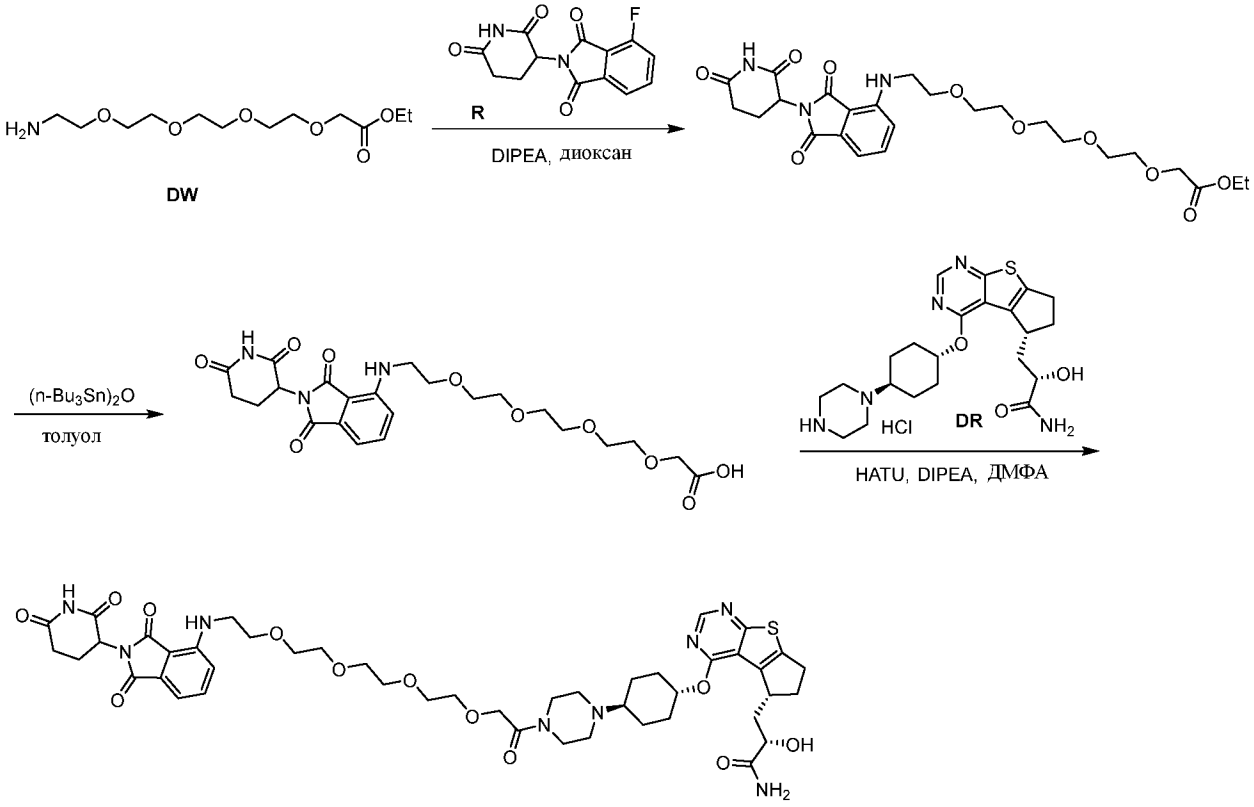
[005003] **Пример 160: (2S)-3-[(8R)-1-[4-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]ацетил]пиперазин-1-ил]циклогексокси]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]-2-гидрокси-пропанамид, I-160**



[005004] Указанное в заголовке соединения синтезировали согласно способу 13, с использованием фторида, представляющего собой промежуточное соединение R, и амина, представляющего собой промежуточное соединение CZ, на первой стадии, которую проводили при 115 °C в течение 18 часов. На стадии 2 со сложного эфира снимали защиту следующим образом: к смеси $(Bu_3Sn)_2O$ (1,17 г, 1,97 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли этил-2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]ацетат (440 мг, 983 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали 2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]уксусную кислоту (230 мг, 55% выход) в виде твердого вещества желтого цвета (ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 420,1 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,39 - 11,73 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц,

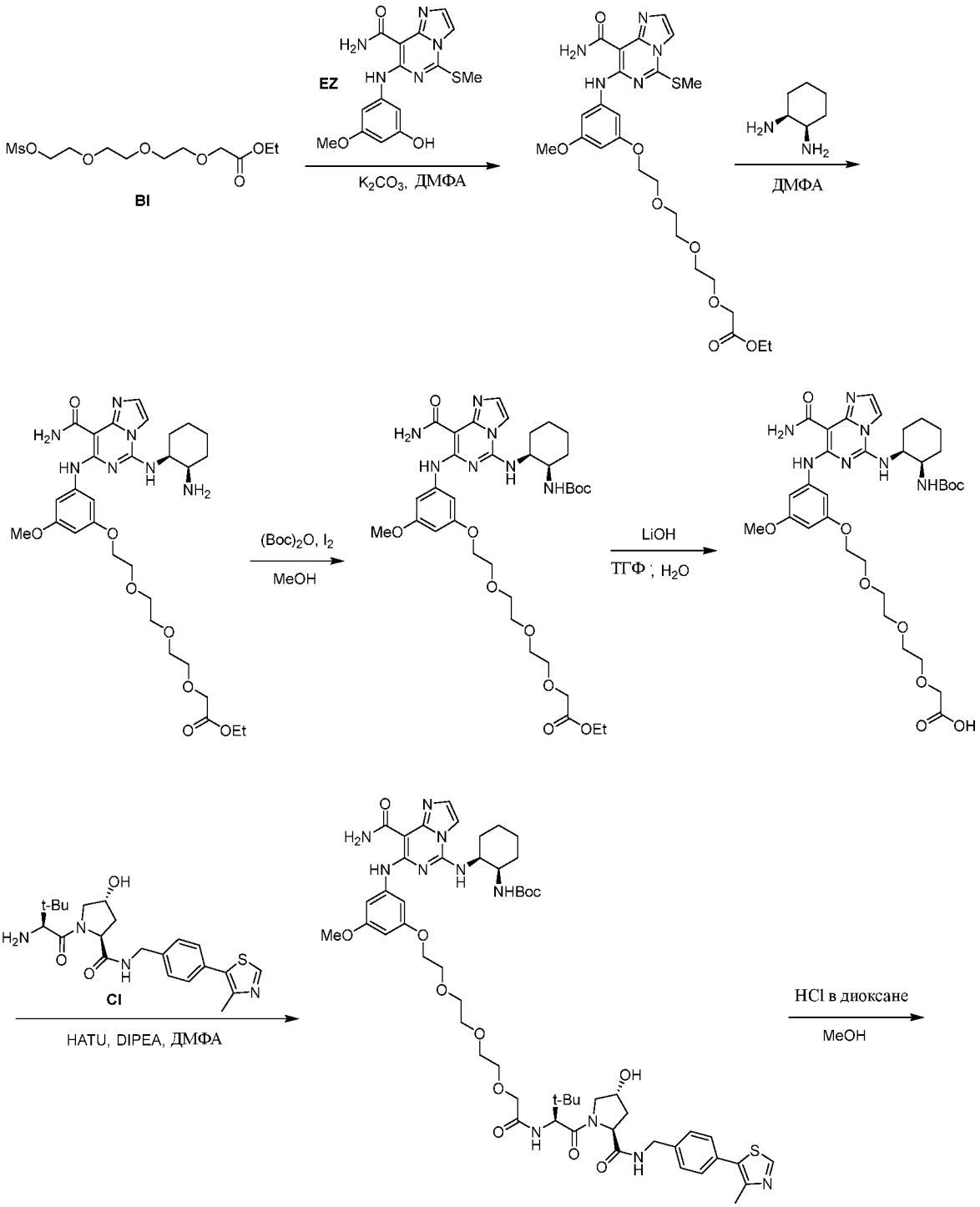
1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 6H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,54 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H)). Промежуточное соединение DR использовали в качестве амина на стадии 3, в результате чего получали конечное соединение **I-160**. Характеристические данные: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,12 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,6, 18,4 Гц, 3H), 7,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,95 - 3,90 (m, 5H), 3,64 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 4H), 3,52 - 3,34 (m, 8H), 3,02 (dd, *J* = 8,4, 16,0 Гц, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 3H), 2,41 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 3H), 1,82 (d, *J* = 10,0 Гц, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 3H), 1,43 - 1,31 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 847,1 (M+H)$^+$.

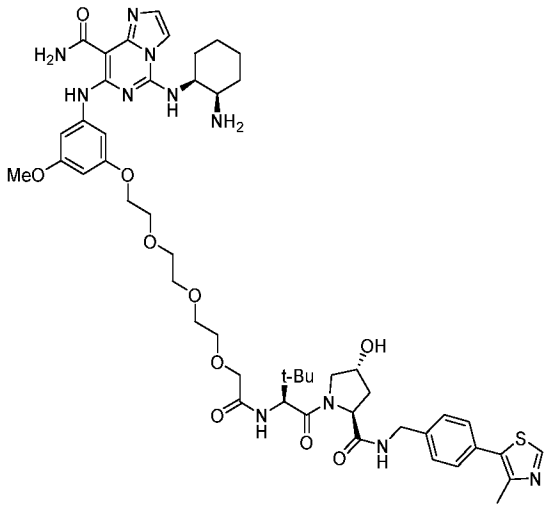
[005005] Пример 161: (2S)-3-[(8R)-1-[4-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]пиперазин-1-ил]циклогексокси]-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]-2-гидрокси-пропанамид, I-161



[005006] Указанное в заголовке соединения синтезировали согласно способу 13, с использованием фторида, представляющего собой промежуточное соединение R, и амина, представляющего собой промежуточное соединение DW, на первой стадии, которую проводили при 115 °C в течение 16 часов. На стадии 2 со сложного эфира снимали защиту следующим образом: к раствору $(Bu_3Sn)_2O$ (779 мг, 1,31 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли этил-2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (0,35 г, 654 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили 1 н. раствором фторида натрия. Смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (100 мл), затем сушили и концентрировали под вакуумом. Неочищенный очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали 2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусную кислоту (0,175 г, 53% выход) в виде масла желтого цвета (ЖХМС $(M+1)^+$: 508,2). Промежуточное соединение DR использовали в качестве амина на стадии 3, в результате чего получали конечное соединение **I-161**. Характеристические данные: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,61 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,21 - 5,11 (m, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 20H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 5H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 957,4 $(M+Na)^+$.

[005007] **Пример 162 (Способ 14): 5-[[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]амино]-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид, I-162**


MsO
OEt
BI
EZ
K_2CO_3, ДМФА
ДМФА
$(Boc)_2O$, I_2
MeOH
LiOH
ТГФ ; H_2O
CI
HATU, DIPEA, ДМФА
HCl в диоксане
MeOH



[005008] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-[2-[3-[(8-карбамоил-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005009] К раствору этил-2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (819 мг, 2,61 ммоль, промежуточное соединение BI) и 7-(3-гидрокси-5-метокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамида (300 мг, 868 мкмоль, промежуточное соединение EZ) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (360 мг, 2,61 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 10 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (320 мг, 65% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 564,0 $(M+H)^+$.

[005010] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005011] Раствор этил-2-[2-[2-[2-[3-[(8-карбамоил-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (220 мг, 390 мкмоль) и (1R,2S)-циклогексан-1,2-диамина (89,1 мг, 781 мкмоль, № CAS 1436-59-5) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 10

мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 65% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 630,1 $(M+H)^+$.

[005012] Стадия 3 - Этил-2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005013] К раствору этил-2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (220 мг, 349 мкмоль) и $(Boc)_2O$ (152 мг, 699 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли I_2 (17,7 мг, 69,9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 5 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 58% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 730,1 $(M+H)^+$.

[005014] Стадия 4 -2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[005015] К раствору этил-2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (150 мг, 205 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли LiOH (19,7 мг, 822 мкмоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения к смеси добавляли насыщенный водный раствор лимонной кислоты для доведения pH до значения, равного 5,0. Остаток разбавляли водой (3 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 5 мл). Объединенный органический слой сушили

над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (135 мг, 94% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 702,3 $(M+H)^+$.

[005016] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[8-карбамоил-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамат

[005017] Раствор 2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-феноксиэтокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (135 мг, 192 мкмоль) в ДМФА (2 мл) охлаждали до 0 °C. Затем добавляли DIPEA (67,8 мг, 525 мкмоль), (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (75,3 мг, 175 мкмоль, промежуточное соединение CI) и HATU (79,8 мг, 210 мкмоль). Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. После завершения смесь разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 5 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг, 46% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1114,2 $(M+H)^+$.

[005018] Стадия 6 - 5-[[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]амино]-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

[005019] К раствору трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[8-карбамоил-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамата (90,0 мг, 80,8 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 2 мл). Затем смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-162** (20,0 мг, 24% выход, соль FA) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,56 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,14(s, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,59 - 4,52 (d, J = 9,6 Гц,1H), 4,45 - 4,31 (m, 4H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,72 - 3,64 (m, 7H), 3,61 - 3,57 (m, 10H), 2,53 - 2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,70 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,94 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1014,2 $(M+H)^+$.

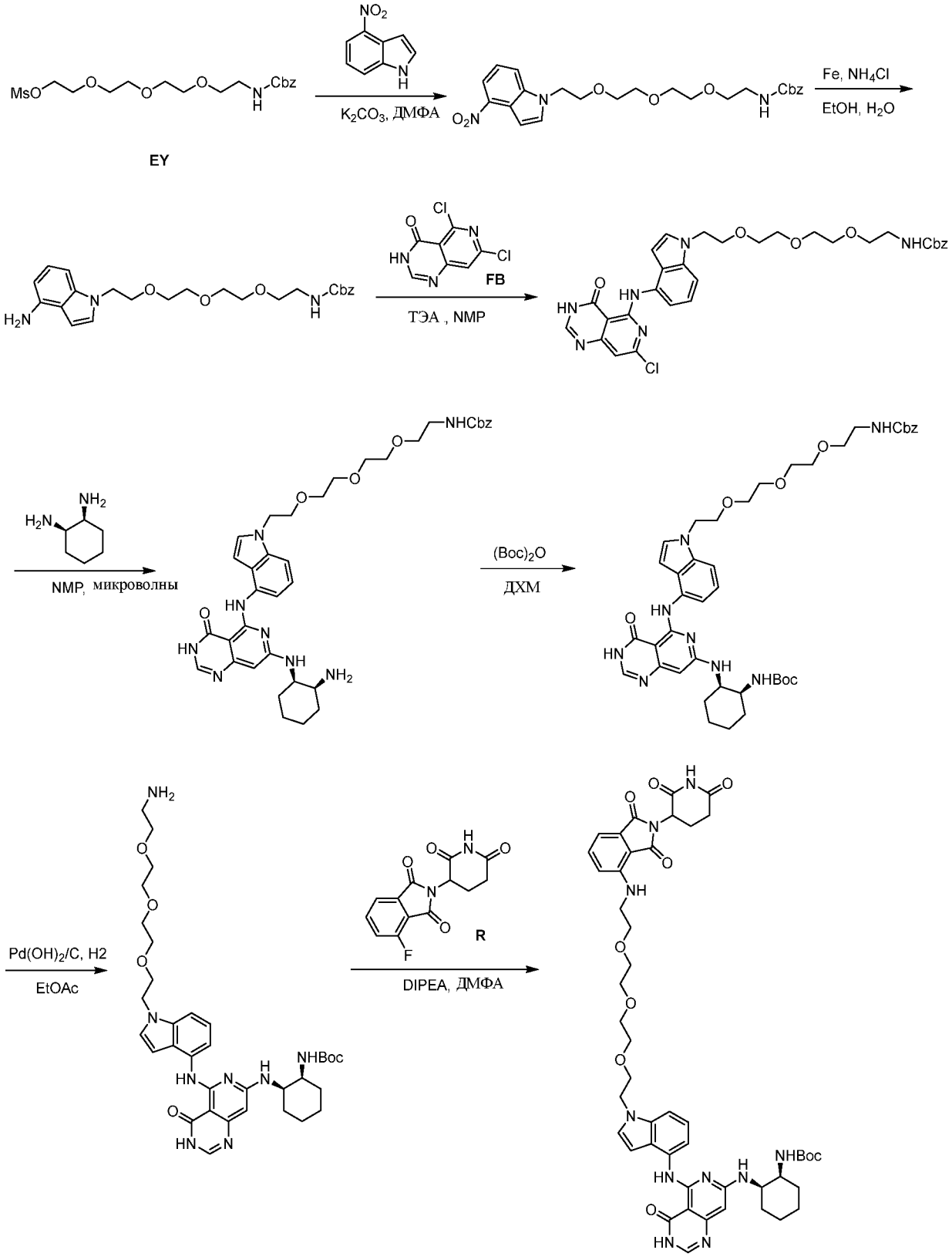
[005020] **Таблица 12: Соединения, синтезированные согласно способу 14 с замещением различных мезилатов спиртами на стадии 1, с последующим сочетанием с различными аминами на стадии 5.**

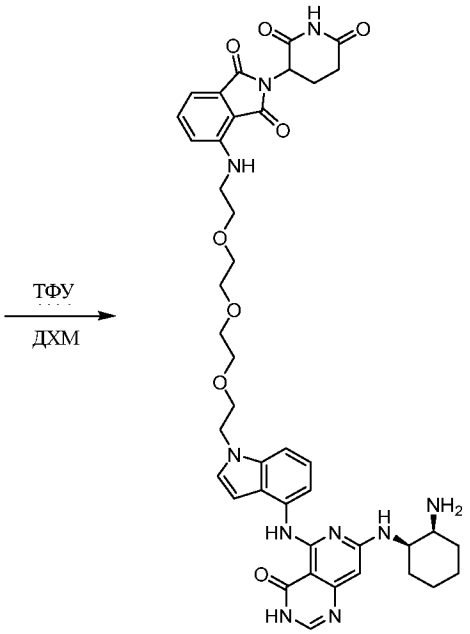
Пример №	I-№	Стадия 1 мезилат	Стадия 1 спирт	Стадия 5 амин	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ
163	**I-163**	этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонил-оксиэтокси)этокси]-этокси]этоксиси]-этокси]ацетат (синтезировано на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения BW)	**EZ**	**CI**	1124,6[a]	12,39 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 7,31 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,57 - 4,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 3H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,80 - 3,74 (m, 4H), 3,73 - 3,65 (m, 8H), 3,58 (m, 18H), 2,43 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 3H), 1,59 - 1,35 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

164	**I-164**	**BK**	**FA**	**CI**	1110,4[a]	12,19 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 6H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,55 - 4,51 (m, 4H), 4,50 - 4,33 (m, 3H), 4,31 - 4,19 (m, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,69 - 3,61 (m, 14H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,80 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,58 - 1,36 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)
165	**I-165**	**BI**	**FA**	**CI**	1044,5	12,18 (s, 1H), 9,53 (ушир. s, 1H), 9,00 - 8,90 (m, 1H), 8,59 - 8,56 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 7H), 6,82 (s, 2H), 4,74 - 4,14 (m, 7H), 4,02 - 3,85 (m, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,62 - 3,58 (m, 10H), 2,45 - 2,41 (m, 3H), 2,10 - 1,19 (m, 12H), 0,98 (d, *J* = 8,4 Гц, 9H)

Изменения температуры и времени для способа 14 были следующими: Стадию 1 проводили при 50-90 С в интервале 4-24 часов, стадию 3 проводили при комнатной температуре в интервале 2-12 часов, стадию 4 проводили при комнатной температуре в интервале 0,5-2,5 ч, стадию 5 проводили при комнатной температуре в интервале 6-16 ч, и стадию 6 проводили при комнатной температуре в интервале 0,5-1 ч. [a]ЖХМС измеряли как $(M+Na)^+$.

[005021] Пример 166 (Способ 15) 4-[2-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион, I-166


MsO
Cbz
EY
NO_2
K_2CO_3, ДМФА
O_2N
Fe, NH_4Cl
EtOH, H_2O
H_2N
FB
ТЭА , NMP
NHCbz
NMP, микроволны
$(Boc)_2O$
ДХМ
NHBoc
$Pd(OH)_2/C$, H2
EtOAc
R
DIPEA, ДМФА



[005022] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005023] К смеси 2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (100 мг, 246 мкмоль, промежуточное соединение EY) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (68,1 мг, 493 мкмоль) и 4-нитро-1H-индола (39,9 мг, 246 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ДМФА. Остаток разбавляли водой (4 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (2 X 6 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (67,0 мг, 57% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 494,1 $(M+Na)^+$.

[005024] Стадия 2 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005025] К смеси бензил-N-[2-[2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1,30 г, 2,76 ммоль) в EtOH (10 мл) и H_2O (4 мл) добавляли NH_4Cl (1,48 г, 27,6 ммоль) и Fe (1,54 г, 27,6 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения

реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с удалением EtOH. Остаток разбавляли водой (10 мл) и нейтрализовали с помощью насыщенного $NaHCO_3$ до тех пор, пока pH не становился равен 8-9. Остаток разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,14 г, 93% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 442,1 $(M+H)^+$.

[005026] Стадия 3 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005027] К смеси бензил-N-[2-[2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1,14 г, 2,58 ммоль) и 5,7-дихлор-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (550 мг, 2,55 ммоль, промежуточное соединение FB) в NMP (10 мл) добавляли ТЭА (774 мг, 7,65 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 140 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением NMP. Остаток разбавляли водой (8 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 50% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,26 (dd, J = 2,4, 6,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 6H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,68 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,83 (t, J =5,2 Гц, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,49 - 3,44 (m, 5H), 3,25 (t, J = 5,6 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 621,1 $(M+H)^+$.

[005028] Стадия 4 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005029] Смесь бензил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (550 мг, 886 мкмоль) и (1R,2S)-циклогексан-1,2-диамина (1,01 г, 8,86 ммоль) в NMP (3 мл) нагревали в микроволновой печи при 150 °C в течение 1,5 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с удалением NMP. Остаток очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 32% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 699,6 $(M+H)^+$.

[005030] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]амино]циклогексил]карбамат

[005031] К смеси бензил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 286 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (62,4 мг, 286 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (2 X 10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан: метанол = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 65% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 799,5 $(M+H)^+$.

[005032] Стадия 6 - Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]амино]циклогексил]карбамат

[005033] К смеси трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]амино]циклогексил]карбамата (10,0 мг, 12,5 мкмоль) в EtOAc (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (17,5 мг, 12,5 мкмоль, 10 масс.) в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,00 мг, 36% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 665,3 $(M+H)^+$.

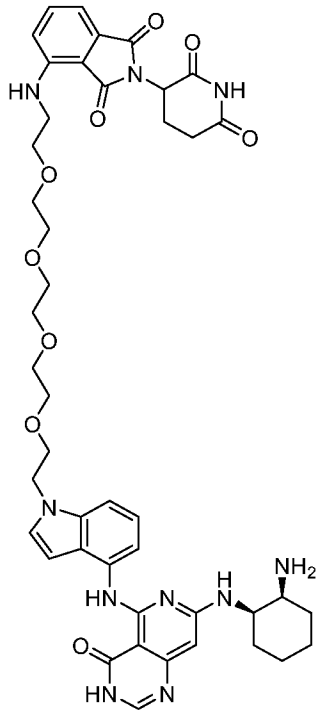
[005034] Стадия 7 - Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]амино]циклогексил]карбамат

[005035] К смеси трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]амино]циклогексил]карбамата (50,0 мг, 75,2 мкмоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (24,9 мг, 90,2 мкмоль, промежуточное соединение R) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (19,4 мг, 150 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (18,0 мг, 25% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 921,2 $(M+H)^+$.

[005036] Стадия 8 - 4-[2-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[005037] К смеси трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил]амино]циклогексил]карбамата (33,0 мг, 35,8 мкмоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением дихлорметана. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-166** (24,8 мг, 84% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (s, 3H), 7,54 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 13H), 2,85 (d, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,88 - 1,57 (m, 6H), 1,47 (s, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 821,2 $(M+H)^+$.

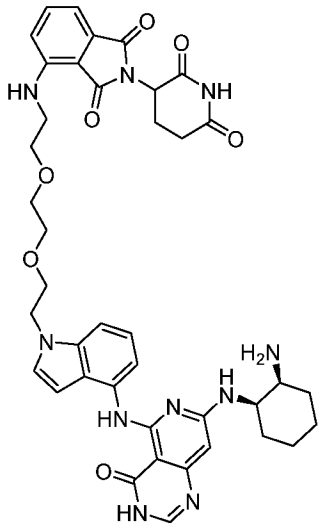
[005038] **Пример 167: 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-Аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион, I-167**



[005039] 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-Аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион **I-167** синтезировали согласно способу 15, с использованием промежуточного соединения FC в качестве мезилата на стадии 1. Изменения во времени и температуре были следующими: Стадию 3 проводили при 140 °C в течение 4 ч, стадию 5 проводили при комнатной температуре в течение 7 ч, стадию 6 проводили при комнатной температуре в течение 4 ч при давлении водорода 15 psi (примерно 103 кПа), стадию 7 проводили при 100 °C в течение 8 ч, и стадию 8 проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Промежуточное соединение, образовавшееся на стадии 5, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 35ACN%-65ACN%, 33 мин). Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,7 (s, 1H), 11,1 (s, 1H), 8,18 (ушир. s, 1H), 7,99

(s, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 3H), 7,56 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,64 - 6,50 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,47 - 4,17 (m, 4H), 3,67 - 3,65 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,55 - 3,53 (m, 4H), 3,52 - 3,47 (m, 10H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,55 (m, 6H), 1,47 - 1,45 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 865,2 (M+H)$^+$.

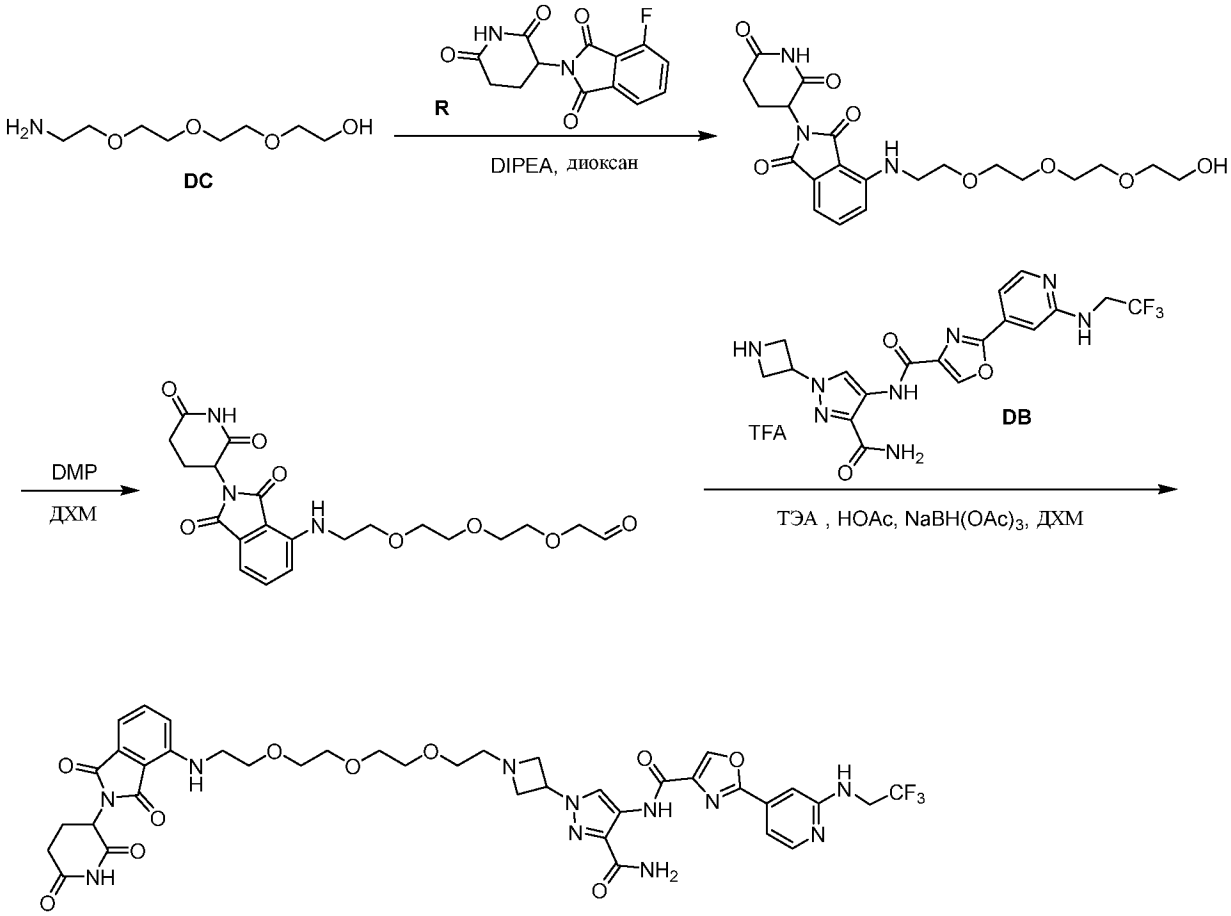
[005040] **Пример 168: 4-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-Аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин- 5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион, I-168**



[005041] 4-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-Аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона **I-168** синтезировали согласно способу 15 с использованием промежуточного соединения FD в качестве мезилата на стадии 1. Изменения во времени и температуре были следующими: Стадии 1 и 2 выполняли при 70 °C в течение 2 ч, и стадию 6 проводили при комнатной температуре в течение 6 ч при давлении водорода 15 psi (примерно 103 кПа). Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,75 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 10H), 3,40 - 3,11 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,59 - 2,58 (m, 1H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 2,46 - 2,43 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,75 - 1,57 (m, 4H), 1,45 - 1,33 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 777,3 (M+H)$^+$.

[005042] **Дополнительные примеры:**

[005043] **Пример 169: N-[3-карбамоил-1-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-169**



[005044] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этиламино]

[005045] изоиндолин-1,3-дион

[005046] К смеси 2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этанола (0,60 г, 2,61 ммоль, соль HCl, промежуточное соединение DC) и DIPEA (2,70 г, 20,9 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (721 мг, 2,61 ммоль, промежуточное соединение R). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 0:1), в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,80 г, 68% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 3,2, 4,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,61 (t, J =5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 - 4,56 (m, 1H), 3,62 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 2H), 3,55 - 3,53 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 8H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H).

[005047] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетальдегид

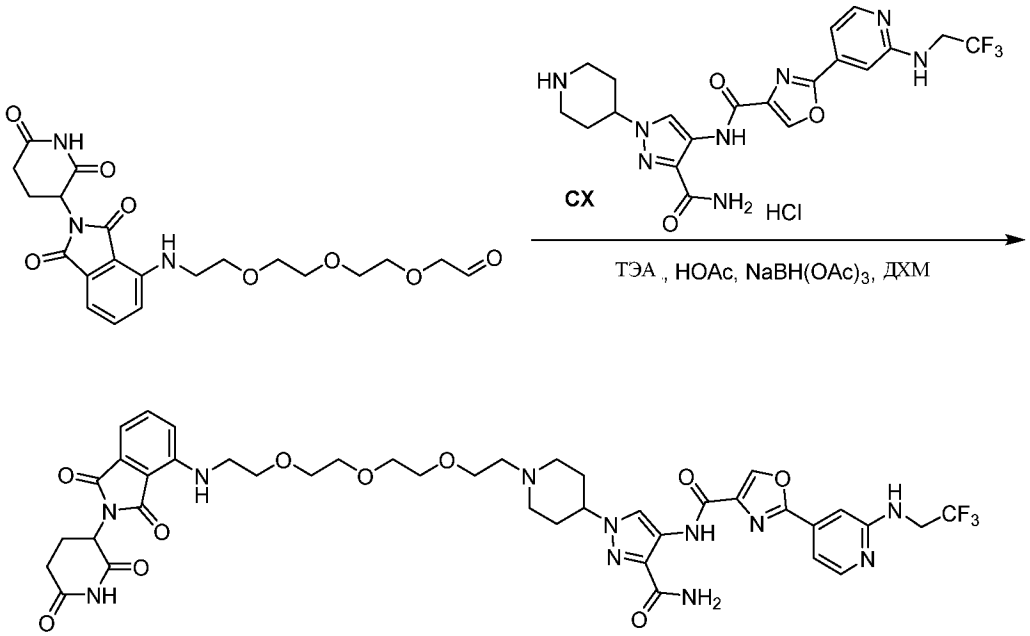
[005048] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 556 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (471 мг, 1,11 ммоль) при 0 °C. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл) при комнатной температуре и затем перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (226 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 448,0 $(M+H)^+$.

[005049] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005050] К смеси N-[1-(азетидин-3-ил)-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамида (44,1 мг, 78,2 мкмоль, соль ТФУ, промежуточное соединение DB) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЭА (11,8 мг, 117 мкмоль), HOAc (9,39 мг, 156 мкмоль) и 2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетальдегид (35,0 мг, 78,2 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем $NaBH(OAc)_3$ (24,8 мг, 117 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ

(колонка: Kromasil 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-169** (16,4 мг, 21% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 7,02 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,58 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,07 (dd, J = 6,4, 12,8 Гц, 2H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 3,70 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 3,61 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 14H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,64 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 904,3 $(M+Na)^+$.

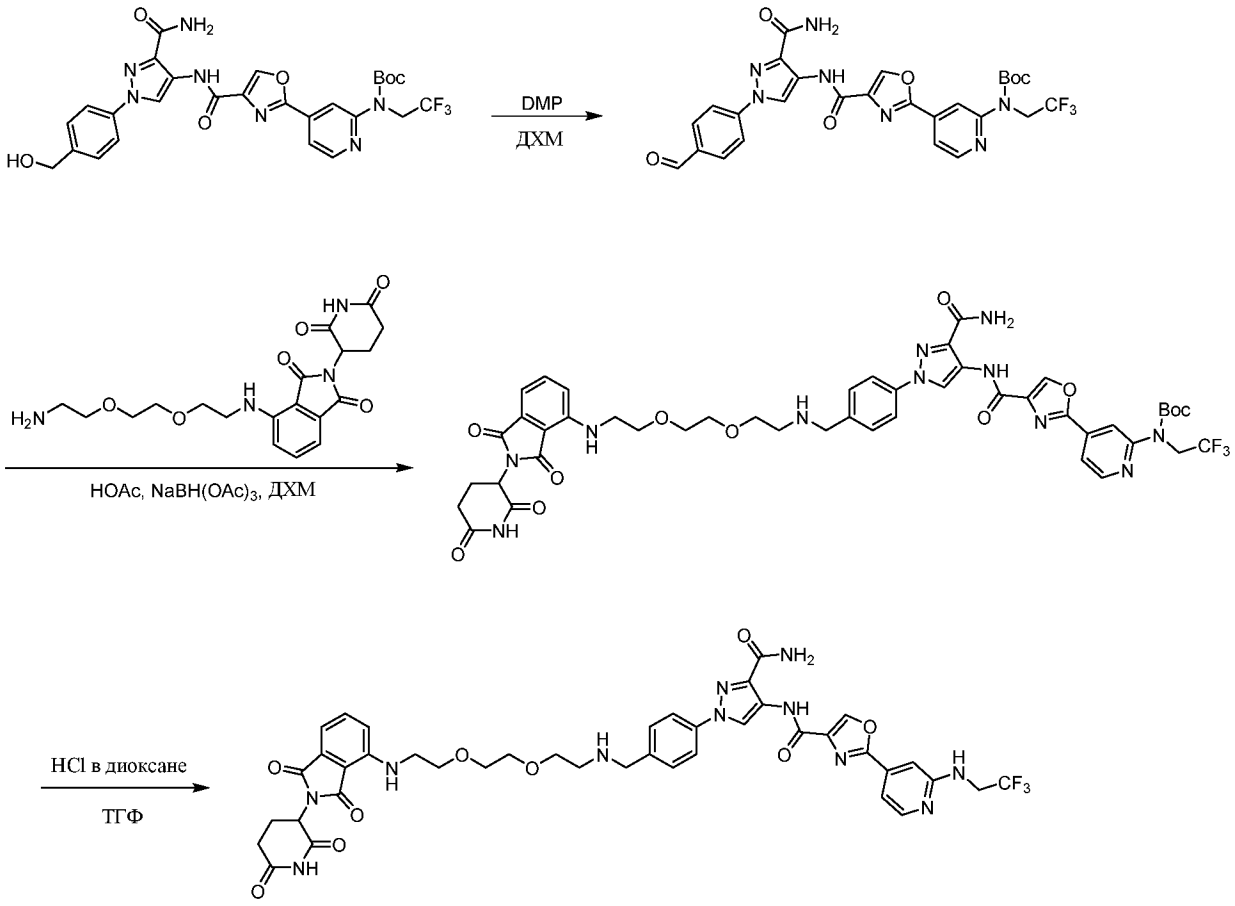
[005051] **Пример 170: N-[3-карбамоил-1-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-170**



[005052] К смеси N-[3-карбамоил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамида (100 мг, 194 мкмоль, соль HCl, промежуточное соединение CX) в ДХМ (4 мл) добавляли ТЭА (29,4 мг, 291 мкмоль), HOAc (23,3 мг, 388 мкмоль) и 2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-н-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетальдегид (86,9 мг, 194 мкмоль, синтезированный на стадиях 1-2 примера 169) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем $NaBH(OAc)_3$ (61,7 мг, 291 мкмоль) к реакционной смеси

добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-170** (31,4 мг, 15% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,11 (s, 1H), 10,92 (m, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 6,4, 12,8 Гц, 1H), 4,80 - 4,48 (m, 1H), 4,37 - 4,15 (m, 2H), 3,76 - 3,53 (m, 14H), 3,49 - 3,37 (m, 4H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (s, 1H), 2,99 - 2,78 (m, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,41 - 2,17 (m, 4H), 2,09 - 1,97 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 910,0 $(M+H)^+$.

[005053] **Пример 171: N-[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-171**



[005054] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005055] К раствору *трет*-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (200 мг, 332 мкмоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CV) в ТГФ (5 мл) и ДХМ (5 мл) добавляли DMP (282 мг, 665 мкмоль) при 0 °C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1: 1, 30 мл) и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Водный слой затем отделяли от органического и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Объединенный органический слой промывали раствором H_2O (3 X 20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 48% выход) в виде твердого вещества белого

цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 600,4 (M+H)$^+$.

[005056] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

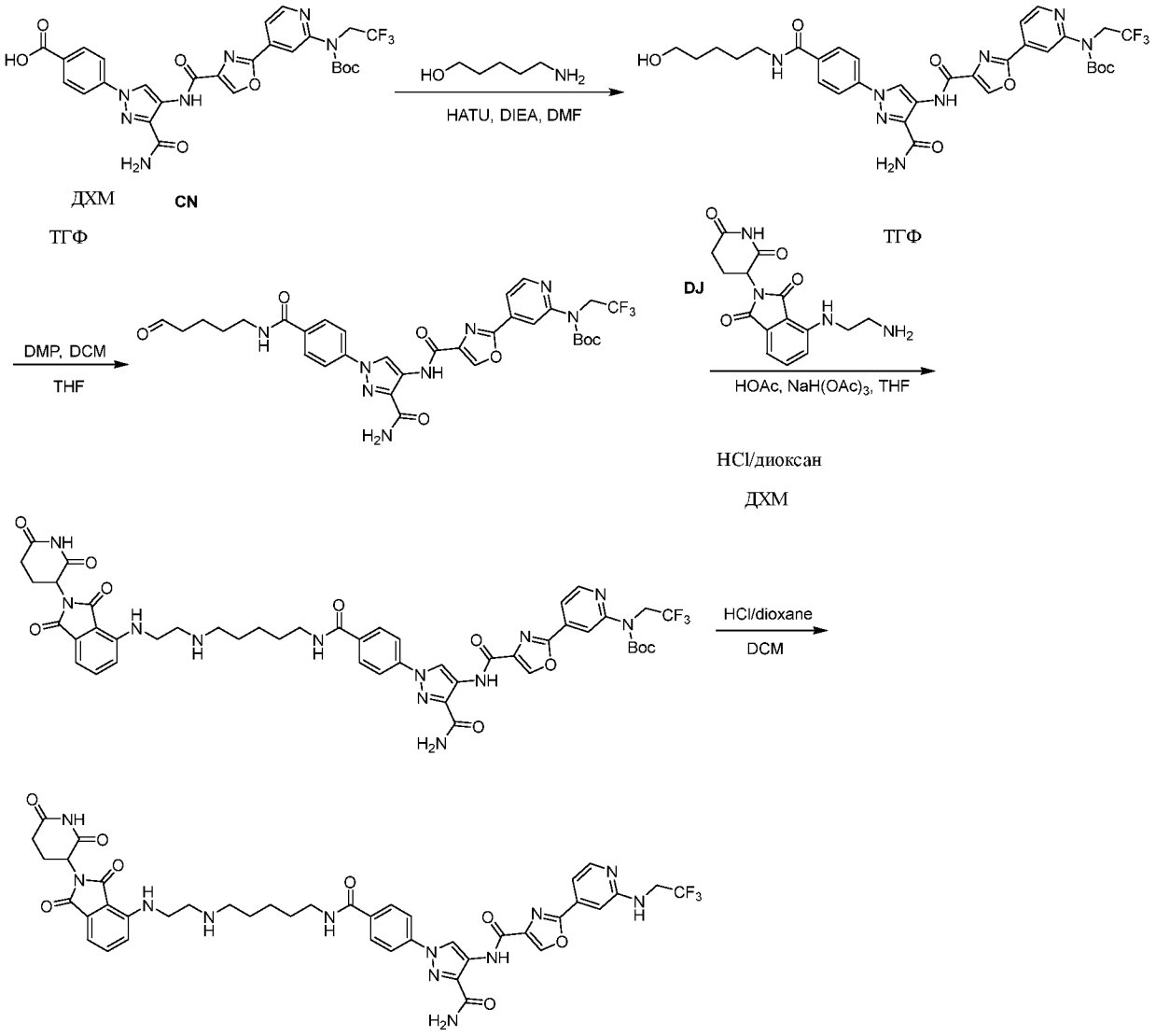
[005057] Смесь *трет*-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (40,5 мг, 66,7 мкмоль), 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (40,0 мг, 100 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 127) в смешанном растворителе ДХМ (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли HOAc (6,01 мг, 100 мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (42,4 мг, 200 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часы в атмосфере азота. После завершения смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (50,0 мг, 76% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 988,5 (M+H)$^+$.

[005058] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005059] К раствору *трет*-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (50,0 мг, 50,6 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 25%-52%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-171** (23,0 мг, 51% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59

(t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,72 - 3,53 (m, 10H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 888,4 $(M+H)^+$.

[005060] **Пример 172: N-[3-карбамоил-1-[4-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этиламино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-172**



[005061] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(5-гидроксипентилкарбамоил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005062] К смеси 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-

пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойной кислоты (100 мг, 162 мкмоль, промежуточное соединение CN) и 5-аминопентан-1-ола (22,0 мг, 211 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (63,0 мг, 487 мкмоль, 85 мкл) и HATU (74,0 мг, 195 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь гасили водой (15 мл), и затем фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 67% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 701,3 $(M+H)^+$.

[005063] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(5-оксопентилкарбамоил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005064] К раствору *трет*-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(5-гидроксипентилкарбамоил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (80,0 мг, 114 мкмоль) в ТГФ (5,0 мл) и ДХМ (5,0 мл) добавляли DMP (54,0 мг, 125. мкмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ раствор (1: 1, 10 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Водный слой отделяли отделяли от органического и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3 X 10 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, неочищенное вещество) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 599,2 $(M+H-100)^+$.

[005065] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этиламино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

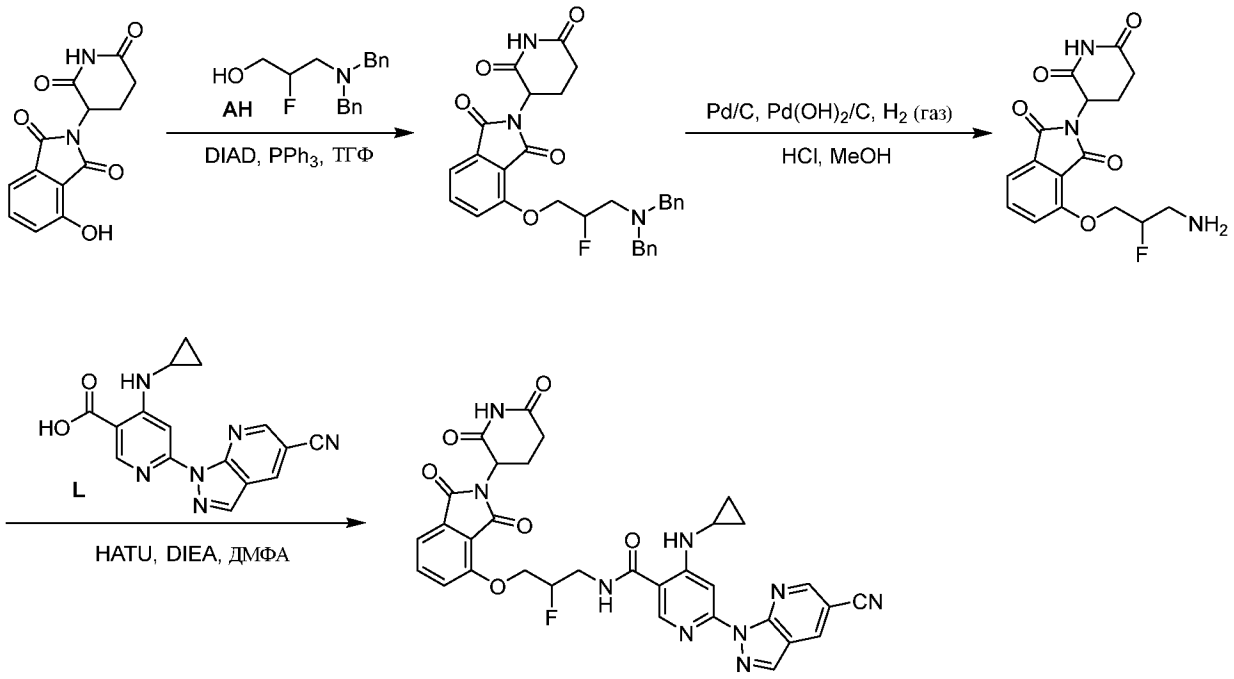
[005066] К смеси *трет*-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(5-оксопентилкарбамоил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (60,0 мг, 86,0 мкмоль) и 4-(2-аминоэтиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (34,0 мг, 95,0 мкмоль, соль HCl, промежуточное

соединение DJ) в ТГФ (5 мл) добавляли AcOH (7,00 мг, 112 мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (27,0 мг, 128 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере азота. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30,0 мг, 35% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 999,0 $(M+H)^+$.

[005067] Стадия 4 - N-[3-карбамоил-1-[4-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этиламино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005068] К раствору *трет*-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[5-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этиламино]пентилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (40,0 мг, 40,0 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-172** (20,0 мг, 56% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,65 - 8,54 (m, 1H), 8,38 - 8,23 (m, 2H), 8,16 - 7,98 (m, 5H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 3,48 - 3,47 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,38 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 899,4 $(M+H)^+$.

[005069] **Пример 173: 6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]окси-2-фторпропил]пиридин-3-карбоксамид, I-173**



[005070] Стадия 1 - 4-[3-(Дибензиламино)-2-фторпропокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[005071] К смеси 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-гидрокси-изоиндолин-1,3-диона (2,00 г, 7,29 ммоль, синтезированного на стадии 1 получения промежуточного соединения CA) в ТГФ (200 мл) добавляли 3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (1,99 г, 7,29 ммоль, промежуточное соединение AH) и PPh_3 (3,83 г, 14,5 ммоль). Затем к смеси по каплям добавляли DIAD (2,21 г, 10,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 25ACN%-50ACN%, 30 мин, 50% мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,70 г, 60% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,97 - 7,73 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 8H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 5,21 - 4,88 (m, 2H), 4,47 - 4,17 (m, 2H), 3,73 - 3,53 (m, 4H), 3,06 - 2,75 (m, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,14 - 1,92 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 530,0 $(M+H)^+$.

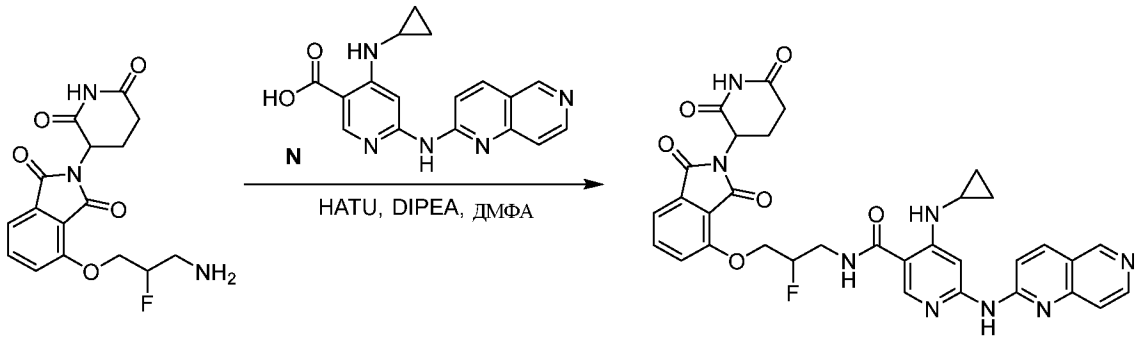
[005072] Стадия 2 - 4-(3-Амино-2-фторпропокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион

[005073] К смеси 4-[3-(дибензиламино)-2-фторпропокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 188 мкмоль), $Pd(OH)_2/C$ (60,0 мг, 10 масс. %) и Pd/C (60,0 мг, 10 масс. %) в MeOH (6 мл) добавляли HCl (1 M, 100 мкл) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали соединение (68,0 мг, соль HCl, 95% выход) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 350,0 $(M+H)^+$.

[005074] Стадия 3 - 6-(5-Цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]окси-2-фторпропил]пиридин-3-карбоксамид

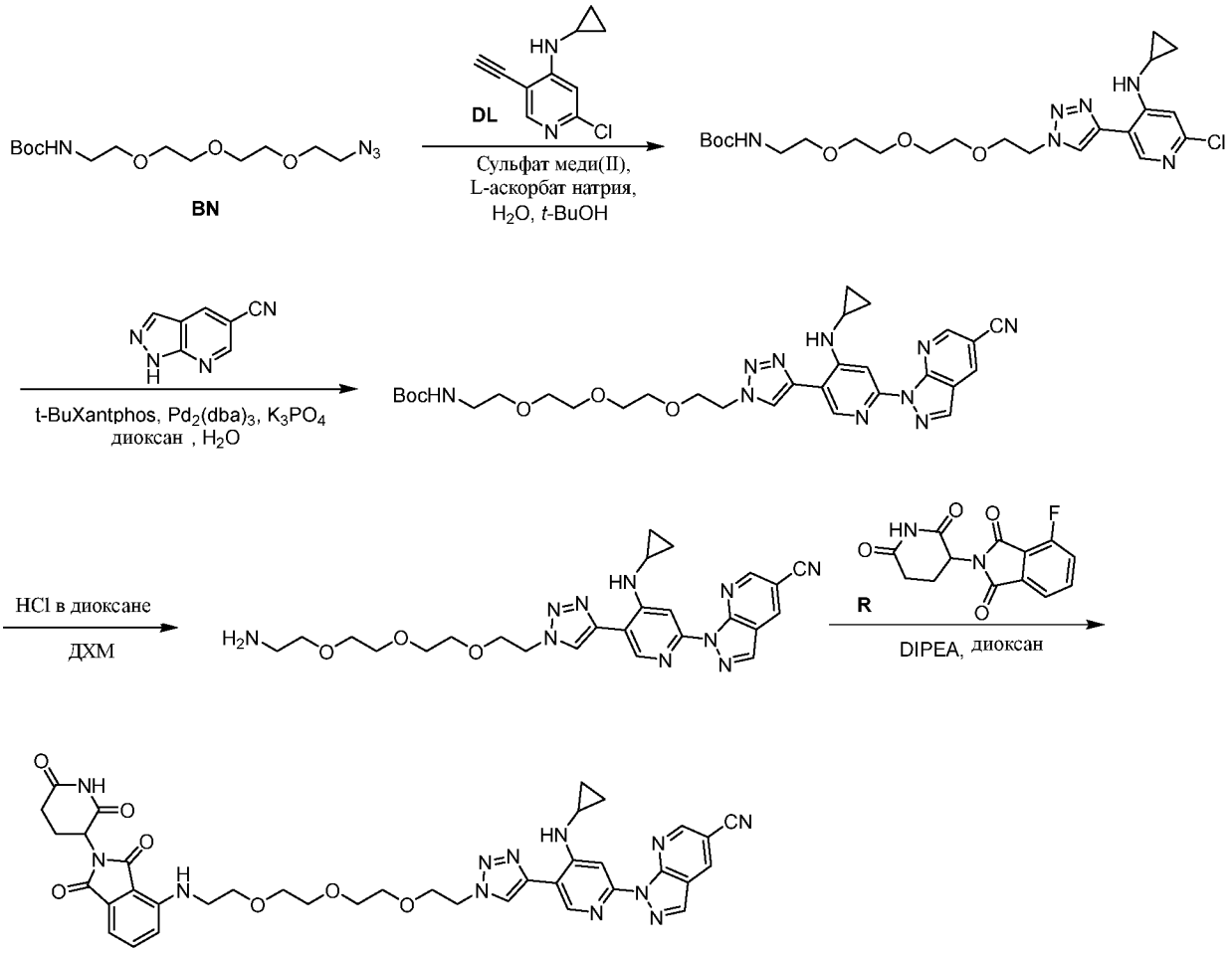
[005075] К смеси 4-(3-амино-2-фторпропокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (48,0 мг, 124 мкмоль, соль HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли 6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (64,8 мг, 149 мкмоль, соль ТФУ, промежуточное соединение L) и DIPEA (96,4 мг, 746 мкмоль). Затем HATU (70,9 мг, 186 мкмоль) к смеси добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-173** (24,0 мг, 28% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,95 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,72 - 8,62 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 5,18 - 5,01 (m, 2H), 4,69 - 4,44 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 0,99 - 0,81 (m, 2H), 0,58 - 0,56 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 652,2 $(M+H)^+$.

[005076] **Пример 174: 4-(Циклопропиламино)-N-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]окси-2-фторпропил]-6-(1,6-нафтиридин-2-иламино)пиридин-3-карбоксамид, I-174**



[005077] К смеси 4-(3-амино-2-фторпропокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (100 мг, 259 мкмоль, соль HCl, синтезированного на стадиях 1-2 примера 173) и DIPEA (167 мг, 1,30 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 4-(циклопропиламино)-6-(1,6-нафтиридин-2-иламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (83,3 мг, 259 мкмоль, промежуточное соединение N) и HATU (118 мг, 311 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Затем остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-174** (44,7 мг, 26% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 4H), 5,15 - 4,98 (m, 2H), 4,60 - 4,43 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,01 - 0,87 (m, 2H), 0,60 - 0,58 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 653,2 (M+H)$^+$.

[005078] **Пример 175: 1-[4-(циклопропиламино)-5-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-2-пиридил]пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил, I-175**



[005079] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[6-хлор-4-(циклопропиламино)-3-пиридил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005080] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (1,65 г, 5,19 ммоль, промежуточное соединение BN), $CuSO_4$ (4,14 мг, 26,0 мкмоль) и натрия (2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси -5-оксо-2H-фуран-3-олата (10,3 мг, 51,9 мкмоль) в смешанном растворителе H_2O (5 мл) и t-BuOH (5 мл) добавляли 2-хлор-N-циклопропил-5-этинил-пиридин-4-амин (500 мг, 2,60 ммоль, промежуточное соединение DL). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH_3•H_2O), в результате чего получали указанное в заголовке

соединение （1,02 г, 77% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 511,4 $(M+H)^+$.

[005081] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3-пиридил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005082] Трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[6-хлор-4-(циклопропиламино)-3-пиридил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (250 мг, 489 мкмоль), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил (177 мг, 1,22 ммоль, № CAS 1234616-67-1), $Pd_2(dba)_3$ (179 мг, 196 мкмоль), K_3PO_4 (312 мг, 1,47 ммоль) и t-Bu Xphos (83,1 мг, 196 мкмоль) переносили в пробирку для обработки микроволновым излучением. Затем в пробирку добавляли диоксан (5 мл) и H_2O (0,5 мл) для обработки микроволновым излучением. Смесь дегазировали и продували с помощью азота три раза, и затем плотно закрытую пробирку нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 8 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 36%-66%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30 мг, 9,4% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 619,0 $(M+H)^+$.

[005083] Стадия 3 -1-[5-[1-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-4-(циклопропиламино)-2-пиридил]пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил

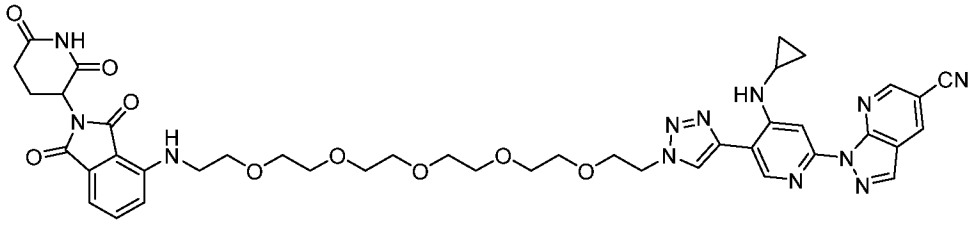
[005084] К раствору трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(5-цианопиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3-пиридил]триазол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (30 мг, 48,5 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (26,9 мг, 100% выход, соль HCl). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 519,3 $(M+H)^+$

[005085] Стадия 4 -1-[4-(циклопропиламино)-5-[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин -4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-2-пиридил]пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил

[005086] К раствору 1-[5-[1-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-4-(циклопропиламино)-2-пиридил]пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрила (26,9 мг,

48,5 мкмоль, соль HCl) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (14,7 мг, 53,3 мкмоль, промежуточное соединение R) в диоксане (3 мл) добавляли DIPEA (62,6 мг, 485 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 60 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA) -ACN]; B%: 20%-50%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-175** (13 мг, 35% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 - 11,03 (m, 1H), 9,06 - 9,03 (m, 1H), 9,03 - 9,00 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 - 8,41 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,58 - 3,54 (m, 4H), 3,53 - 3,49 (m, 6H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 2H), 0,65 - 0,57 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 775,4 $(M+H)^+$.

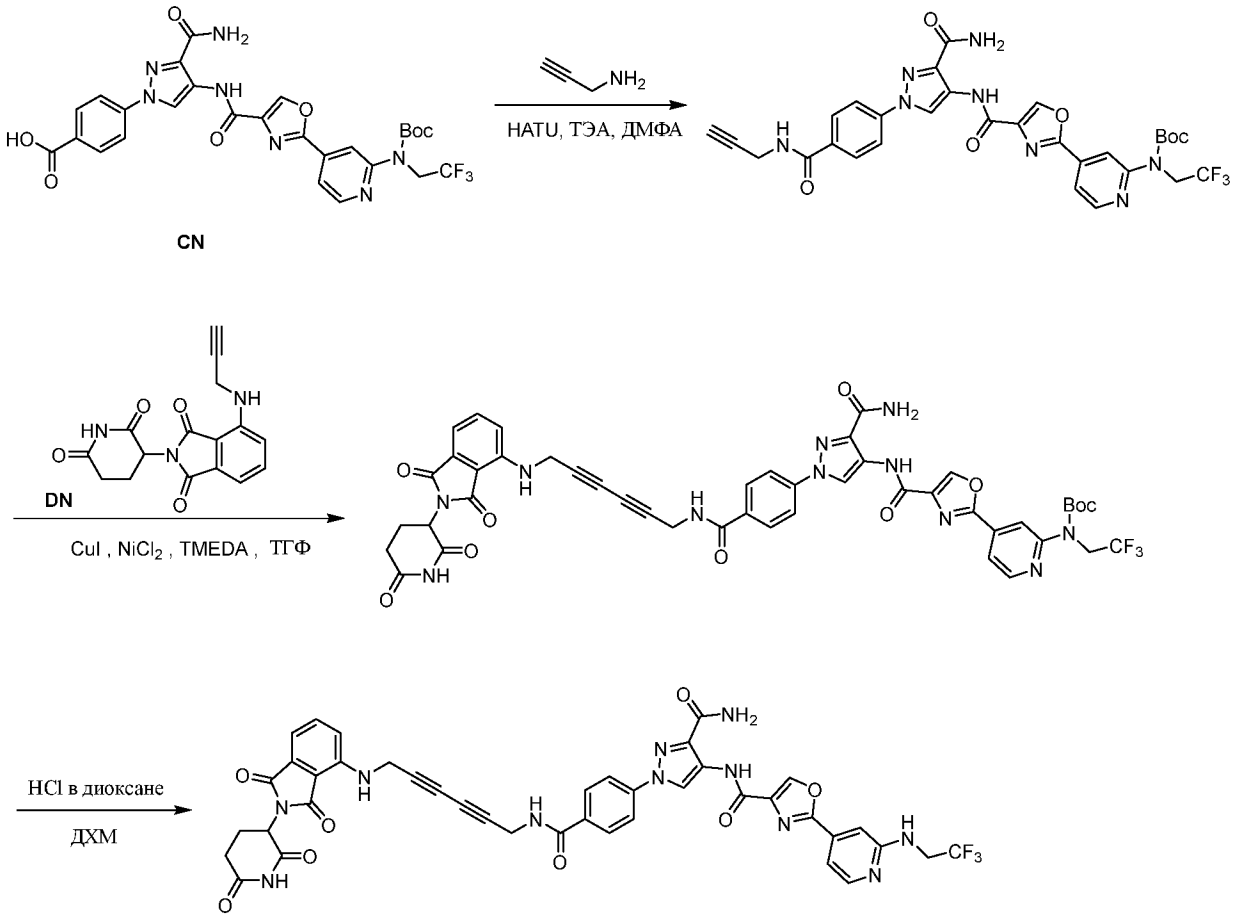
[005087] **Пример 176: 1-[4-(Циклопропиламино)-5-[1-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-2-пиридил]пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил, I-176**



[005088] 1-[4-(Циклопропиламино)-5-[1-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]-2-пиридил]пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрил **I-176** синтезировали как описано выше для примера 175 за исключением того, что промежуточное соединение BQ использовали в качестве азида на стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 9,07 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,0, 5,2 Гц, 2H), 6,49 - 6,40 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,63 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H),

3,95 - 3,92 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 8H), 3,54 - 3,50 (m, 10H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,75 - 2,67 (m, 3H), 2,14 - 2,13 (m, 1H), 1,82 - 1,77 (m, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,72 - 0,63 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 863,4 $(M+H)^+$.

[005089] **Пример 177: N-[3-карбамоил-1-[4-[6-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]гекса-2,4-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-177**



[005090] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(проп-2-инилкарбамоил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005091] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойной кислоты (200 мг, 324 мкмоль, промежуточное соединение CN) и проп-2-ин-1-амина (21,4 мг, 389 мкмоль, 24,9 мкл) в ДМФА (5,00 мл) добавляли HATU (148 мг, 389 мкмоль) и DIPEA (125 мг, 974 мкмоль, 169 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После

завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 15 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг, 99% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 11,04 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,04 - 8,99 (m, 2H), 8,63 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 3H), 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 4,92 - 4,82 (m, 2H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 3,11 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H).

[005092] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[6-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]гекса-2,4-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

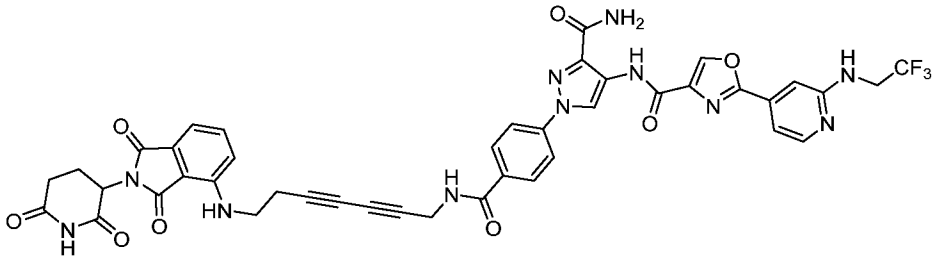
[005093] Раствор CuI (5,84 мг, 30,6 мкмоль), $NiCl_2{,}6H_2O$ (1,82 мг, 7,66 мкмоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтан-1,2-диамина (356 мкг, 3,06 мкмоль) растворяли в ТГФ (4,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(проп-2-инилкарбамоил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (100 мг, 153 мкмоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-(проп-2-иниламино)изоиндолин-1,3-дион (238 мг, 766 мкмоль, промежуточное соединение DN) в ТГФ (4,00 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали с использованием AcOEt (30 мл). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 50%-80%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25,0 мг, 16% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 962,0 $(M+H)^+$.

[005094] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-[4-[6-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]гекса-2,4-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005095] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[6-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]гекса-2,4-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-

трифторэтил)карбамата (20,0 мг, 19,75 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2,00 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 40%-70%, 13 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-177** (2,94 мг, 16% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,14 - 9,08 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 7,02 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 862,1 $(M+H)^+$.

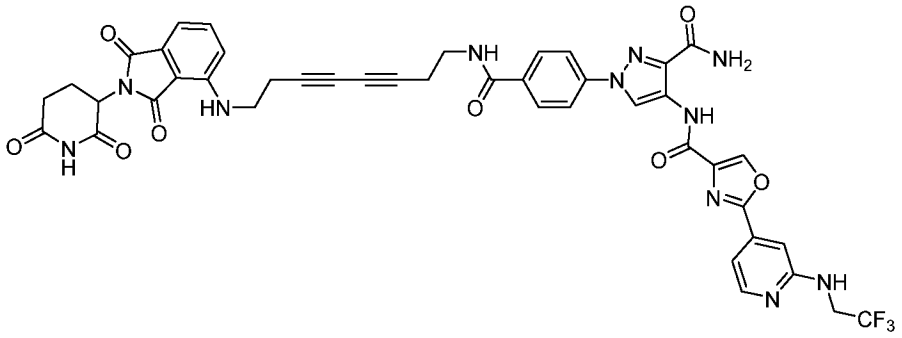
[005096] **Пример 178: N-[3-карбамоил-1-[4-[7-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]гепта-2,4-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-178**



[005097] N-[3-карбамоил-1-[4-[7-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]гепта-2,4-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид **I-178** синтезировали как описано в примере 177, с использованием промежуточного соединения CN в качестве кислоты и проп-2-ин-1-амин в качестве алкина на стадии 1 и промежуточного соединения DO в качестве алкина на стадии 2, реакцию проводили в течение 80 ч при комнатной температуре. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 9,06 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,76 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 5,10 - 5,04 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 4,20 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,73 - 3,45 (m, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 1H);

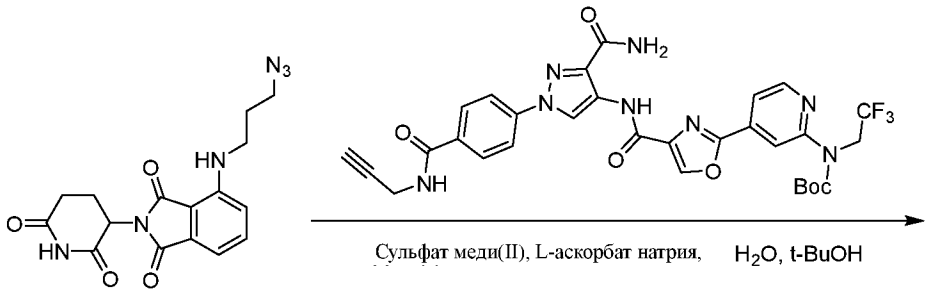
ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 876,2 $(M+H)^+$.

[005098] **Пример 179: N-[3-карбамоил-1-[4-[8-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]окта-3,5-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-179**

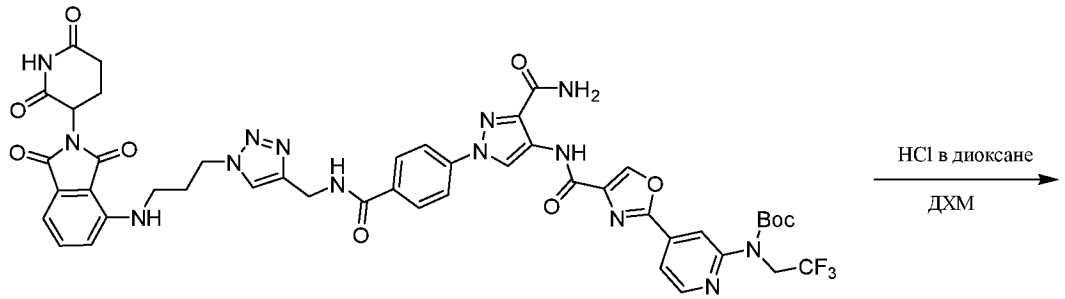


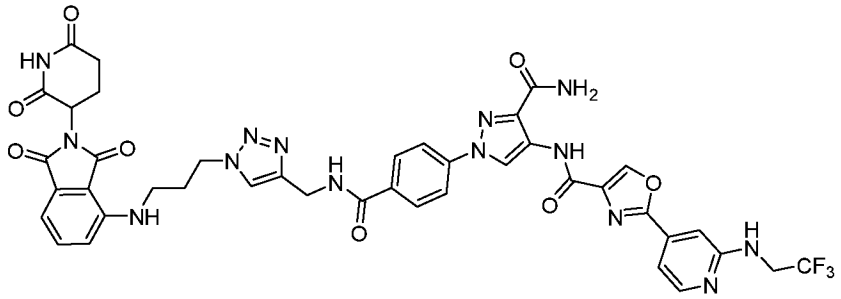
[005099] N-[3-карбамоил-1-[4-[8-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]окта-3,5-диинилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид **I-179** синтезировали как описано в примере 177, с использованием промежуточного соединения CN в качестве кислоты и бут-3-ин-1-амина (гидрохлоридная соль) в качестве алкина на стадии 1 и промежуточного соединения DO в качестве алкина на стадии 2, реакцию проводили в течение 80 ч при комнатной температуре. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,05 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 8,83 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 8,03 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,74 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 4H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 6H), 2,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 890,2 $(M+H)^+$.

[005100] **Пример 180: N-[3-карбамоил-1-[4-[[1-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропил]триазол-4-ил]метилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-180**



DP





[005101] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[1-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропил]триазол-4-ил]метилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

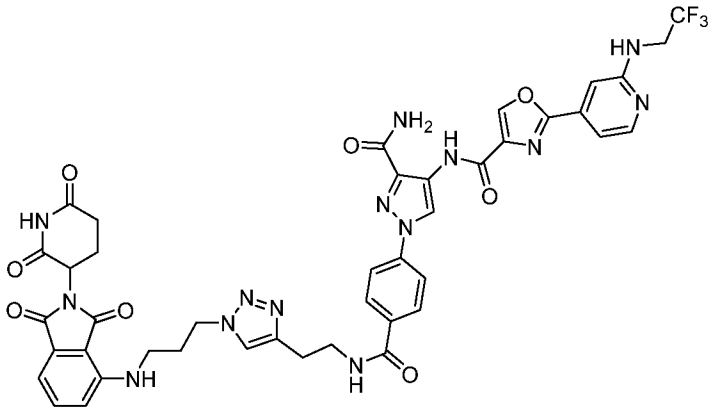
[005102] К раствору 4-(3-азидопропиламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (131 мг, 368 мкмоль, промежуточное соединение DP) и трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(проп-2-инилкарбамоил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (120 мг, 184 мкмоль, синтезированного на стадии 1 примера 177) в трет-бутаноле (4 мл) и H_2O (4 мл) добавляли натрий(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидроксил-5-оксо-2H-фуран-3-олат (728 мкг, 3,68 мкмоль) и $CuSO_4$

(293 мкг, 1,84 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, и остаток растирали с H_2O (50 мл). Затем твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 48%-78%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 32% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1009,5 $(M+H)^+$.

[005103] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-[4-[[1-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропил]триазол-4-ил]метилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

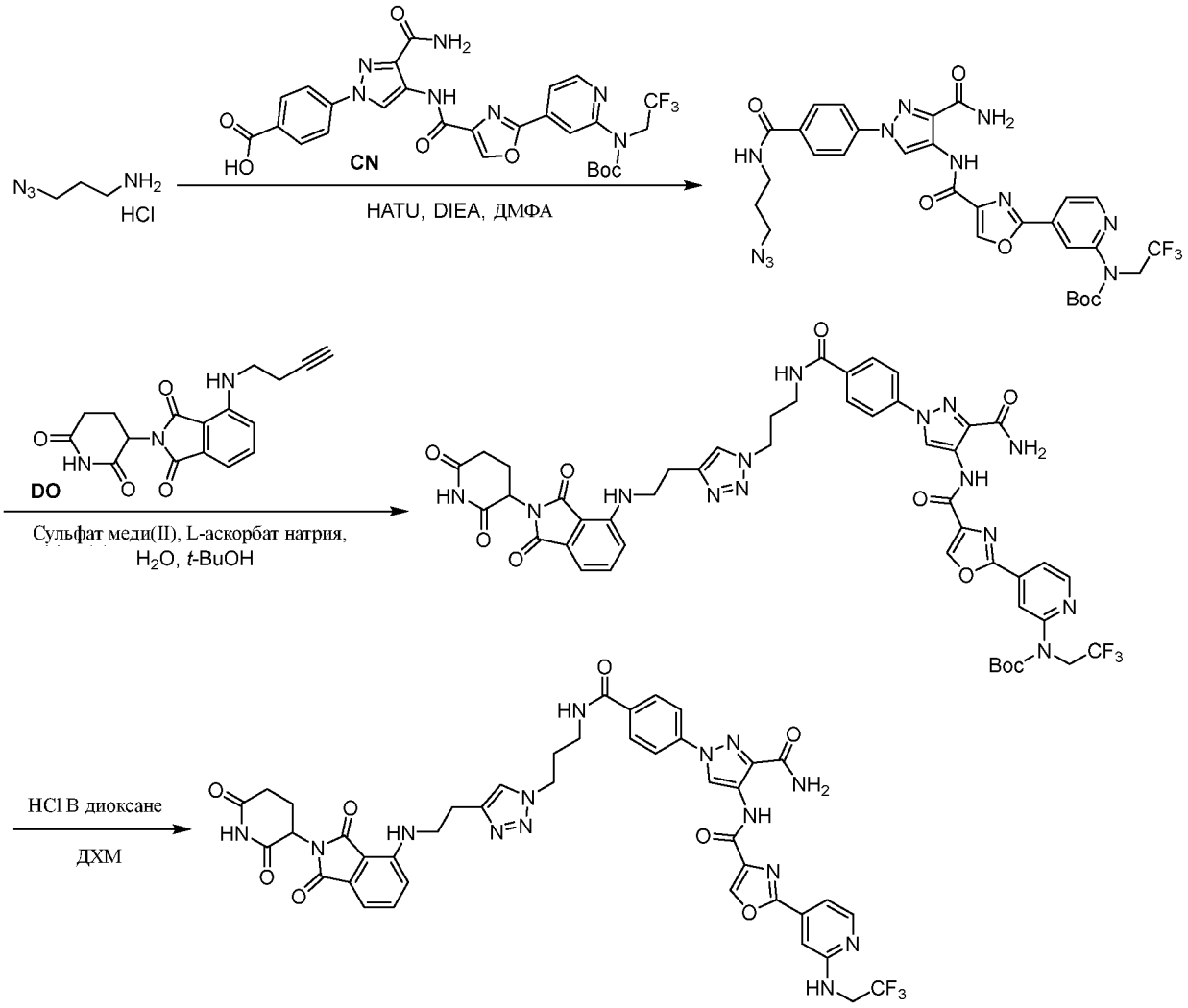
[005104] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[1-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропил]триазол-4-ил]метилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (60,0 мг, 59,5 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-180** (14,2 мг, 24% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,20 - 9,20 (m, 1H), 9,05 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,23 - 7,98 (m, 7H), 7,79 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,72 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 4,8, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,44 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 909,4 $(M+H)^+$.

[005105] **Пример 181: N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[1-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропил]триазол-4-ил]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-181**



[005106] N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[1-[3-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]пропил]триазол-4-ил]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамида **I-181** синтезировали как описано в примере 180, с использованием азида в качестве промежуточного соединения DP и алкина трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(бут-3-инилкарбамоил)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (синтезировано на стадии 1 примера 179) на начальной стадии. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,02 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,69 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 4H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 2,05 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 923,4 $(M+H)^+$.

[005107] **Пример 182: N-[3-карбамоил-1-[4-[3-[4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил]триазол-1-ил]пропилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-182**



[005108] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(3-азидопропилкарбамоил)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005109] К раствору 3-азидопропан-1-амина (44,3 мг, 324 мкмоль, соль HCl) и 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-карбамоил-пиразол-1-ил]бензойной кислоты (0,20 г, 324 мкмоль, промежуточное соединение CN) в ДМФА (4 мл) добавляли DIPEA (209 мг, 1,62 ммоль, 282 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 минут, и затем к смеси добавляли HATU (148 мг, 389 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью

обращенно-фазовой хроматографии ($NH_3•H_2O$), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 77% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 698,2 $(M+H)^+$.

[005110] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[3-[4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил]триазол-1-ил]пропилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

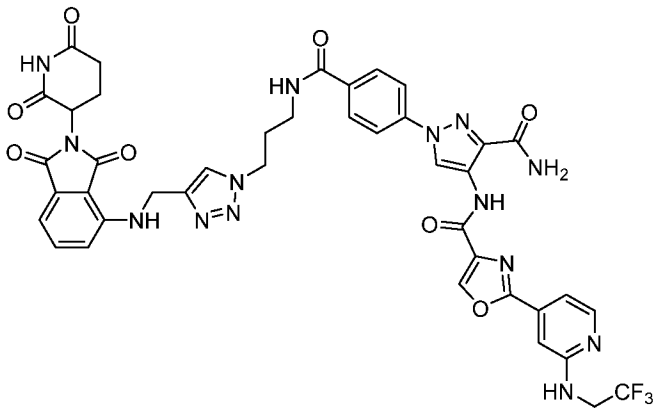
[005111] К раствору 4-(бут-3-иниламино)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (35,0 мг, 107 мкмоль, промежуточное соединение DO) и трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-(3-азидопропилкарбамоил)фенил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (112 мг, 161 мкмоль) в H_2O (1,00 мл) и трет-бутанола (3,00 мл) добавляли $CuSO_4$ (171 мкг, 1,08 мкмоль) и натрий(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2H-фуран-3-олат (426 мкг, 2,15 мкмоль) и полученную смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30,0 мг, 27% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1045,2 $(M+Na)^+$.

[005112] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-[4-[3-[4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил]триазол-1-l]пропилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005113] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[3-[4-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этил]триазол-1-ил]пропилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (30,0 мг, 29,3 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 5,00 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 35%-65%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-182** (11,8 мг, 43% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,08 - 9,05 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H),

8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,02 - 8,01 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,43 - 4,39 (m, 2H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,56 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 944,9 $(M+Na)^+$.

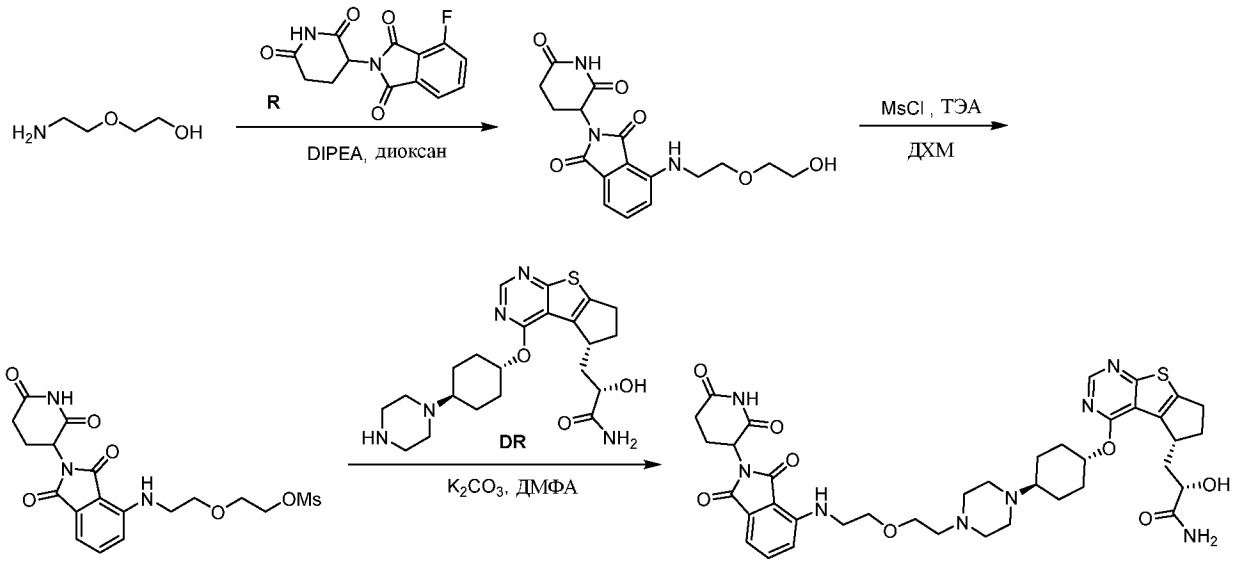
[005114] **Пример 183: N-[3-карбамоил-1-[4-[3-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]метил]триазол-1-ил]пропилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-183**



[005115] N-[3-карбамоил-1-[4-[3-[4-[[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]метил]триазол-1-ил]пропилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид **I-183** синтезировали как описано выше для примера 182, с использованием алкина, представляющего собой промежуточное соединение DN, на второй стадии. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 8,64 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 4H), 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,43 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,25 (dd, J = 6,4, 9,8 Гц, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 909,2 $(M+H)^+$.

[005116] **Пример 184: T(2R)-3-[(8R)-1-[4-[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]циклогексокси]-7,8-**

дигидро-6H-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]-2-гидрокси-пропанамид, I-184



[005117] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этиламино]изоиндолин-1,3-дион

[005118] К раствору 2-(2-аминоэтокси)этанола (500 мг, 3,53 ммоль, соль HCl) в диоксане (15 мл) добавляли DIPEA (3,65 г, 28,2 ммоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (1,07 г, 3,88 ммоль, промежуточное соединение R) и полученную смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 37% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 8,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,61 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,63 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,61 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,55 - 3,44 (m, 6H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 362,0 (M+H)$^+$.

[005119] Стадия 2 - 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметан- сульфонат

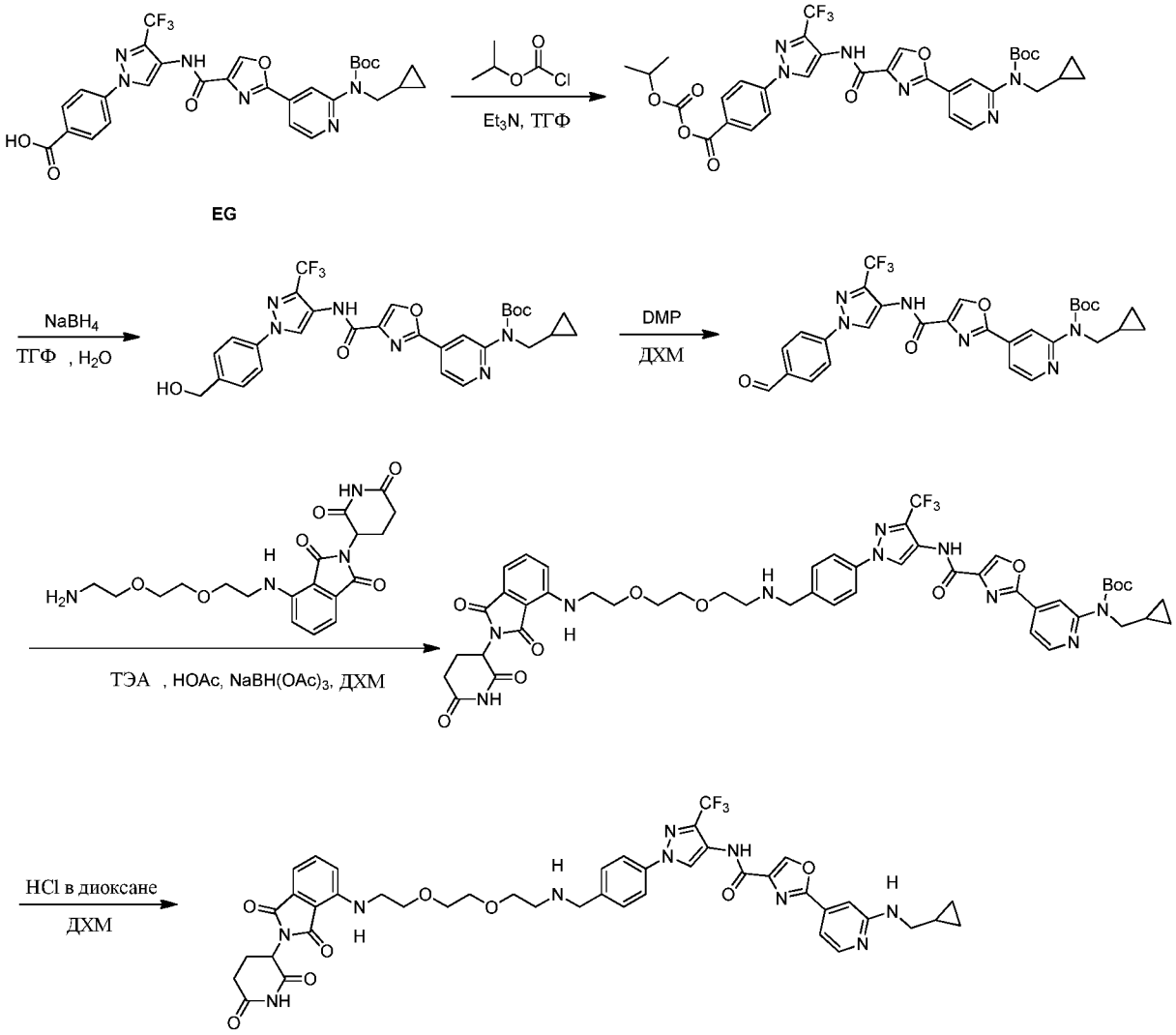
[005120] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этиламино]изоиндолин-1,3-диона (200 мг, 525 мкмоль) и ТЭА (159 мг, 1,58 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли MsCl (120 мг, 1,05 ммоль) при 0°C. Затем смесь оставляли

нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) при 0 °C, и затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (2 X 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 86% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 440,0 $(M+H)^+$.

[005121] Стадия 3 - Т(2R)-3-[(8R)-1-[4-[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]пиперазин-1-ил]циклогексокси]-7,8-дигидро-6Н-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]-2-гидрокси-пропанамид

[005122] К раствору (2*R*)-2-гидрокси-3-[(8*R*)-1-(4-пиперазин-1-илциклогексокси)-7,8-дигидро-6*H*-циклопента[4,5]тиено[1,2-c]пиримидин-8-ил]пропанамид (40 мг, 82,9 мкмоль соль HCl, промежуточное соединение DR) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (45,8 мг, 331 мкмоль) и 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфонат (48,6 мг, 99,5 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-184** (23,5 мг, 35% выход, соль FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 6H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 10H), 2,38 - 2,26 (m, 4H), 2,20 - 2,01 (m, 3H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 789,3 $(M+H)^+$.

[005123] **Пример 185: 3-2-(2-((Циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)-N-(1-(4-(((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид, I-185**



[005124] Стадия 1 - 4-(4-(2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензойный(изопропилкарбоновый)ангидрид

[005125] К раствору 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (700 мг, 960 мкмоль, промежуточное соединение EG) в ТГФ (10 мл) добавляли ТЭА (194 мг, 1,92 ммоль). Затем реакционную смесь охлаждали до -10 °C. Затем добавляли изопропилхлорформиат (235 мг, 1,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (720 мг, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z*

699,0 $(M+H)^+$.

[005126] Стадия 2 - Трет-бутил(циклопропилметил)(4-(4-((1-(4-(гидроксиметил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат

[005127] К раствору изопропоксикарбонил-4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (720 мг, 876 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (66,3 мг, 1,75 ммоль) и воду (63,1 мг, 3,50 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (520 мг, 99 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,96 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,59 (s, 9H), 0,93 - 0,81 (m, 1H), 0,47 - 0,42 (m, 2H), 0,30 - 0,26 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 599,2 $(M+H)^+$.

[005128] Стадия 3 - Трет-бутил(циклопропилметил)(4-(4-((1-(4-формилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат

[005129] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-*N*-[4-[4-[[1-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (320 мг, 535 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (454 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 20 мл), затем промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% HCl), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (123 мг, 39% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Гц,

2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 0,78 - 0,76 (m, 2H), 0,45 - 0,44 (m, 2H).

[005130] Стадия 4 - Трет-бутил(циклопропилметил)(4-(4-((1-(4-(((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат

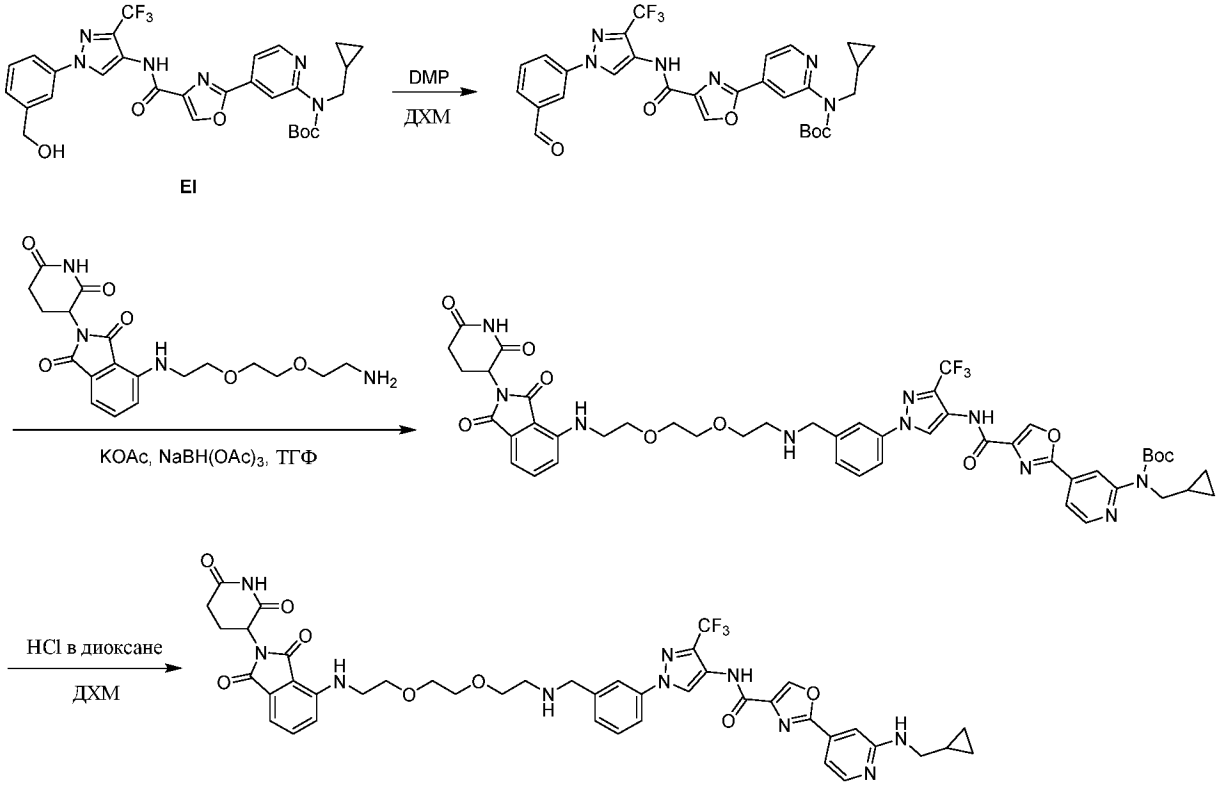
[005131] К раствору 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (67,8 мг, 154 мкмоль, HCl) в смешанном растворителе ДХМ (30 мл) и ТГФ (30 мл) добавляли ТЭА (17,0 мг, 168 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-(4-формилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (100 мг, 168 мкмоль, синтезированный на стадиях 1-2 примера 127), HOAc (20,1 мг, 335 мкмоль, 19,2 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (71,1 мг, 335 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (2 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (150 мг, 91% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 885,1 $(M+H-100)^+$.

[005132] Стадия 5 - 3-2-(2-((Циклопропилметил)амино)пиридин-4-ил)-N-(1-(4-(((2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

[005133] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-[4-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (150 мг, 152 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток

очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)- ACN]; B%: 10%-40%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-185** (61,0 мг, 45% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 6,87 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 2H), 6,38 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,83 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 3,24 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,85 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 0,89 - 0,81 (m, 1H), 0,27 - 0,21 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 885,1 $(M+H)^+$.

[005134] **ПРИМЕР 186: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[1-[3-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3 -диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-186**



[005135] Стадия 1 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-(3-формилфенил)-

3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[005136] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (320 мг, 534 мкмоль. Промежуточное соединение EI) в ДХМ (8,00 мл) добавляли DMP (105 мг, 249 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 часов. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (2 X 30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 87% выход) в виде твердого вещества красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,04 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,18 - 1,11 (m, 1H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H).

[005137] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-[3-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

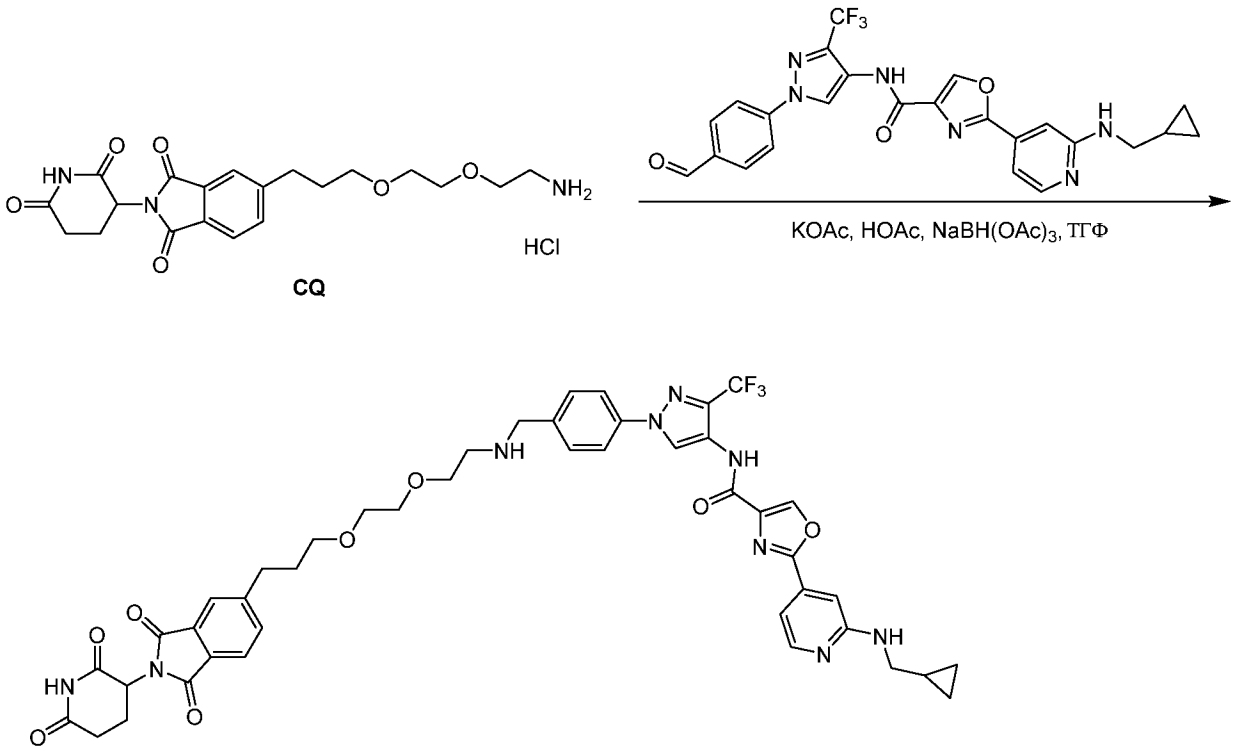
[005138] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-(3-формилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (100 мг, 167 мкмоль) и 4-[2-[2-(2-амино этокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (88,6 мг, 201 мкмоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 примера 127) в ТГФ (30,0 мл) добавляли KOAc (32,9 мг, 335 мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (71,0 мг, 335 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь гасили водой (2 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (80,0 мг, 48% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 985,4 $(M+H)^+$.

[005139] Стадия 3 -2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[1-[3-[[2-[2-[2-[[2-

(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005140] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[1-[3-[[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (80,0 мг, 81,2 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 2,00 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-186** (41,2 мг, 57% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,64 - 6,54 (m, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 10H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 885,1 $(M+H)^+$.

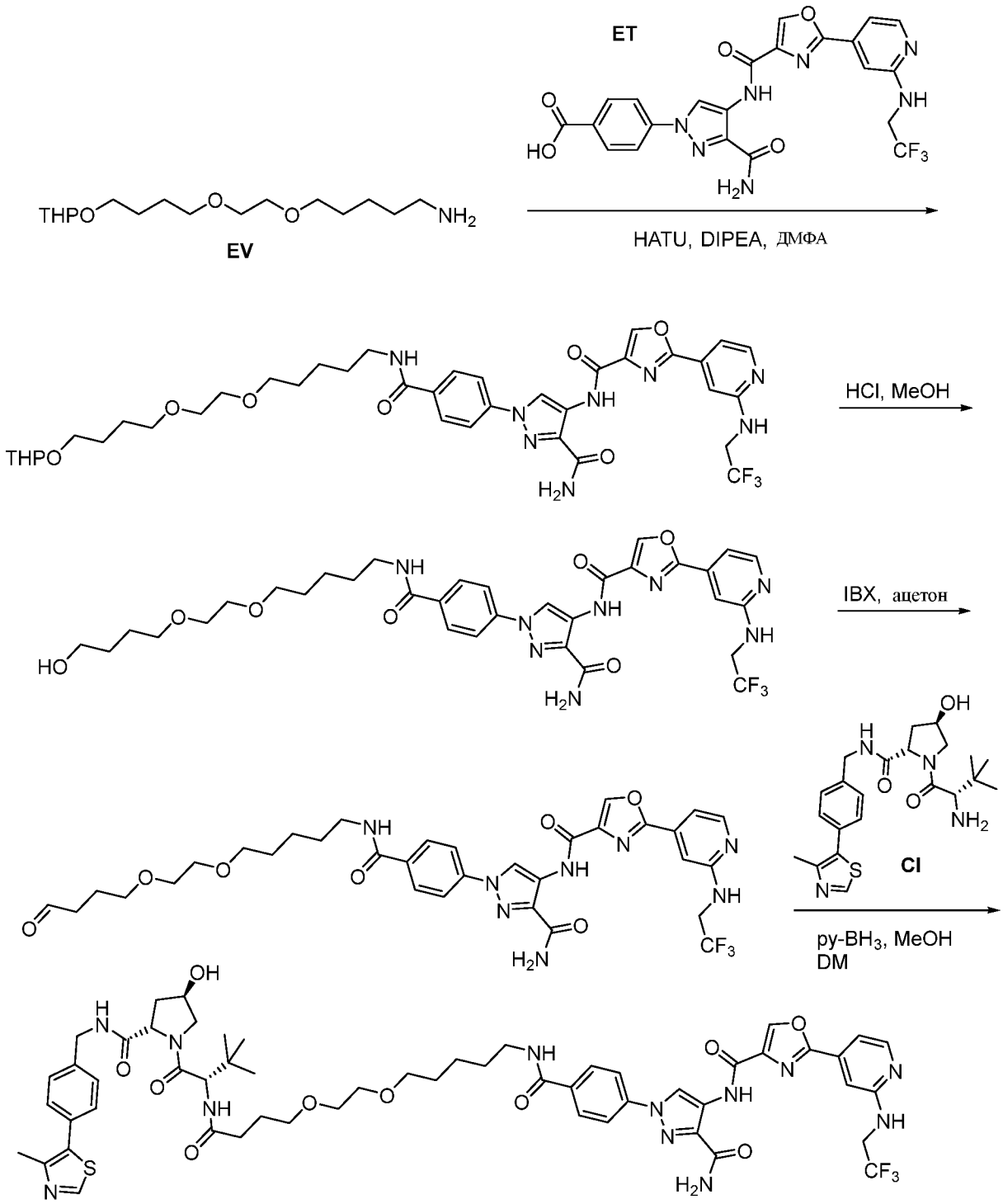
[005141] **Пример 187: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[1-[4-[[2-[2-[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-187**



[005142] К раствору 5-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (45,0 мг, 102 мкмоль, соль HCl, промежуточное соединение CQ) и 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[1-(4-формилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида (54,5 мг, 102 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-3 примера 185) в ТГФ (10 мл) добавляли KOAc (20,1 мг, 205 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем порциями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (54,2 мг, 256 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли HOAc (1,23 г, 20,5 ммоль, 1,17 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Наконец, еще добавляли $NaBH(OAc)_3$ (54,2 мг, 256 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл), и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза (ACN-вода/0,1%FA)) и лиофилизировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-187** (21,5 мг, 22% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 5,6, 13,2 Гц,

1H), 3,79 (s, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 4H), 3,41 - 3,75 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,95 - 2,76 (m, 4H), 2,71 - 2,60 (m, 4H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 884,0 $(M+H)^+$.

[005143] **Пример 188: N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-((5-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)пентил)окси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид, I-188**



[005144] Стадия 1 - N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

[005145] 5-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этокси)пентан-1-амин (122 мг, 0,38 ммоль, промежуточное соединение EV) растворяли в ДМФА (2 мл). Затем добавляли 4-(3-карбамоил-4-(2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1*H*-пиразол-1-ил)бензойную кислоту (198 мг, 0,38 ммоль, промежуточное соединение ET), HATU (159 мг, 0,42 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции этилацетатом (3 раза). Объединенный органический слой промывали водой, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Затем смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент 0-10% метанол в дихлорметане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (161 мг, 50%) в виде порошка желтого цвета.

[005146] Стадия 2 - N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-(4-гидроксибутокси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

[005147] N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (161 мг, 0,19 ммоль) растворяли в 1,25 М растворе HCl в метаноле (1,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества оранжевого цвета (142 мг, количественный выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 731,4 $(M+H)^+$.

[005148] Стадия 3 - N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-(4-оксобутокси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

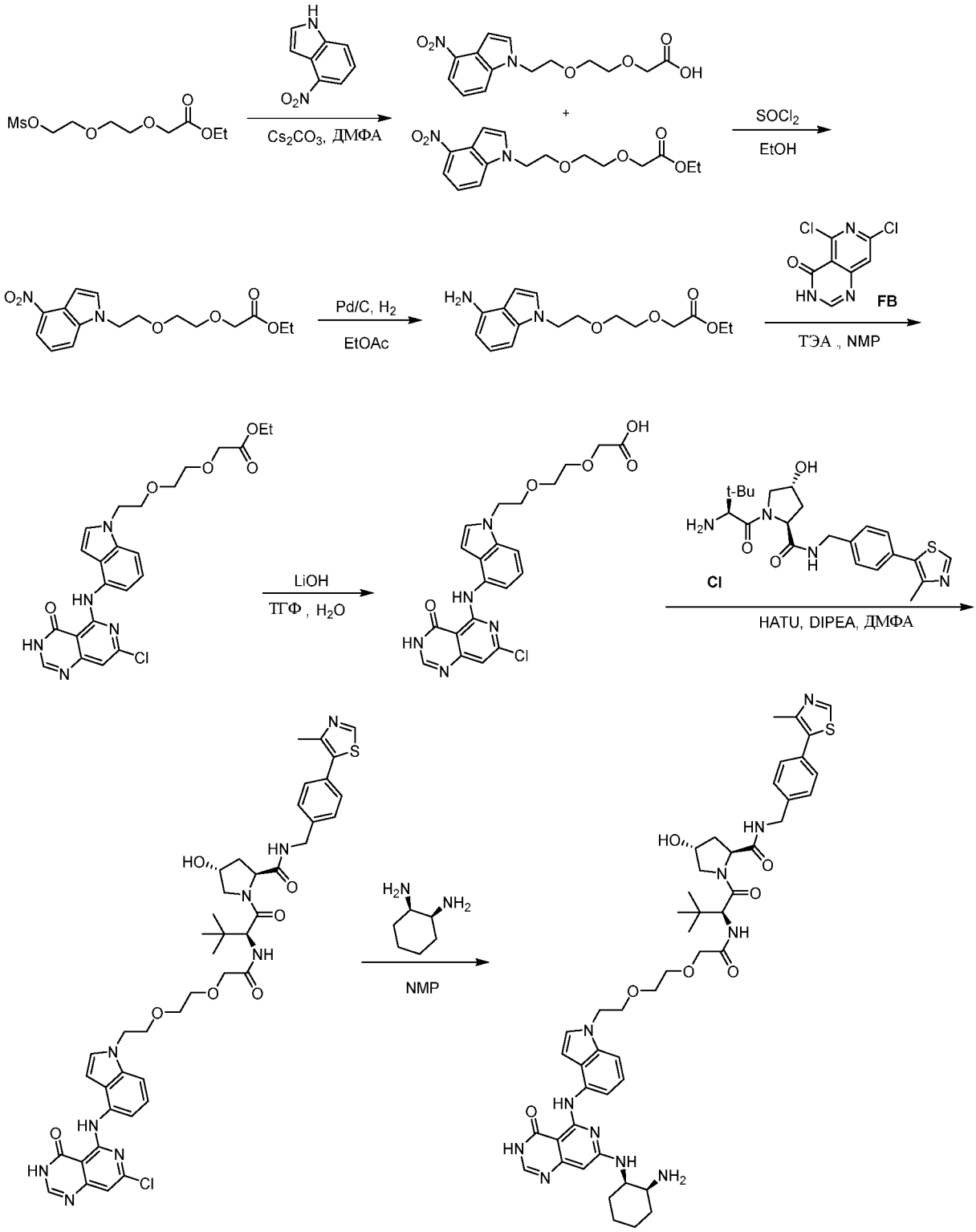
[005149] К суспензии N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-(4-гидроксибутокси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида (142 мг, 0,19 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (156 мг, 0,57 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 55 °C в плотно закрытой пробирке в течение 16 ч. Затем реакционную смесь

гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое непосредственно применяли на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 729,4 $(M+H)^+$.

[005150] Стадия 4 - N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-((5-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)пентил)окси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид

[005151] N-(3-карбамоил-1-(4-((5-(2-(4-оксобутокси)этокси)пентил)карбамоил)фенил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид (177 мг, 0,24 ммоль) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (125 мг, 0,29 ммоль, промежуточное соединение CI) растворяли в смеси метанола (1,4 мл) и дихлорметана (0,8 мл) и перемешивали в течение 5 минут перед добавлением боранпиридинового комплекса (49 мкл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли этилацетатом и распределяли с использованием насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Указанный осадок отфильтровывали и смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 раза). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом. Очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент смеси 0-60% метанола в дихлорметане), в результате чего получали 74 мг неочищенного продукта. Вторую очистку проводили с использованием хроматографии на силикагеле (градиент 10-40% метанола в дихлорметане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-188** (20 мг, 7%) в виде порошка желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,00 (s; 1 H); 9,02 (d; J = 2,46 Гц; 2 H); 8,95-8,96 (m; 1 H); 8,52-8,56 (m; 2 H); 8,24 (d; J = 5,29 Гц; 1 H); 8,12 (s; 1 H); 8,08 (d; J = 8,51 Гц; 2 H); 7,99 (d; J = 8,39 Гц; 2 H); 7,76 (s; 1 H); 7,68 (t; J = 6,53 Гц; 1 H); 7,34-7,42 (m; 4 H); 7,25 (s; 1 H); 7,16 (d; J = 5,39 Гц; 1 H); 5,02 (d; J = 3,19 Гц; 1 H); 4,50 (t; J = 8,16 Гц; 1 H); 4,30-4,39 (m; 3 H); 4,17-4,28 (m; 4 H); 3,48-3,57 (m; 2 H); 3,44 (s; 4 H); 3,20-3,40 (m; 6 H); 2,99 (s; 1 H); 2,41-2,43 (m; 4 H); 2,22-2,32 (m; 2 H); 1,41-1,57 (m; 6 H); 1,28-1,37 (m; 6 H); 0,88 (s; 9 H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* $[M+2H]^{2+}$: 572,3.

[005152] Пример 189: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо [4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид, I-189



[005153] Стадия 1 - Этил-2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]ацетат и 2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]уксусная кислота

[005154] К раствору 4-нитро-1H-индола (649 мг, 4,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,26 г, 10,0 ммоль) в ДМФА (15,0 мл) добавляли этил-2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]ацетат (1,30 г, 4,81 ммоль, синтезированный на стадиях 1-2 получения промежуточного соединения BM), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, остаток разбавляли водой (40 мл) и подкисляли с помощью насыщенного водного раствора лимонной кислоты (10 мл) до тех пор, пока pH не становился равен 2. Затем смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (30 мл X 5). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали смесь этил-2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]ацетата (800 мг, 59% выход) и 2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]уксусной кислоты (500 мг, 40% выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 359,0 $(M+Na)^+$ и ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 309,0 $(M+H)^+$.

[005155] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]ацетат

[005156] К смеси этил-2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]ацетата (800 мг, 2,38 ммоль) и 2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]уксусной кислоты (500 мг, 1,62 ммоль) в EtOH (10,0 мл) добавляли $SOCl_2$ (1,00 г, 8,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток разбавляли водой (15 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (20 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (950 мг, 66% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,38 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,82 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,64 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 337,1 $(M+H)^+$.

[005157] Стадия 3 - Этил-2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]ацетат

[005158] К раствору этил-2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]ацетата (950 мг, 2,82 ммоль) в ЭА (12,0 мл) добавляли Pd/C (600 мг, 2,82 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували с помощью газообразного водорода 3 раза. Смесь

перемешивали в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (850 мг, 98% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,03 (t, J = 8 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,41 - 6,39 (m, 2H), 4,27 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,60 - 3,56 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 307,1 $(M+H)^+$.

[005159] Стадия 4 - Этил-2-[2-[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]ацетат

[005160] К раствору этил-2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]ацетата (500 мг, 1,63 ммоль) и 5,7-дихлор-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-она (352 мг, 1,63 ммоль, промежуточное соединение FB) в NMP (4 мл) добавляли ТЭА (329 мг, 3,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 140 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/2), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 63% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,95 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,56 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 4,10 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,53 (d, J = 3,6 Гц, 4H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 486,0 $(M+H)^+$.

[005161] Стадия 5 -2-[2-[2-[4-[(7-Хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]уксусная кислота

[005162] К раствору этил-2-[2-[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]ацетата (260 мг, 535 мкмоль) в ТГФ (3,00 мл) и H_2O (3,00 мл) добавляли LiOH (51,2 мг, 2,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl (1 мл) до тех пор, пока pH не становился равен 3, затем разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (50 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под

вакуумом, в результате чего получали указанный продукт (230 мг, 93% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 458,1 $(M+H)^+$.

[005163] Стадия 6 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]indo l-1-ил]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

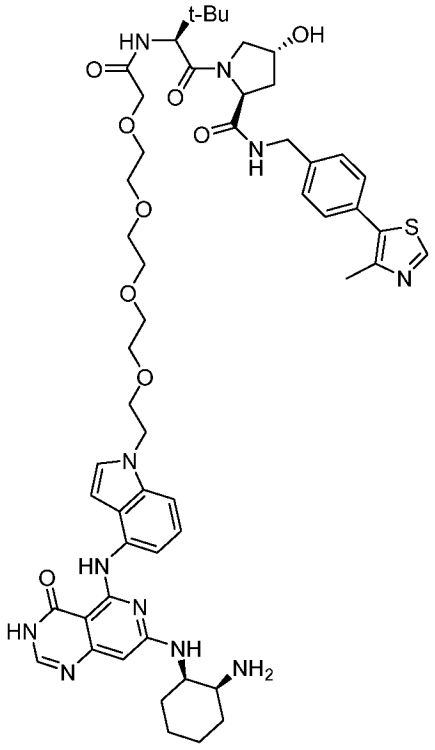
[005164] Раствор 2-[2-[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]уксусной кислоты (180 мг, 393 мкмоль) в ДМФА (3,00 мл) охлаждали до 0 °C. Затем добавляли (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (166 мг, 357 мкмоль, соль HCl, промежуточное соединение CI), DIPEA (277 мг, 2,14 ммоль) и HATU (163 мг, 428 мкмоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ДМФА. Остаток разбавляли водой (40 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (40 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (обращенная фаза (0,1% FA)), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (255 мг, 81% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 870,4 $(M+H)^+$.

[005165] Стадия 7 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[005166] Смесь (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилти-азол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (100 мг, 114 мкмоль) и (1R,2S)-циклогексан-1,2-диамина (52,4 мг, 459 мкмоль) в NMP (2 мл) помещали в плотно закрытую пробирку и перемешивали при 140°C в течение 1,5 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-189**

(21,0 мг, 18% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,61 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,30-8,24 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц,1H), 7,08 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,60 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,46 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,31(m, 4H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 2H), 3,63 - 3,60(m, 2H), 3,58 - 3,56 (m, 2H), 3,54 - 3,53 (m, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 4H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,00 - 0,92 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 948,3 $(M+H)^+$.

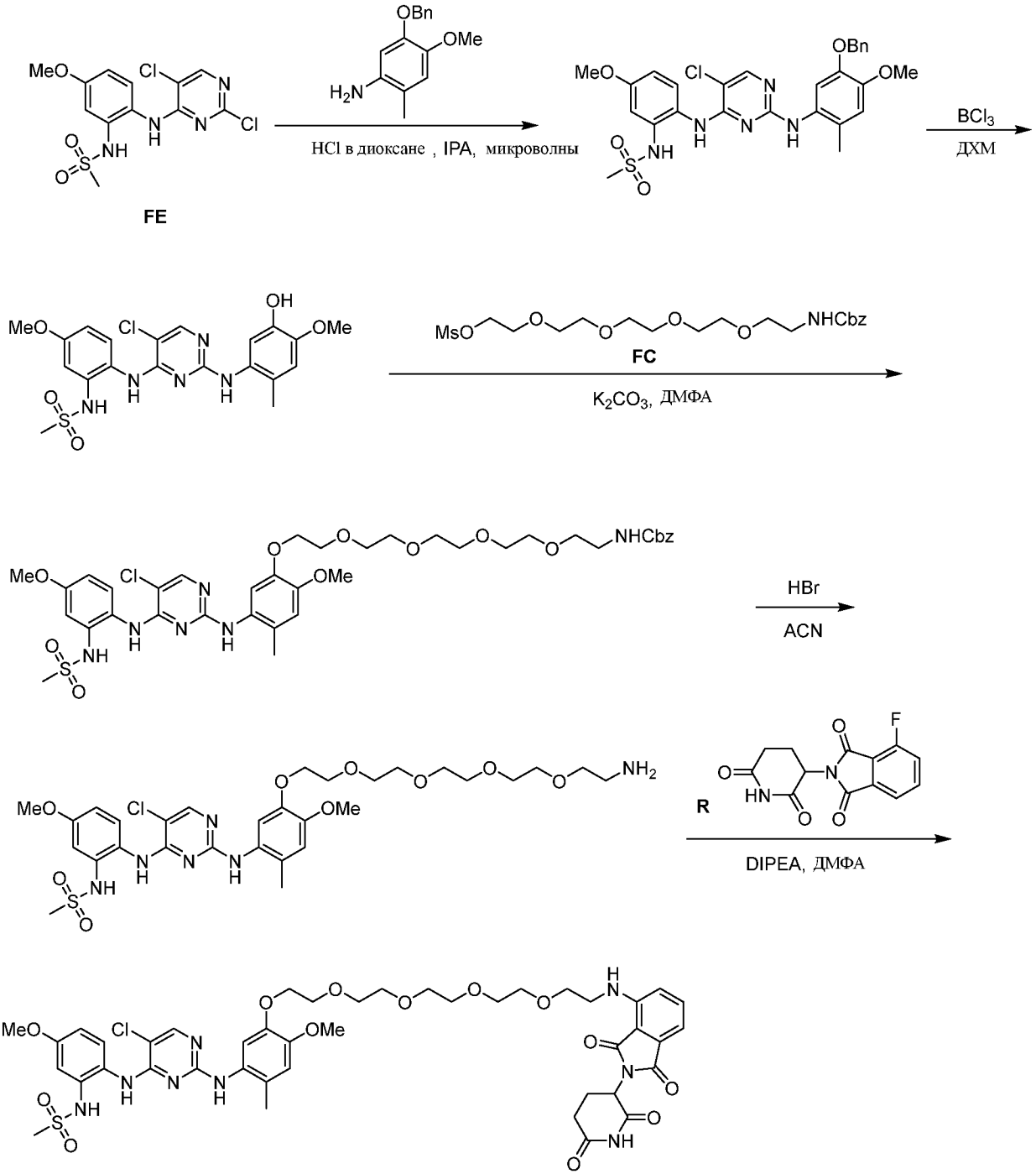
[005167] **Пример 190: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид, I-190**



[005168] Указанное в заголовке соединения **I-190** синтезировали как описано для приведенного выше способа примера 189, с использованием промежуточного соединения BK в качестве мезилата на первой стадии, которую проводили при 80 °C в течение 8 ч. Изменения времени и температуры были следующими: стадию 2 проводили при 80 °C в

течение 6 ч, стадию 3 проводили при комнатной температуре в течение 6 ч и стадию 7 проводили при 150 °C в течение 1,5 ч. Характеристические данные конечного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,68 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,44 - 4,17 (m, 10H), 3,90 (s, 2H), 3,79 - 3,37 (m, 18H), 2,44 (s, 3H), 2,13 - 1,83 (m, 4H), 1,79 - 1,56 (m, 4H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1036,3 $(M+H)^+$.

[005169] Пример 191: N-[2-[[5-хлор-2-[5-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4-метокси-2-метил-анилино]пиримидин-4-ил]амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамид, I-191



[005170] Стадия 1 - N-[2-[[2-(5-бензилокси-4-метокси-2-метил-анилино)-5-хлор-пиримидин-4-ил]амино]-5- метокси-фенил]метансульфонамид

[005171] Смесь N-[2-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамида (1,00 г, 2,75 ммоль, промежуточное соединение FE), 5-бензилокси-4-метокси-2-метил-анилина (735 мг, 3,03 ммоль, синтезированного на стадиях

1-3 получения промежуточного соединения FE), HCl в диоксане (4 M, 996 мкл) и IPA(10 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препколоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,50 г, 95% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 570,0 $(M+H)^+$.

[005172] Стадия 2 - N-[2-[[5-хлор-2-(5-гидрокси-4-метокси-2-метил-анилино)пиримидин-4-ил]амино]-5- метокси-фенил]метансульфонамид

[005173] К смеси N-[2-[[2-(5-бензилокси-4-метокси-2-метил-анилино)-5-хлор-пиримидин-4-ил]амино]-5-метоксифенил]метансульфонамида (2,50 г, 4,39 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли BCl_3·ДХМ (1 M, 26,34 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 200 мл). Затем объединенный органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препколоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,70 г, 80% выход) в виде твердого вещества бледного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 480,1 $(M+H)^+$.

[005174] Стадия 3 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005175] К смеси N-[2-[[5-хлор-2-(5-гидрокси-4-метокси-2-метил-анилино)пиримидин-4-ил]амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамида (150 мг, 312 мкмоль) и 2-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбонил амино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (168 мг, 375 мкмоль, промежуточное соединение FC) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (64,7 мг, 468 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Затем реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, в результате чего получали указанное в

заголовке соединение (120 мг, 46% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 833,4 $(M+H)^+$.

[005176] Стадия 4 - N-[2-[[2-[5-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-4-метокси-2-метил-анилино]-5-хлор-пиримидин-4-ил]амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамид

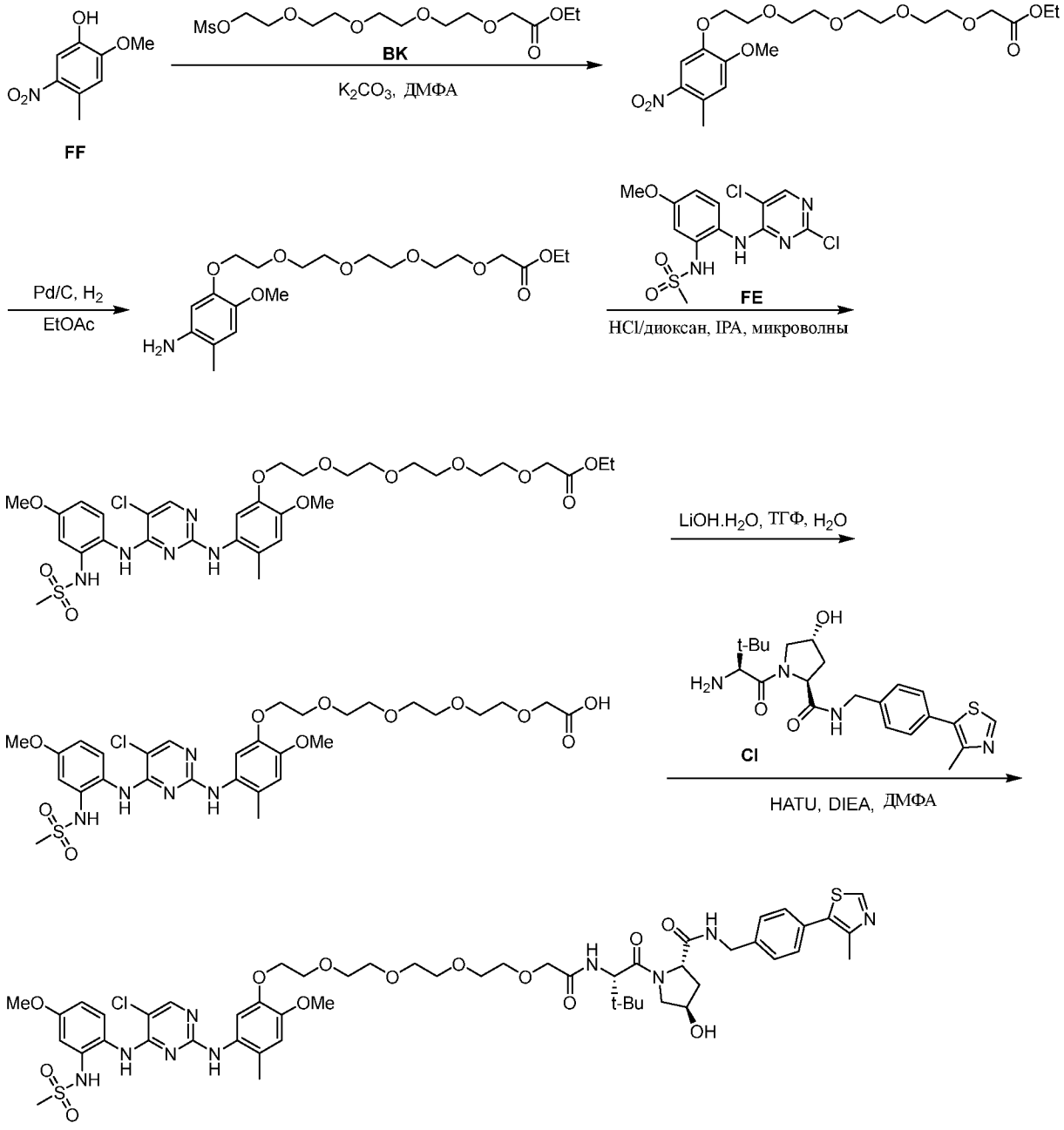
[005177] К смеси бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-фенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-этил]карбамата (90,0 мг, 108 мкмоль) в ACN (500 мкл) добавляли 40% раствор HBr (4,47 г, 55,2 ммоль, 3,00 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 6 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 50 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (55,0 мг, 62% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 699,1 $(M+H)^+$.

[005178] Стадия 5 - N-[2-[[5-хлор-2-[5-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4-метокси-2-метил-анилино]пиримидин-4-ил]амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамид

[005179] К смеси N-[2-[[2-[5-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-4-метокси-2-метил-анилино]-5-хлор-пиримидин-4-ил]амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамида (50,0 мг, 71,5 мкмоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (23,7 мг, 85,8 мкмоль, промежуточное соединение R) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (27,7 мг, 214 мкмоль, 37,4 мкл). Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза:[вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-191** (14,0 мг, 19% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,67 - 3,63 (m, 3H),

3,62 - 3,58 (m, 4H), 3,56 - 3,52 (m, 8H), 3,50 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 - 2,00 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 955,4 $(M+H)^+$.

[005180] **Пример 192: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-фенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид, I-192**



[005181] Стадия 1 - Этил2-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-4-метил-5-нитро-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005182] К смеси 2-метокси-4-метил-5-нитро-фенола (500 мг, 2,73 ммоль, промежуточное соединение FF) и K_2CO_3 (1,13 г, 8,19 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли этил-2-[2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетат (978 мг, 2,73 ммоль, промежуточное соединение BK) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенный слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 74% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 12H), 2,62 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

[005183] Стадия 2 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-(5-амино-2-метокси-4-метил-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005184] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-(2-метокси-4-метил-5-нитро-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (550 мг, 1,23 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли Pd/C (450 мг, 10 масс. %) в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (470 мг, 91% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 416,2 $(M+H)^+$.

[005185] Стадия 3 - Изопропил-2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005186] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-(5-амино-2-метокси-4-метил-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (470 мг, 1,13 ммоль) и N-[2-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-метокси-фенил]метансульфонамида (410 мг, 1,13 ммоль, промежуточное соединение FE) в IPA (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 409 мкл).

Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 1 часа в микроволновой печи. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением IPA. Остаток вливали в 5 мл воды и подщелачивали с помощью насыщенного Na_2CO_3 до тех пор, пока pH не становился равен 7-8, затем смесь подвергали экстракции дихлорметаном (2 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 100:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (226 мг, 26% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 742,1 $(M+H)^+$.

[005187] Стадия 4 -2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-Хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈуксусная кислота

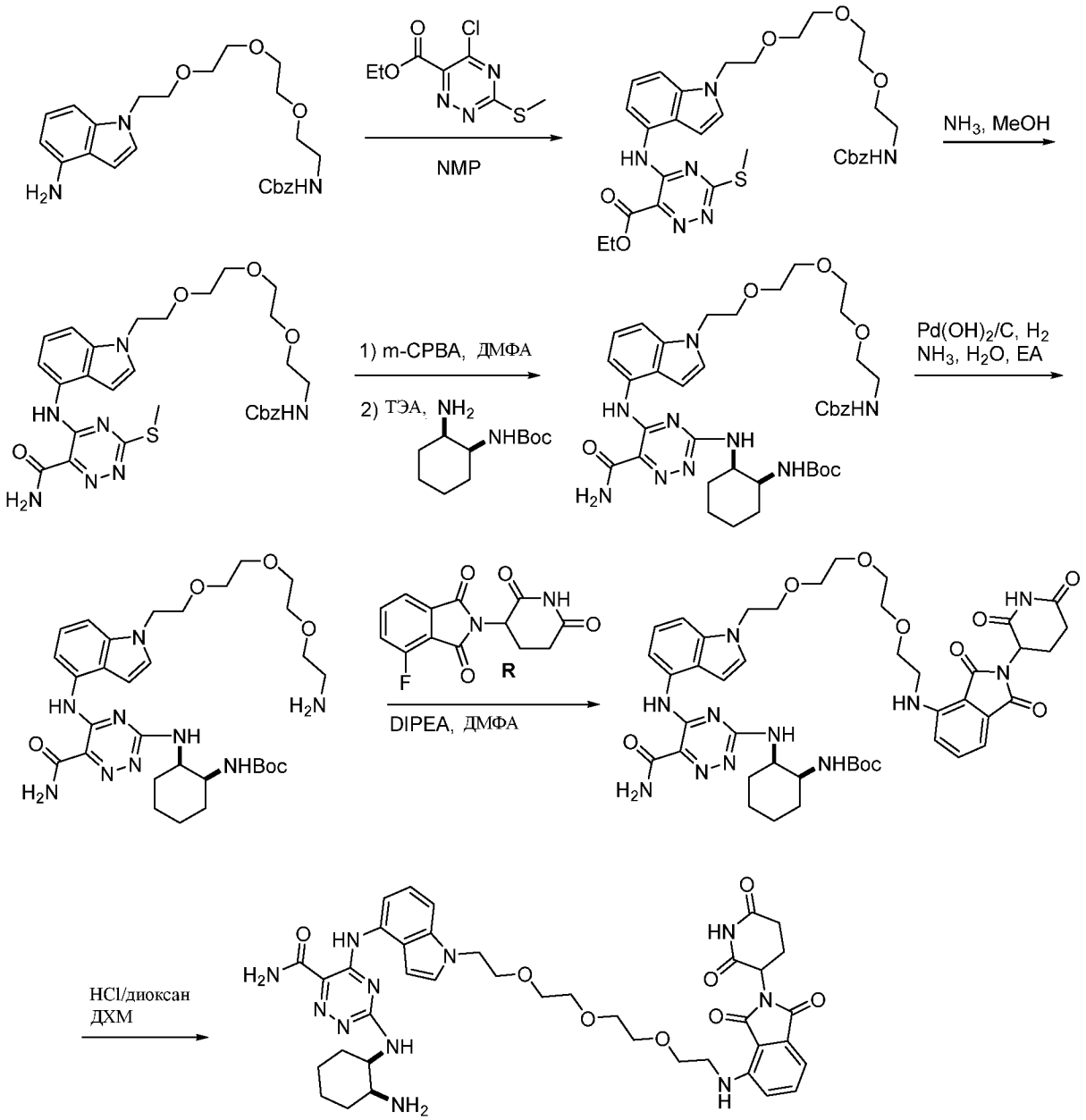
[005188] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈацетата (226 мг, 304 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (51,1 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом с удалением ТГФ. Остаток вливали в 5 мл воды и подкисляли с помощью газообразного HCl до тех пор, пока pH не становился равен 6-7, затем смесь подвергали экстракции дихлорметаном (3 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (162 мг, 74% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,82 - 3,80 (m, 8H), 3,75 - 3,71 (m, 4H), 3,69 - 3,61 (m, 10H), 2,87 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 714,1 $(M+H)^+$.

[005189] Стадия 5 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[005190] К смеси 2-[2-[2-[2-[2-[5-[[5-хлор-4-[2-(метансульфонамидо)-4-метокси-

анилино]пиримидин-2-ил]амино]-2-метокси-4-метил-феноксиJэтоксиJэтоксиJэтоксиJэтоксиJуксусной кислоты (80,0 мг, 112 мкмоль) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (48,2 мг, 103 мкмоль HCl, промежуточное соединение CI) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (51,1 мг, 134 мкмоль) и DIPEA (72,3 мг, 560 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. После завершения реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-192** (24,5 мг, 19% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,62 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 6H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,18 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,42 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 11H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 0,94 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1148,2 (M+H)$^+$.

[005191] **Пример 193: 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид, I-193**



[005192] Стадия 1 - Этил 5-[[1-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксилат

[005193] Смесь бензил-N-[2-[2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (250 мг, 566 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 166) и этил-5-хлор-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (140 мг, 599 мкмоль, № CAS 75824-03-2) в NMP (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа. После завершения остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 56 % выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 639,1 $(M+H)^+$.

[005194] Стадия 2 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[(6-карбамоил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005195] Смесь этил-5-[[1-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил

[005196]]амино]-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (220 мг, 344 мкмоль) в MeOH (15 мл) и 70 N NH_3 в MeOH (15 мл) перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом при 45 °C, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 81 % выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 610,2 $(M+H)^+$.

[005197] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-6-карбамоил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]циклогексил]карбамат

[005198] К смеси бензил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[(6-карбамоил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-ил)амино]индол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (180 мг, 295 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли одной порцией m-CPBA (150 мг, 869 мкмоль) при 0 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения к указанному выше раствору добавляли ТЭА (255 мг, 2,52 ммоль) и трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]карбамат (100 мг, 466 мкмоль). Затем реакционную смесь нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. После завершения смесь вливали в воду (50 мл) и перемешивали в течение 2 минут. Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1 X 50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 49% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 776,5 $(M+H)^+$.

[005199] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-6-карбамоил-1,2,4-триазин-3-

ил]амино]циклогексил]

[005200] К смеси трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-6-карбамоил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]циклогексил]карбамата (120 мг, 154 мкмоль) в ЭА (10 мл) добавляли одной порцией $Pd(OH)_2/C$ (270 мг, 10 масс. %) и $NH_3 \cdot H_2O$ (100 мкл) при комнатной температуре в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. ЖХМС показала, что 30% исходного вещества не было израсходовано. К указанному выше раствору добавляли еще $Pd(OH)_2/C$ (150 мг, 10 масс. %) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) в течение еще 16 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 70% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 642,3 $(M+H)^+$.

[005201] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[6-карбамоил-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-3-ил]амино]циклогексил]карбамат

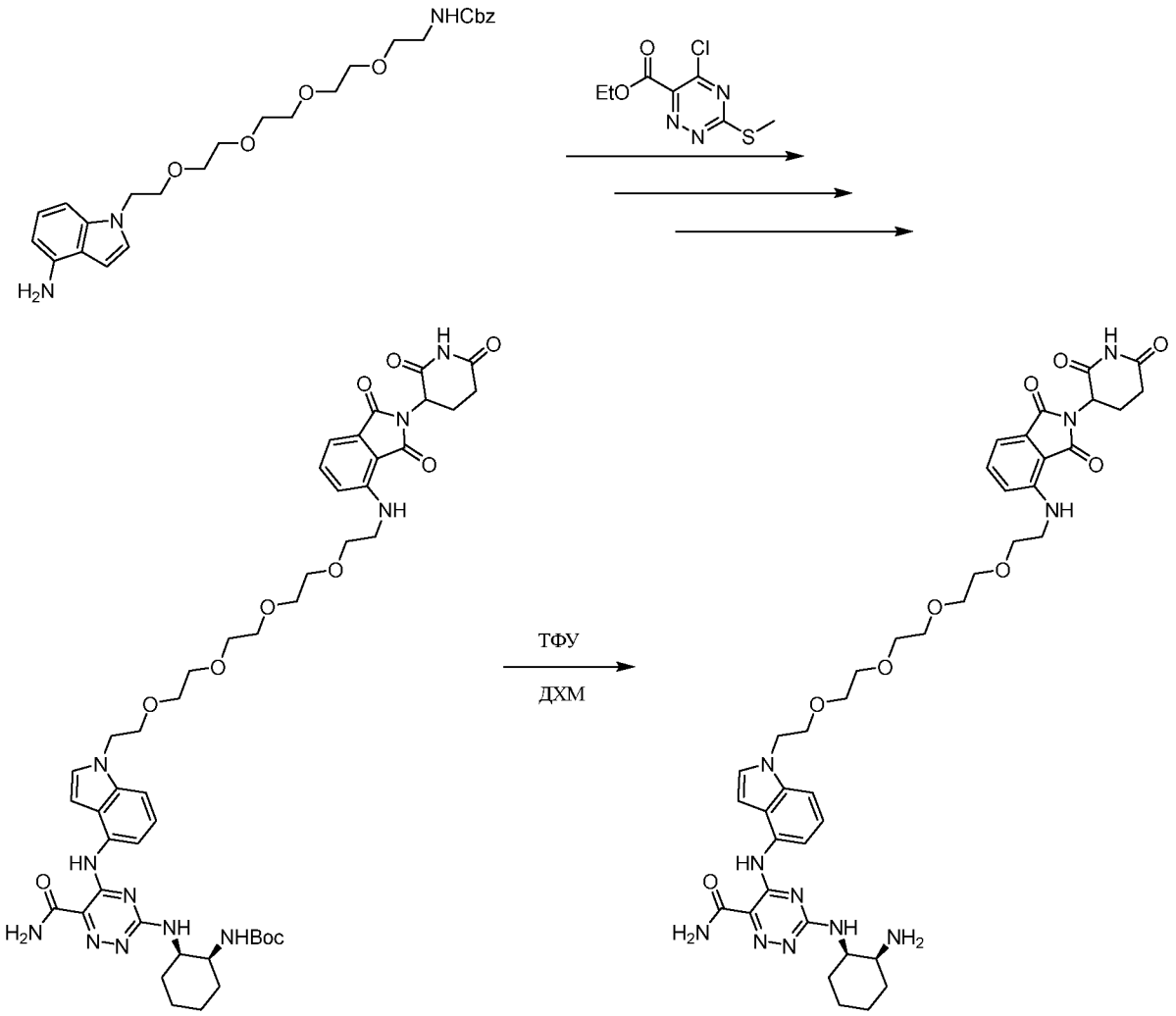
[005202] К раствору трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[5-[[1-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-6-карбамоил-1,2,4-триазин-3-ил]амино]циклогексил]карбамата (82,0 мг, 128 мкмоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (38,8 мг, 141 мкмоль, промежуточное соединение R) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (33,0 мг, 256 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 7 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 57% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 898,3 $(M+H)^+$.

[005203] Стадия 6 - 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид

[005204] К раствору трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[6-карбамоил-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-

ил]амино]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-3-ил]амино]циклогексил]карбамата (100 мг, 111 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (4N, 2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза[вода (0,225% FA)-ACN]; B%:24%-48%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-193** (10,0 мг, 11% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,39 (d, J = 12,8 Гц, 3H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,62 - 6,50 (m, 1H), 6,49 - 6,40 (m, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 14H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,49 (m, 4H), 1,45 - 1,25 (m, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 798,6 $(M+H)^+$.

[005205] Пример 194: 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид, I-194

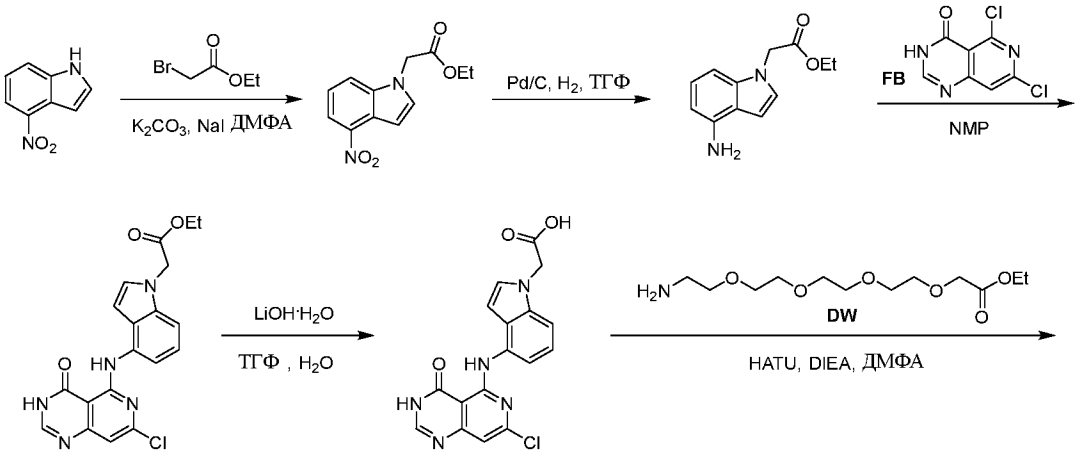


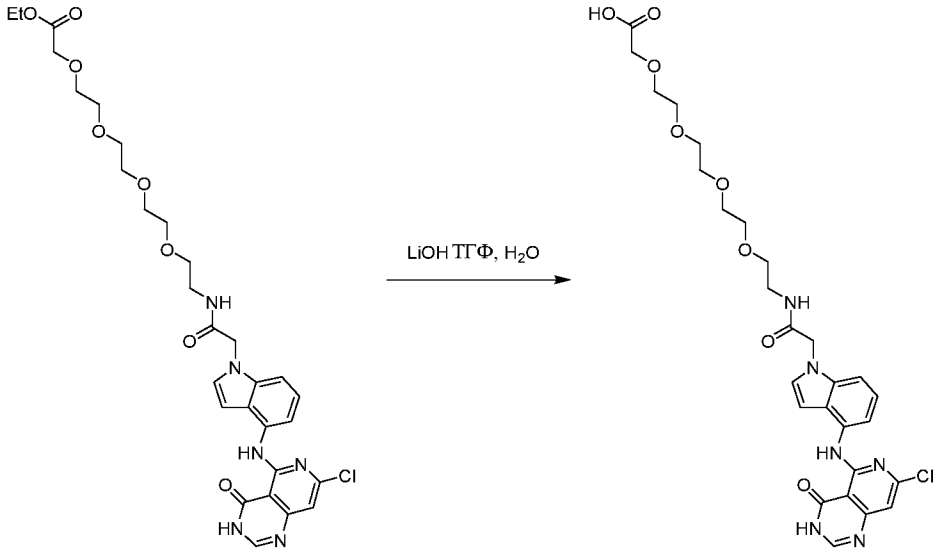
[005206] 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид синтезировали как описано в примере 193, с использованием бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (синтезировано на стадиях 1-2 примера 167) в качестве исходного вещества на первой стадии. На стадии 4 гидрирование проводили при комнатной температуре при давлении водорода 50 psi (примерно 345 кПа). На стадии 6 ТФУ, а не HCl использовали для снятия защиты Boc. Процедура выглядела следующим образом:

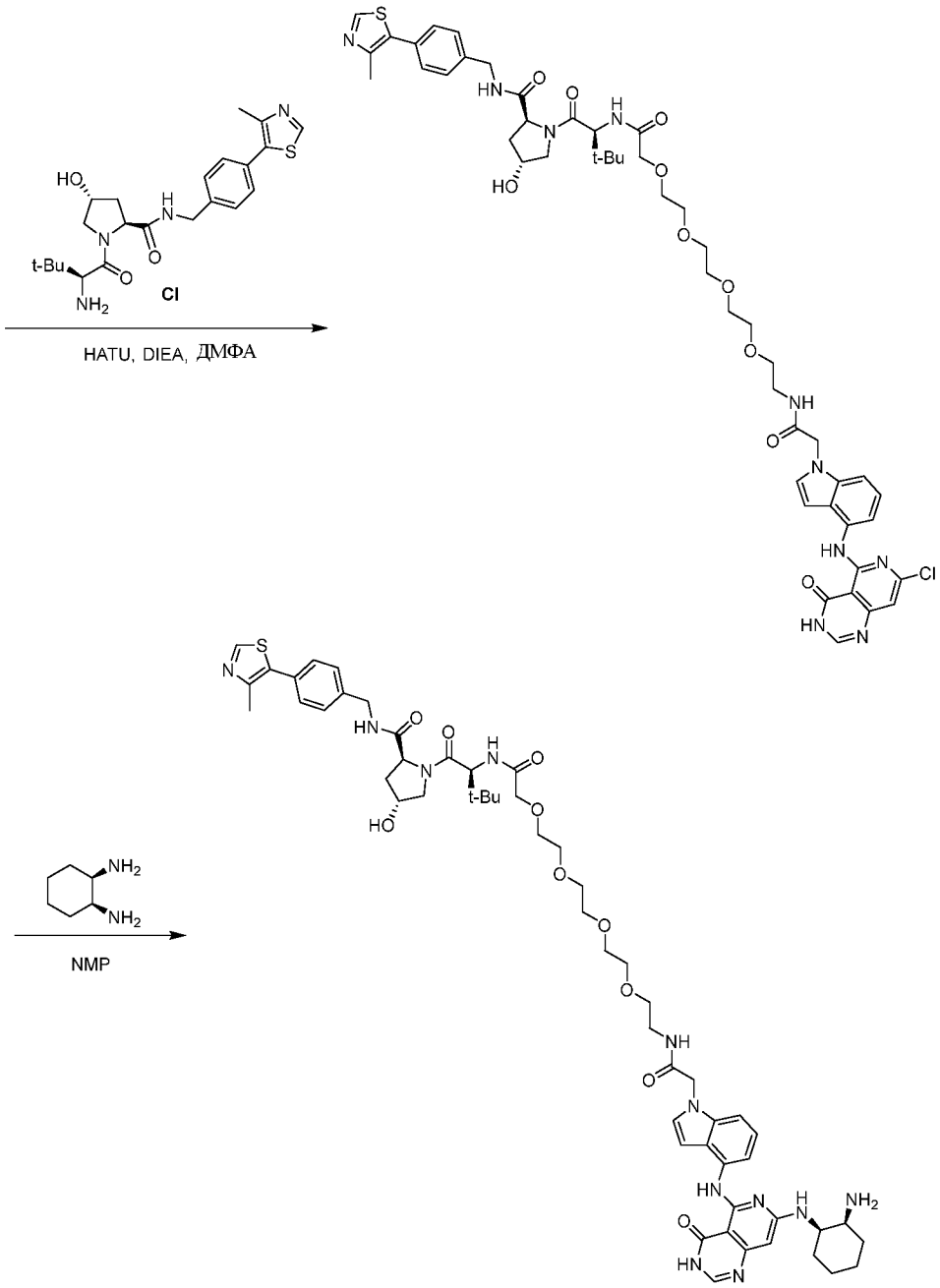
[005207] Смесь трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-[[6-карбамоил-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-

ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-3-ил]амино]циклогексил]карбамата (72 мг, 76,4 мкмоль) в ТФУ (300 мкл) и ДХМ (500 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке (Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCCOH)-ACN]; B%: 10%-40%, 12 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-194**（20 мг, 30% выход） в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (ушир. s, 1H), 7,45 (dd, J = 7,2, 8,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,55 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,34 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,81 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,63 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 4H), 3,55 - 3,49 (m, 6H), 3,50 - 3,47 (m, 2H), 3,39 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 2,85 - 2,64 (m, 2H), 2,16 - 1,93 (m, 2H), 1,90 -1,75 (m, 5H), 1,73 - 1,47 (m, 3H), 1,41 - 1,25 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 842,5$(M+H)^+$.

[005208] Пример 195: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-Аминоциклогексиламино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид, I-195


Br
OEt
K2CO3, NaI ДМФА
Pd/C, H2, ТГФ
FB
NMP
LiOH·H2O
ТГФ , H2O
DW
HATU, DIEA, ДМФА


LiOH ТГФ, H2O



[005209] Стадия 1 - Этил-2-(4-нитроиндол-1-ил)ацетат

[005210] К раствору 4-нитро-1H-индола (5,00 г, 30,8 ммоль, № CAS 4769-97-5) в ДМФА (100 мл) добавляли этил-2-бромацетат (7,73 г, 46,3 ммоль, 5,12 мл), K_2CO_3 (12,8 г, 92,5 ммоль) и NaI (462 мг, 3,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с использованием дихлорметана (3 X 200 мл). Объединенный органический

слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с этилацетатом (30 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,50 г, 85% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (dd, *J* = 0,8, 8,2 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[005211] Стадия 2 - Этил-2-(4-аминоиндол-1-ил)ацетат

[005212] К раствору этил-2-(4-нитроиндол-1-ил)ацетата (2,60 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (260 мг, 10 масс. %), и суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в водороде (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,20 г, 96% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,06 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,49 (dd, *J* = 0,8, 3,2 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,22 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[005213] Стадия 3 - Этил-2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]ацетат

[005214] К раствору этил-2-(4-аминоиндол-1-ил)ацетата (2,20 г, 10,1 ммоль) в NMP (40 мл) добавляли 5,7-дихлор-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-он (2,18 г, 10,1 ммоль, промежуточное соединение FB) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 140 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с использованием ДМФА/MeOH = (5 мл/10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,20 г, 80% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,95 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[005215] Стадия 4 -2-[4-[(7-Хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]уксусная кислота

[005216] К раствору этил-2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]ацетата (2,00 г, 5,03 ммоль) в ТГФ (30 мл) и H_2O (10 мл) добавляли

$LiOH \cdot H_2O$ (633 мг, 15,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подкисляли с помощью газообразного HCl (2 н., 20 мл) до значения pH, равного 3. Указанный осадок собирали путем фильтрации и твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 87% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,98 (s, 2H), 11,78 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,59 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 370,0 $(M+H)^+$.

[005217] Стадия 5 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005218] К раствору этил-2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетата (287 мг, 1,03 ммоль, промежуточное соединение DW) и 2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]уксусной кислоты (380 мг, 1,03 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (398 мг, 3,08 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавляли HATU (430 мг, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения к смеси добавляли 50 мл воды. Образовалось большое количество осадка белого цвета, который собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (575 мг, 88% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 631,2 $(M+H)^+$.

[005219] Стадия 6 -2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[(7-Хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-

[005220] ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[005221] К смеси этил-2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (600 мг, 950 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (10 мл), добавляли LiOH (228 мг, 9,51 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения pH смеси доводили до значения, равного 5, с использованием HCl (1 н.), затем смесь подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 69% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 603,1 $(M+H)^+$.

[005222] Стадия 7 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[(7-Хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

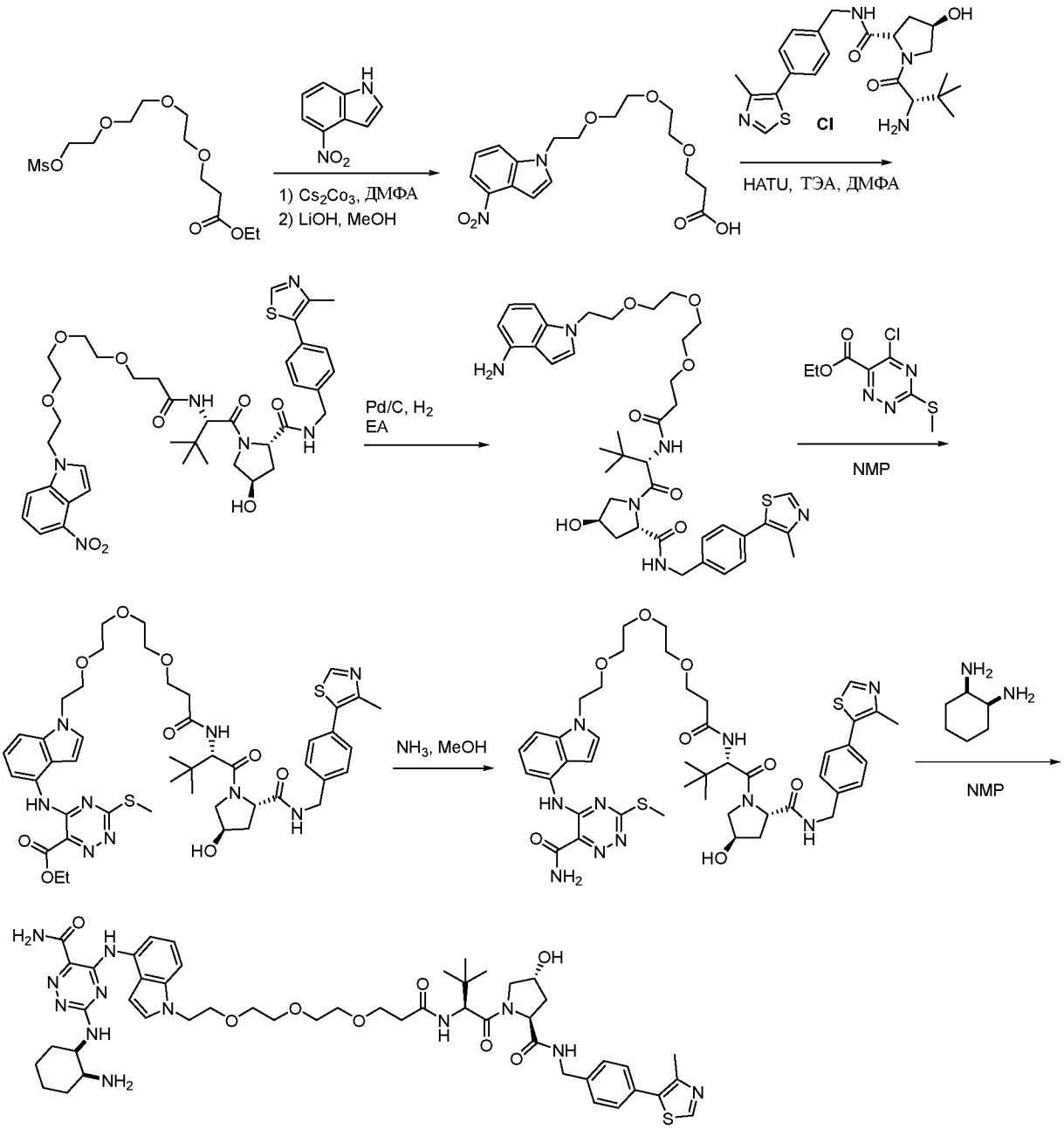
[005223] Смесь 2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (400 мг, 597 мкмоль), (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (279 мг, 597 мкмоль, соль HCl, промежуточное соединение CI), и DIPEA (308 мг, 2,39 ммоль) в ДМФА (20 мл) дегазировали и продували с помощью азота три раза. Затем добавляли HATU (249 мг, 657 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. После завершения смесь вливали в воду (50 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 40 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 18% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1037,6 $(M+Na)^+$.

[005224] Стадия 8 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[[7-[[(1R,2S)-2-Аминоциклогексиламино]-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]индол-1-ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[005225] Смесь (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[(7-хлор-4-оксо-3H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)амино]индол-1-ил]ацетил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (60,0 мг, 59,0 мкмоль) и (1R,2S)-циклогексан-1,2-диамин (67,4 мг, 590 мкмоль) в NMP (0,5 мл) нагревали при воздействии микроволновым излучением при 150 °C в течение 1,5 часов. После завершения смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-195** (26,0 мг, 40% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,75 (s, 1H), 9,06 - 8,91 (m, 1H),

8,62 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,49 - 7,29 (m, 6H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,57 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 3H), 4,25 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 -3,40 (m, 17H), 3,25 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 3H), 1,65 (d, J = 11,2 Гц, 4H), 1,41 (s, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1093,2 $(M+H)^+$.

[005226] **Пример 196: 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид, I-196**



[005227] Стадия 1 - 2-[2-[2-[2-(4-Нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[005228] К смеси этил-2-[2-[2-(2-метилсульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (1,10 г, 3,51 ммоль, промежуточное соединение BI) и 4-нитро-1H-индола (500 мг, 3,08 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли одной порцией Cs_2CO_3 (2,51 г, 7,70 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Затем к указанному выше раствору добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (129 мг, 3,08 ммоль) в MeOH

(3 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения смесь вливали в воду (50 мл) и перемешивали в течение 2 минут. Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (4 X 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали H_2O (2 X 20 мл), pH объединенной водной фазы доводили до значения, равного 5 с использованием лимонной кислоты. Водную фазу затем подвергали экстракции с использованием этилацетата (4 X 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 92% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 6H).

[005229] Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-диметил-2-[[2-[2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[005230] К смеси 2-[2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (171 мг, 484 мкмоль) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (200 мг, 428 мкмоль, HCl, промежуточное соединение CI) в ДМФА (2 мл) добавляли одной порцией ТЭА (183 мг, 1,80 ммоль) и HATU (299 мг, 787 мкмоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения смесь вливали в воду (30 мл) и перемешивали в течение 2 минут. Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1 X 20 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 82% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,34 (q, *J* = 8,4 Гц, 5H), 7,24 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 4,73 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 2H), 4,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 3H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 8H), 2,82 (ушир. s, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,12 (dd, *J* = 8,0, 13,6 Гц, 1H), 0,94 (s, 9H).

[005231] Стадия 3 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[005232] К смеси (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-диметил-2-[[2-[2-[2-[2-(4-нитроиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (270 мг, 353 мкмоль) в ЭА (10 мл) добавляли одной порцией Pd/C (100 мг, 10 масс. %) при комнатной температуре в атмосфере водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 77,1% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 757,1 $(M+Na)^+$.

[005233] Стадия 4 - Этил 5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксилат

[005234] Смесь (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-(4-аминоиндол-1-ил)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (200 мг, 272 мкмоль) и этил- 5-хлор-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (64,8 мг, 278 мкмоль) в NMP (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 79% выход) в виде масла синего цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 932,7 $(M+H)^+$.

[005235] Стадия 5 - 5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксамид

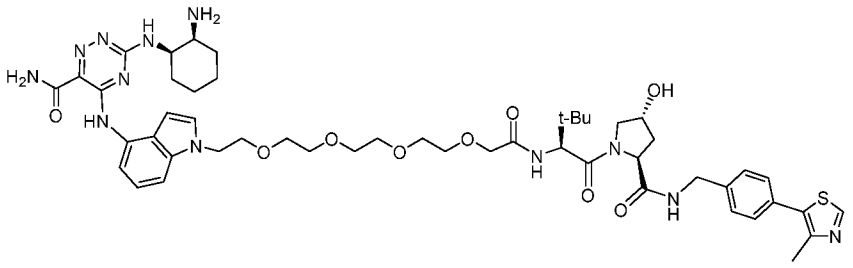
[005236] К смеси этил 5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (200 мг, 215 мкмоль) в MeOH (300 мкл)

добавляли одной порцией 17 н. NH_3 в MeOH (300 мкл) при -40 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали при при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 78% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 903,4 $(M+H)^+$.

[005237] Стадия 6 - 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид

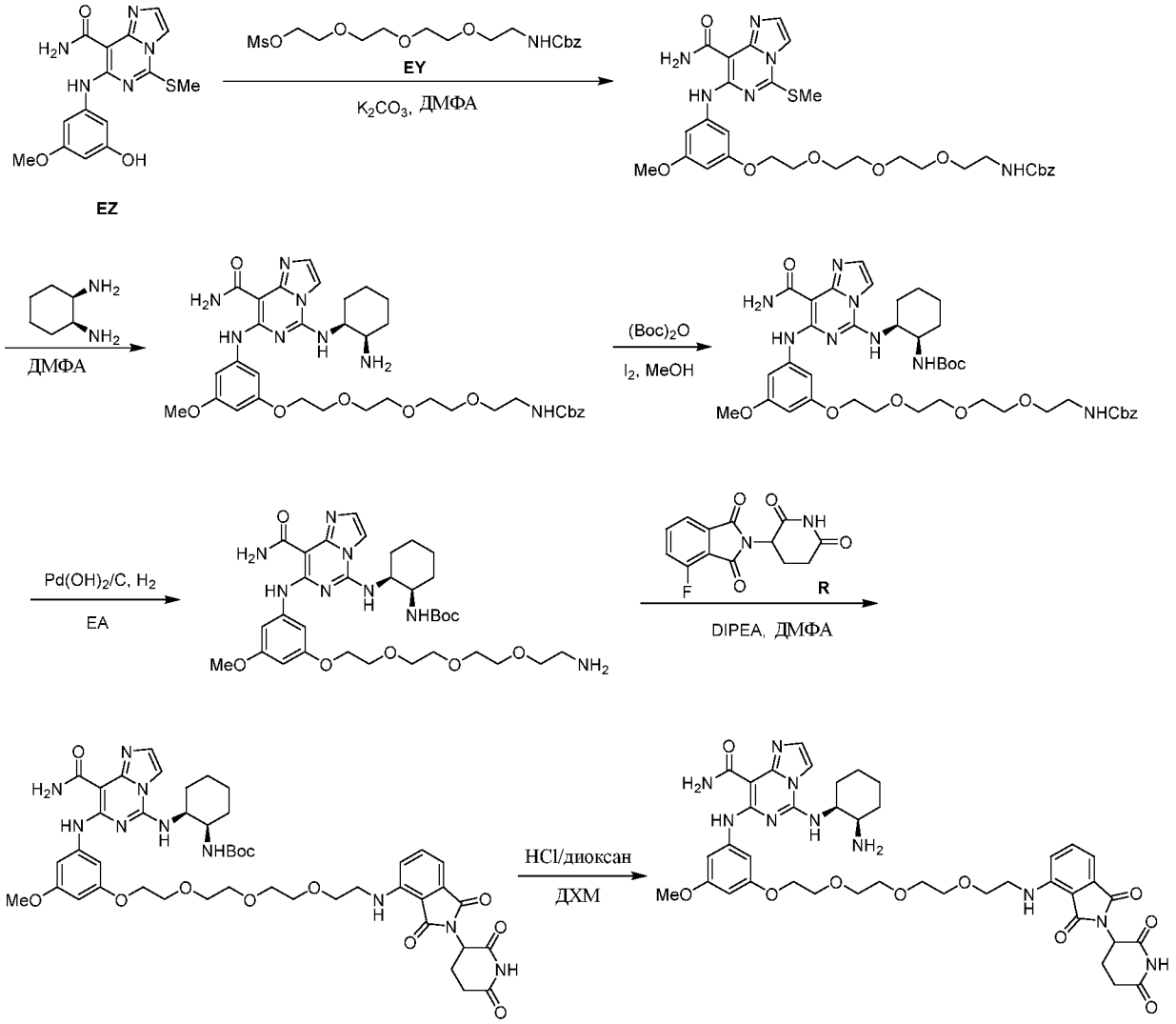
[005238] 5-[[1-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-6-карбоксамид (150 мг, 166 мкмоль) и (1R,2S)-циклогексан-1,2-диамин (200 мг, 1,75 ммоль) растворяли в пробирке при обработке микроволновым излучением в NMP (3 мл). Плотно закрытую пробирку нагревали при 150 °C в течение 1,5 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения остаток очищали на колонке (Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 12 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-196** (107 мг, 60% выход) в виде твердого вещества красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 9,24 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 9,15 - 9,08 (m, 1H), 8,90 - 8,70 (m, 1H), 8,70 - 8,60 (m, 1H), 8,49 - 8,39 (m, 1H), 8,44 - 8,34 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 7H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 4,40 - 4,34 (m, 5H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 1,12 (m, 1H), 3,73 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 12H), 2,43 (s, 3H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 4H), 1,70 -1,60 (m, 3H), 1,45 - 1,30 (m, 2H), 0,93 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 969,5 $(M+H)^+$.

[005239] **Пример 197: 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид, I-197**



[005240] 3-[[(1R,2S)-2-аминоциклогексил]амино]-5-[[1-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]этил]индол-4-ил]амино]-1,2,4-триазин-6-карбоксамид **I-197** синтезировали как описано в примере 196, с использованием промежуточного соединения BK в качестве мезилата на первой стадии. Характеристики конечного соединения: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 9,26 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,21 - 9,17 (m, 1H), 8,77 - 8,65 (m, 1H), 8,67 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,45 (ушир. s, 1H), 8,36 (ушир. s, 2H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,40 (s, 5H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 6,52 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,73 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,68 - 3,26 (m, 20H), 2,46 - 2,40 (m, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,95 - 1,75 (m, 5H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,45 - 1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1013,3 $(M+H)^+$.

[005241] **Пример 198: 5-[[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]амино]-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид, I-198**



[005242] Стадия 1 - Бензил-(2-(2-(2-(2-(3-((8-карбамоил-5-(метилтио)имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)амино)- 5-метоксифенокси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамат

[005243] К раствору 7-(3-гидрокси-5-метокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамида (300 мг, 869 мкмоль, промежуточное соединение EZ) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (480 мг, 3,47 ммоль) и 2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (1,76 г, 4,34 ммоль, промежуточное соединение EY) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали экстракции с использованием этилацетата (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), в результате чего получали указанное

в заголовке соединение (380 мг, 67% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 655,1 $(M+H)^+$.

[005244] Стадия 2 - Бензил-(2-(2-(2-(2-(3-((5-(((1S,2R)-2-аминоциклогексил)амино)-8-карбамоилимидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)амино)-5-метоксифенокси)этокси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамат

[005245] Раствор бензил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[(8-карбамоил-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)-амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (200 мг, 305 мкмоль) и (1R,2S)-циклогексан-1,2-диамина (38,4 мг, 336 мкмоль) в ДМФА (5 мл) нагревали до 90 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 100% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 721,1 $(M+H)^+$.

[005246] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[7-[3-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамат

[005247] К раствору бензил-N-[2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (220 мг, 305 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляли I_2 (7,75 мг, 30,5 мкмоль) и $(Boc)_2O$ (133 мг, 610 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 91% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 821,1 $(M+H)^+$.

[005248] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[7-[3-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамат

[005249] К раствору трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[7-[3-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамата (230 мг, 280 мкмоль) в этилацетате (3 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (120 мг, 280 мкмоль, 10 масс. %) в

атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 65% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 687,2 $(M+H)^+$.

[005250] Стадия 5 - Трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[8-карбамоил-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамат

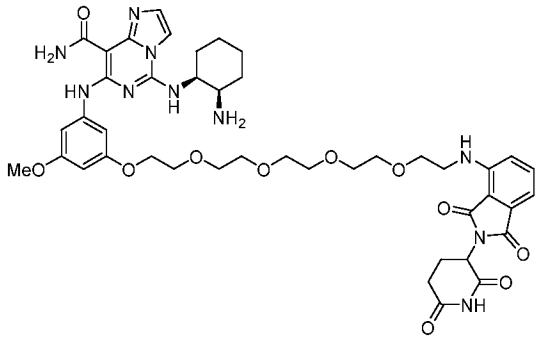
[005251] К раствору трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[7-[3-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамата (130 мг, 189 мкмоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (57,5 мг, 208 мкмоль, промежуточное соединение R) в ДМФА (4 мл) добавляли DIPEA (73,4 мг, 568 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 39% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 943,1 $(M+H)^+$.

[005252] Стадия 6 - 5-[[(1S,2R)-2-аминоциклогексил]амино]-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

[005253] К раствору трет-бутил-N-[(1R,2S)-2-[[8-карбамоил-7-[3-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]-5-метокси-анилино]имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил]амино]циклогексил]карбамата (70,0 мг, 74,2 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 4,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston pH-lex 150*25 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 20%-50%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-198** (13,5 мг, 21% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,55 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,36 (s,

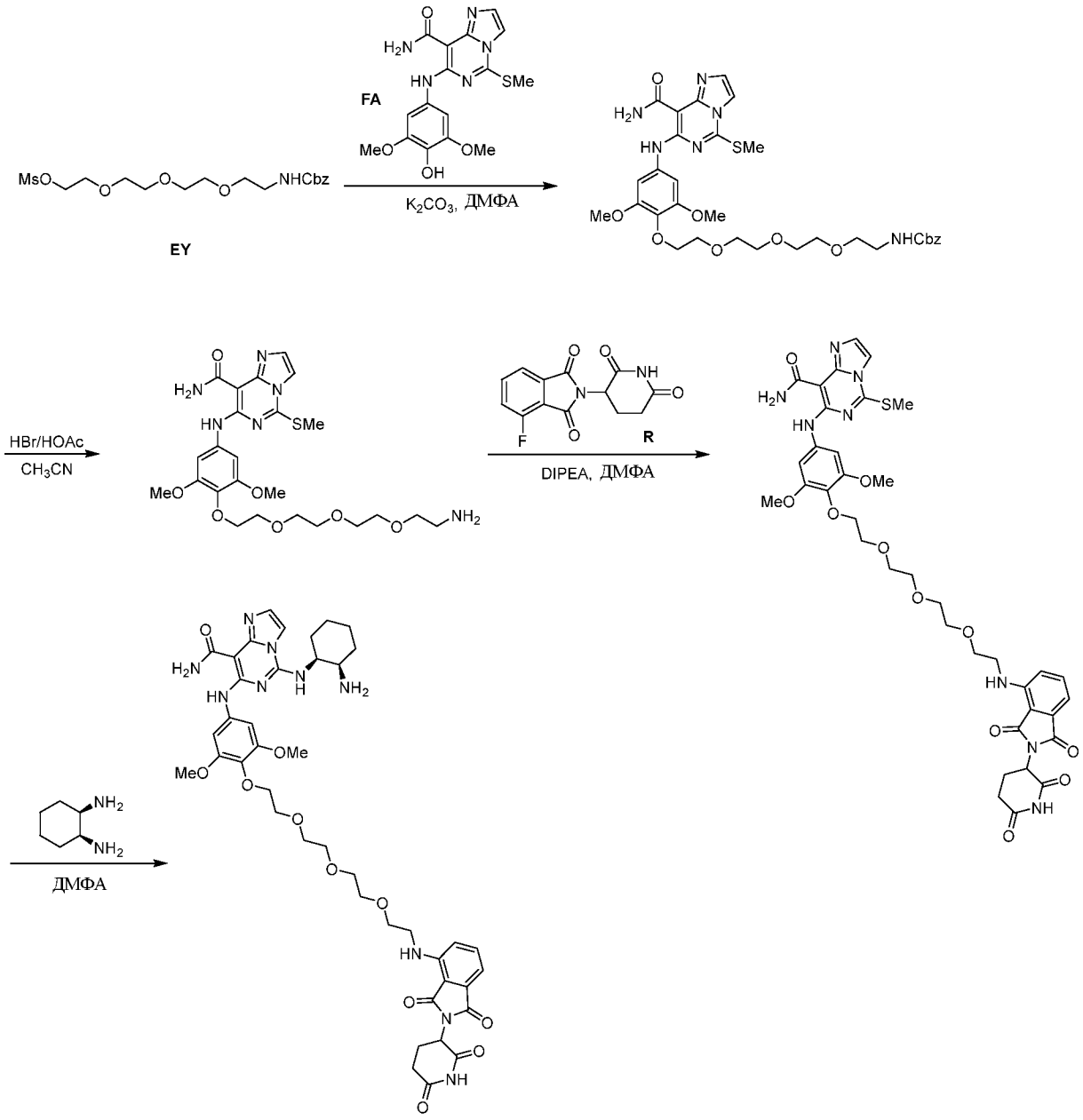
1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 12H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 2H), 2,28 - 2,26 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 4H), 1,56 - 1,53 (m, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 843,4 $(M+H)^+$.

[005254] **Пример 199: Трет-бутил-((1R,2S)-2-((8-карбамоил-7-((3-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-5-метоксифенил)амино)имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил)амино)циклогексил)карбамат, I-199**



[005255] Трет-бутил-((1R,2S)-2-((8-карбамоил-7-((3-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-5-метоксифенил)амино)имидазо[1,2-c]пиримидин-5-ил)амино)циклогексил)карбамат **I-199** синтезировали как описано выше для примера 198 с использованием промежуточного соединения FC в качестве мезилата. Стадию 1 проводили при 60 C в течение 12 ч. Характеристики конечного продукта: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 18H), 2,89 - 2,85 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,27- 2,65 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,71 -1,65 (m, 4H), 1,56 - 1,52 (m, 2H), 1,45 - 1,51 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 887,4 $(M+H)^+$.

[005256] **Пример 200: 5-(((1S,2R)-2-аминоциклогексил)амино)-7-((4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)-3,5-диметоксифенил)амино)имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид, I-200**



[005257] Стадия 1 - Бензил-(2-(2-(2-(2-(4-((8-карбамоил-5-(метилтио)имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)амино)-2,6-диметоксифенокси)этокси)этокси)этокси)этил)карбамат

[005258] К смеси 7-(4-гидрокси-3,5-диметокси-анилино)-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамида (200 мг, 532 мкмоль, промежуточное соединение FA) в ДМФА (3 мл) добавляли 2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этилметансульфонат (237 мг, 586 мкмоль, промежуточное соединение EY) и K_2CO_3 (220 мг, 1,60 ммоль). Затем реакционную

смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь промывали водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 50 мл). Объединенный органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью преп-колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 3:1 до ДХМ:MeOH = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (172 мг, 47% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 685,0 $(M+H)^+$.

[005259] Стадия 2 - 7-((4-(2-(2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этокси)этокси)-3,5-диметоксифенил)амино)-5-(метилтио)имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

[005260] К смеси бензил-N-[2-[2-[2-[2-[4-[(8-карбамоил-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)амино]-2,6-диметоксифенокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (200 мг, 292 мкмоль) в CH_3CN (2 мл) добавляли HBr в HOAc (32,9 мг, 292 мкмоль, 1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3 X 30 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70,0 мг, 43% выход) в виде масла желтоватого цвета.

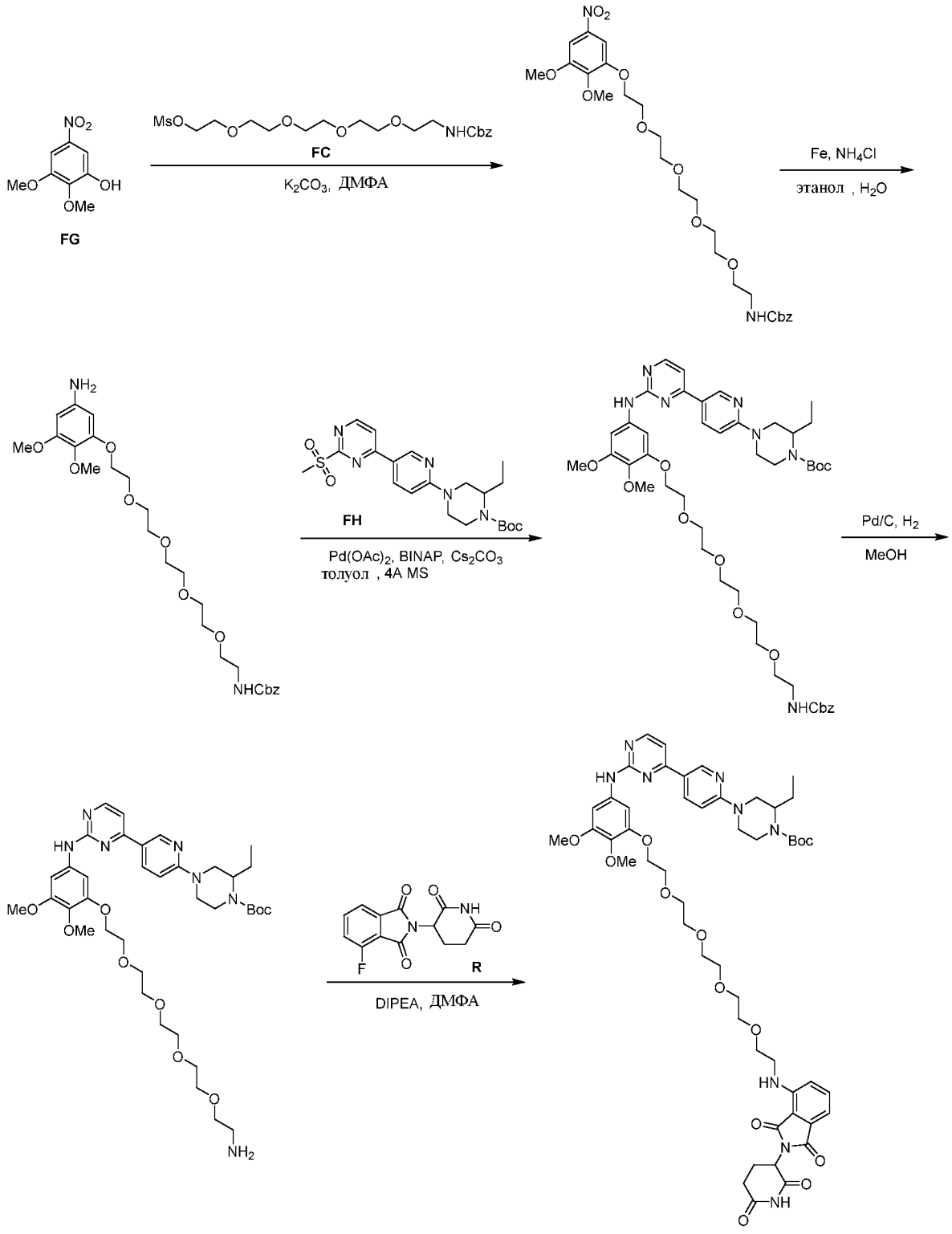
[005261] Стадия 3 - 7-((4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)-3,5-диметоксифенил)амино)-5-(метилтио)имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

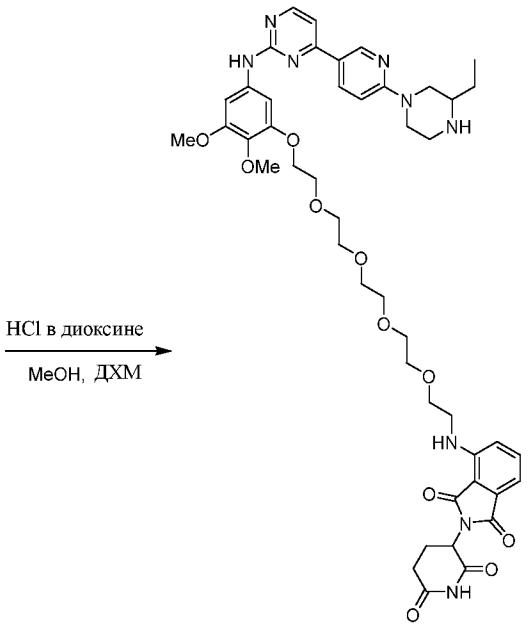
[005262] К смеси 7-[4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-3,5-диметокси-анилино]-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамида (70,0 мг, 127 мкмоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (38,6 мг, 139 мкмоль, промежуточное соединение R) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DIPEA (32,8 мг, 254 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 8 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 0:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30,0 мг, 23% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 829,1 $(M+Na)^+$.

[005263] Стадия 4 - 5-(((1S,2R)-2-аминоциклогексил)амино)-7-((4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)этокси)-3,5-диметоксифенил)амино)имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамид

[005264] К смеси 7-[4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]-3,5-диметокси-анилино]-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-8-карбоксамида (30,0 мг, 37,1 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли (1R,2S)-циклогексан-1,2-диамин (8,49 мг, 74,3 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 8 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 20%-44%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-200** (6,00 мг, 18% выход) в виде масла желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 6,61 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,0 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,64 - 3,63 (m, 4H), 3,56 - 3,50 (m, 8H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,08 - 1,85 (m, 3H), 1,76 - 1,19 (m, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 873,1 $(M+H)^+$.

[005265] **Пример 201: (±)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[4-[6-(3-этилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]пиримидин-2-ил]амино]-2,3-диметоксифенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион, I-201**


FG
FC
K2CO3, ДМФА
Fe, NH4Cl
этанол , H2O
FH
Pd(OAc)2, BINAP, Cs2CO3
толуол , 4A MS
Pd/C, H2
MeOH
R
DIPEA, ДМФА



[005266] Стадия 1 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2,3-диметокси-5-нитро-фенокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005267] К смеси 2-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этилметансульфоната (606 мг, 1,35 ммоль, промежуточное соединение FC) в ДМФА (10 мл) добавляли 2,3-диметокси-5-нитро-фенол (268 мг, 1,35 ммоль, промежуточное соединение FG) и карбонат калия (559 мг, 4,05 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь промывали водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 30 мл). Объединенный органический слой сушили с использованием безводным натрий сульфат, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке (петролейный эфир:этилацетат = 1:1 до дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (610 мг, 74% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 553,1 $(M+H)^+$.

[005268] Стадия 2 - Бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(5-амино-2,3-диметокси-фенокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[005269] К раствору бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2,3-диметокси-5-нитро-фенокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (460 мг, 832 мкмоль) в воде (2 мл) и этанола (8 мл) добавляли хлорид аммония (445 мг, 8,32 ммоль) и Fe (464 мг, 8,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 78 °C в течение 1 часа. После завершения

реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 50:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (430 мг, 98% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,35 (m, 5H), 6,03 - 5,82 (m, 2H), 5,52 (ушир. s, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 10H), 3,59 - 3,55 (m, 3H), 3,44 - 3,39 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 523,1 $(M+H)^+$.

[005270] Стадия 3 - (±)-Трет-бутил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметоксианилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилат

[005271] К раствору (±)-трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 446 мкмоль, промежуточное соединение FH) и бензил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(5-амино-2,3-диметоксифенокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (233 мг, 446 мкмоль) в толуоле (3 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (10,0 мг, 44,6 мкмоль), BINAP (41,7 мг, 67,0 мкмоль), карбонат цезия (436 мг, 1,34 ммоль) и 4А МС (1,00 г, 446 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 32% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 5H), 7,19 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,59 (ушир. s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,16 - 3,97 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,63 - 3,61 (m, 10H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,24 (dd, *J* = 4,0, 13,2 Гц, 1H), 3,18 - 3,01 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[005272] Стадия 4 - (±)-Трет-бутил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметокси-анилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилат

[005273] К смеси (±)-трет-бутил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметокси-

анилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 179 мкмоль) в $NH_3 \cdot H_2O$ (50 мкл) и метаноле (6 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (60,0 мг, 10 масс. %). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов в атмосфере водорода (давление 50 psi (примерно 345 кПа)). После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 95% выход) в виде масла желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 756,4 $(M+H)^+$.

[005274] Стадия 5 - (±)-Трет-бутил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметокси-анилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилат

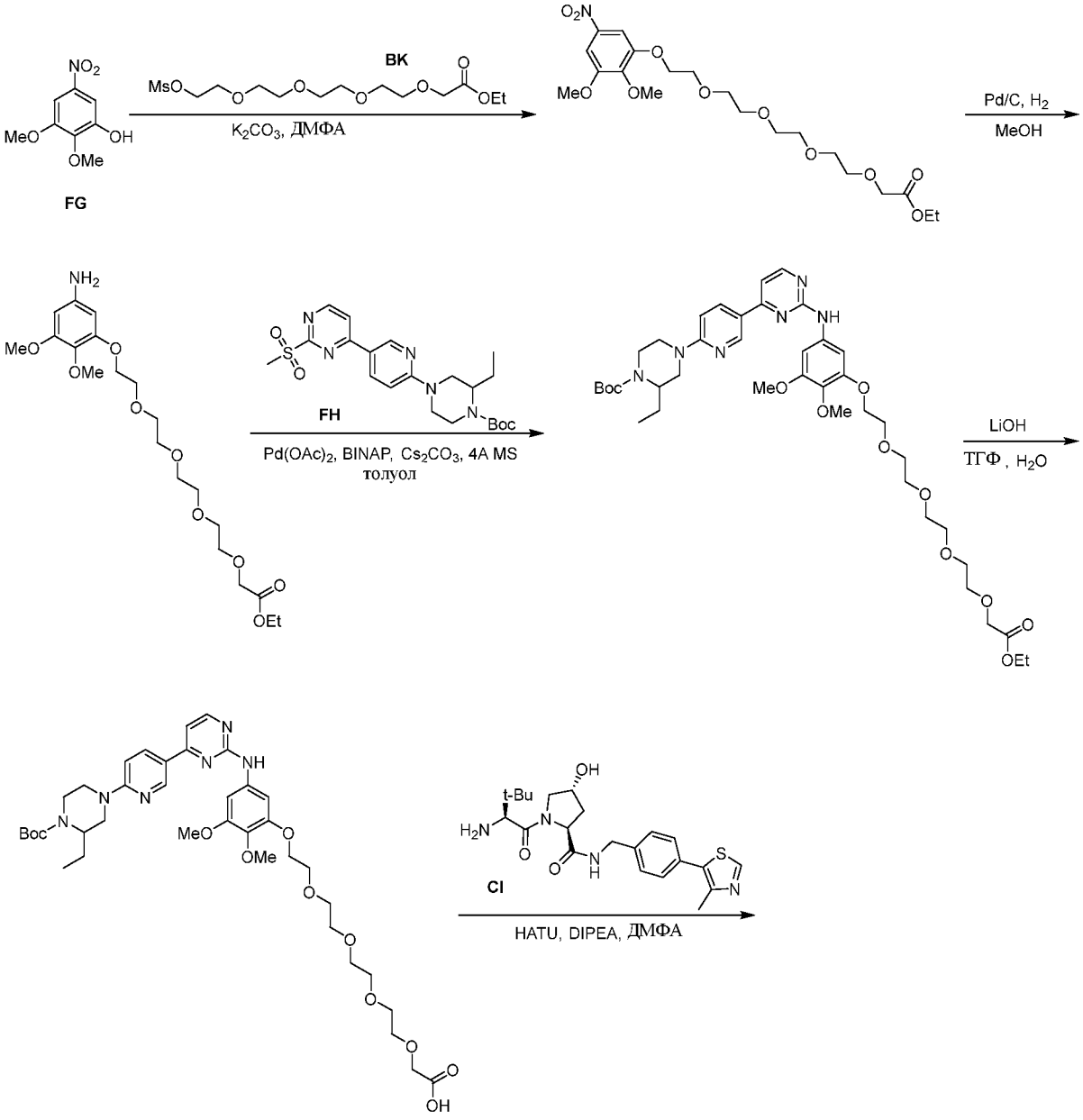
[005275] К смеси (±)-трет-бутил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметоксианилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилата (70,0 мг, 92,6 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли (±)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (28,1 мг, 101 мкмоль, промежуточное соединение R) и DIPEA (29,9 мг, 231 мкмоль, 40,4 мкл). Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,0 мг, 40% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1012,2 $(M+H)^+$.

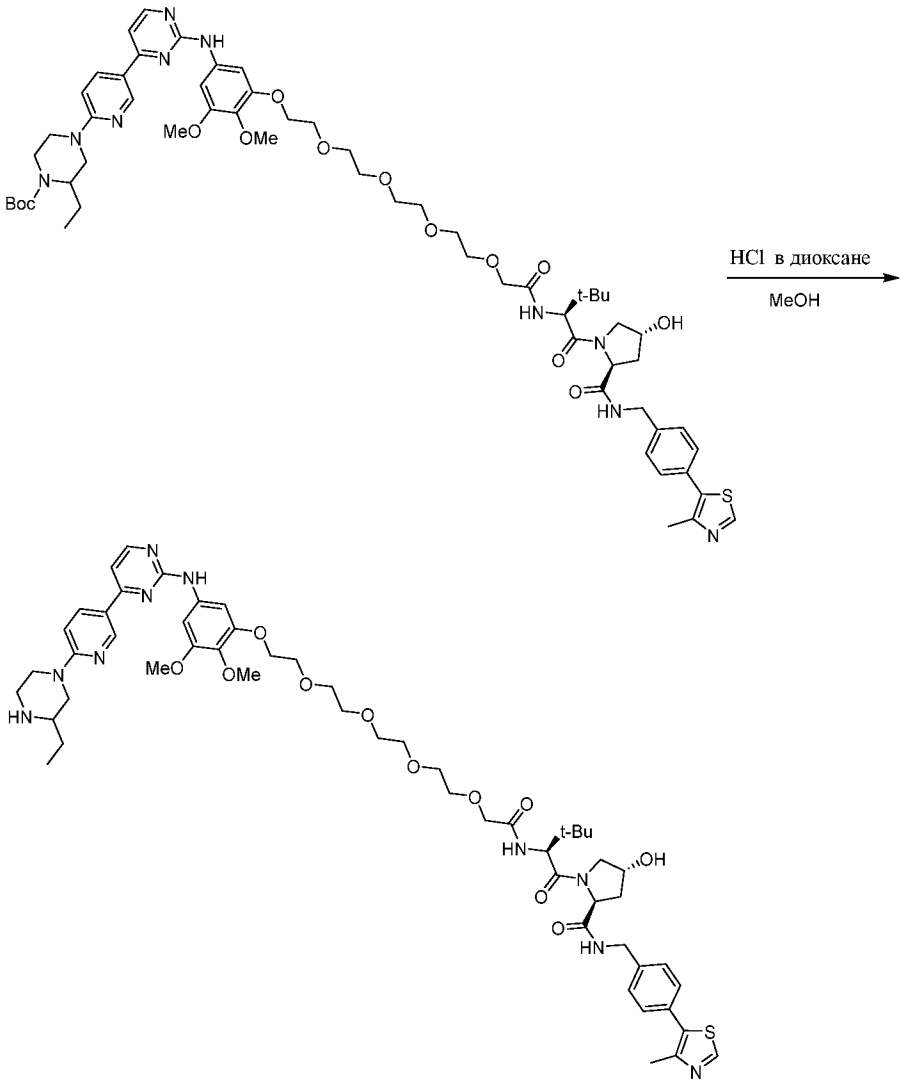
[005276] Стадия 6 - (±)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[4-[6-(3-этилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]пиримидин-2-ил]амино]-2,3-диметоксифенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

[005277] К смеси (±)-трет-бутил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметокси-анилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилата (73,0 мг, 72,1 мкмоль) в смеси метанола (1 мл) и дихлорметана (1 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (72,1 мкмоль, 1,00 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода

(0,225% FA)-ACN]; B%: 27%-48%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-201** (35,0 мг, 53% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 6,67 - 6,54 (m, 1H), 6,58 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,19 (m, 2H), 4,11 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,63 - 3,57 (m, 6H), 3,56 - 3,52 (m, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 6H), 3,47 - 3,41 (m, 4H), 3,00 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,86 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 3H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,50 - 1,34 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 912,2 $(M+H)^+$.

[005278] **Пример 202: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[4-[6-(3-этилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]пиримидин-2-ил]амино]-2,3-диметокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид, I-202**


NO2
MeO
OH
OMe
FG
BK
MsO
OEt
K2CO3, ДМФА
O2N
MeO
OMe
OEt
Pd/C, H2
MeOH
NH2
MeO
OMe
OEt
FH
Boc
Pd(OAc)2, BINAP, Cs2CO3, 4A MS
толуол
NH
Boc
MeO
OMe
LiOH
ТГФ , H2O
OEt
NH
Boc
MeO
OMe
OH
t-Bu
H2N
Cl
HATU, DIPEA, ДМФА



[005279] Стадия 1 - Этил2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[(8-карбамоил-5-метилсульфанил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил)

[005280] амино]-5-метокси-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005281] К раствору 2,3-диметокси-5-нитро-фенола (510 мг, 2,56 ммоль, промежуточное соединение FG) и этил-2-[2-[2-[2-(2-метил сульфонилоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетата (1,10 г, 3,07 ммоль, промежуточное соединение BK) в ДМФА (15 мл) добавляли K_2CO_3 (1,06 г, 7,68 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 30 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,10 г, 93% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 12H), 1,27 (t, *J* = 14,4 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 431,1 $(M+18)^+$.

[005282] Стадия 2 - этил-2-[2-[2-[2-[2-(5-амино-2,3-диметокси-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005283] К раствору этил-2-[2-[2-[2-[2-(2,3-диметокси-5-нитро-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (600 мг, 1,30 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 масс. %) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью водорода. Смесь перемешивали в водород (давление 15 psi (примерно 103 кПа)) при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 71% выход) в виде масла красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,97 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 4H), 3,87 - 3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 12H), 1,31 - 1,27 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 432,1 $(M+H)^+$.

[005284] Стадия 3 - Этил-2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[5-[[(1S,2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]амино]-8-карбамоил-имидазо[1,2-c]пиримидин-7-ил]амино]-5-метокси-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетат

[005285] К раствору этил-2-[2-[2-[2-[2-(5-амино-2,3-диметокси-феноксиэтокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (300 мг, 695 мкмоль) и трет-бутил-2-этил-4-[5-(2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (311 мг, 695 мкмоль, Промежуточное соединение FH) в толуоле (10 мл) добавляли 4A MC (600 мг), Cs_2CO_3 (679 мг, 2,09 ммоль), BINAP (64,9 мг, 104 мкмоль) и $Pd(OAc)_2$ (15,6 мг, 69,5 мкмоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували с помощью азота три раза. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем нагревали до 100 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением толуола. Остаток разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с

использованием ДХМ (3 X 6 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 72% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 799,2 $(M+H)^+$.

[005286] Стадия 4 -2-[2-[2-[2-[2-[5-[[4-[6-(4-трет-бутоксикарбонил-3-этил-пиперазин-1-ил)-3-пиридил]пиримидин-2-ил]амино]-2,3-диметокси-феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтокси]уксусную кислоту

[005287] К раствору трет-бутил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-(2-этокси-2-оксо-этокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметокси-анилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-этил-пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 250 мкмоль) в ТГФ (6 мл) добавляли раствор LiOH (52,5 мг, 1,25 ммоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения к смеси добавляли насыщенный водный раствор лимонной кислоты (0,3 мл) для доведения pH до значения, равного 5. Остаток разбавляли 3 мл воды и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 5 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (193 мг, 100% выход) в виде масла желтоватого цвета.

[005288] Стадия 5 - Трет-бутил-2-этил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метил тиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметокси-анилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат

[005289] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-[5-[[4-[6-(4-трет-бутоксикарбонил-3-этил-пиперазин-1-ил)-3-пиридил]пиримидин-2-ил]амино]-2,3-диметокси-феноксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтоксиЈэтокси]уксусной кислоты (192 мг, 250 мкмоль), (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (129 мг, 300 мкмоль, промежуточное соединение CI) и DIPEA (96,9 мг, 750 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (114 мг, 300 мкмоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении с удалением ДМФА, затем разбавляли водой (15 мл) и подвергали экстракции с использованием ДХМ (3 X 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% FA в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг, 71 % выход). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1183,2 $(M+H)^+$.

[005290] Стадия 6 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[[4-[6-(3-этилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]пиримидин-2-ил]амино]-2,3-диметокси-феноксиј]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[005291] К раствору трет-бутил-2-этил-4-[5-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксо-этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-4,5-диметокси-анилино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 177 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 5 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-202** (118 мг, 61% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,61 (*J* = 4,0 Гц, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 5H), 7,29 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,32 (m, 4H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 6H), 3,68 - 3,58 (m, 14H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,42 (3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 2H), 1,01 - 0,85 (m, 12H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1083,2 $(M+H)^+$.

[005292] **Пример 203: Исследование деградации в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC)**

[005293] Сводный протокол исследований деградации в PBMC по результатам

количественной оценки после обработки соединениями.

[005294] **Таблица 13. Материалы для культур клеток**

Реагент	Продавец	№ по каталогу
6-луночный планшет	Falcon	353046
Замороженные PBMC	AllCells	PB006F, PB005F или PB004F
RPMI	Gibco	11875-093
FBS, сертифицированный, однократный	Gibco	A31604-02
Pen/Strep 1000 Е/мл	Gibco	10378016
ДМСО	Sigma	D8418-50mL
Центрифужные пробирки 2,0 мл	Corning	311-10-051
ФСБ	Gibco	10010-023

[005295] Среда для культивирования PBMC: Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC): RPMI+10%FBS (инактивированный нагреванием) +1% ФСБ.

[005296] **Таблица 14. Получение лизата и реагенты для вестерн-блоттинга**

Реагент	Продавец	№ по каталогу
Буфер для образцов LDS (4x)	Life Technologies	NP0008
Восстанавливающий агент (10x)	Invitrogen	NP0009
diH2O молекулярной чистоты	Corning	46-000-CV
96-луночный планшет для ПЦР	Eppendorf	951020346_EA
СДС-ПААГ гель для определения белков (4-12% Bis-Tris), 20-лунок	Invitrogen	WG1402BOX
20x MES буфер для проведения анализа (20x)	Invitrogen	NP0002
Набор для переноса TransBlot Turbo RTA Midi LF PVDF, для 40 блотов	BioRad	1704275
10x буфер RIPA	Cell Signaling Technologies	9806
Коктейль ингибиторов протеазы и фосфатазы HALT (100x)	Thermo Scientific	1861281
Блокирующий буфер Odyssey (TBS)	Licor	927-50000
TBST 10x	Cell Signaling	9997

	Technologies	
Маркеры молекулярной массы	Licor	928-40000

[005297] Таблица 15. Антитела

Антитело	**Продавец**	**№ по каталогу**
IRAK1	Cell Signaling Technologies	4504S
IRAK4	Cell Signaling Technologies	4363S
IRAK3	Cell Signaling Technologies	4369S
MYD88	Abcam	133739
Актин	Licor	926-42212
Антитела козы против иммуноглобулинов кролика IRDye 800CW	Licor	926-32211
Антитела козы против иммуноглобулинов мыши IRDye 680CW	Licor	926-68070

[005298] Таблица 16. Оборудование

Оборудование	**Продавец**	**№ по каталогу**
XCell Surelock Midi Cell	Invitrogen	WR0100
Система переноса TransBlot Turbo	BioRad	1704150
Odyssey CLx	Licor	

[005299] Сводный протокол

- Замороженные клетки PBMC размораживали в среде для культивирования.
- Проводили оценку количества/жизнеспособности клеток по выделению трипанового синего. Клетки культивировали при минимальном количестве $2,5x10^6$ клеток/мл.
- Клетки PBMC инкубировали при 37 °C/5% CO_2 и оставляли на ночь.
- После восстановления в течение ночи проводили оценку количества/жизнеспособности по выделению трипанового синего. Плотности клеток доводили обратно до $2,5x10^6$ клеток/мл (высевание продолжали, только при жизнеспособности >80%).

- В 6-луночный планшет вносили по 2,0 мл клеток в каждую лунку для получения минимум $5x10^6$ СТ в условиях обработки. Готовили разведения соединений от исходной концентрации 20 мМ до 1000-кратного разведения (концентрация ДМСО 0,1% ДМСО).
- По окончании обработки клетки собирали и центрифугировали со скоростью 1800 об/мин в течение 5 мин. Промывали 1х ФСБ и снова центрифугировали со скоростью 1800 об/мин в течение 5 мин. Планшеты с клетками замораживали и хранили при -80 °С до последующей обработки.
- Получали лизаты путем ресуспензирования в лизирующем буфере. Количественную оценку проводили с помощью набора BCA.
- Наносили 20 мкг белка на дороЖХу и проводили электрофорез в 26-лунках с 4-12% Bis-Tris и уравновешенным ДСН ПААГ гелем.
- Перенос осуществляли на PVDF-мембраны с применением турбо-программы BioRad Mixed MW в течение 7 мин.
- Мембраны блокировали в течение одного часа на качалке при комнатной температуре.
- Первичные антитела инкубировали в течение ночи при 4 °С на качалке.
- Мембраны промывали 3х TBST, каждая промывка по 5 мин.
- Добавляли вторичные иммуноглобулины и инкубировали в течение одного часа на качалке при комнатной температуре.
- Мембраны промывали 3х TBST, каждая промывка по 5 мин, и тщательно ополаскивали деионизированной H_2O. Мембраны сканировали с помощью Licor Odessey CLx и количественно оценивали полученные полосы с помощью программы Image Studio Lite, версия 5.2.

[005300] Результаты для PBMC через 4 часа. Буквенные обозначения характеризуют процент IRAK4, деградированной через 4 часа: A (>50% деградации), B (>20-50% деградации) и C (<20% деградации).

[005301] **Таблица 17. Полученные % деградации IRAK4 в PBMC**

Номер соединения	% деградации IRAK4 в PBMC
I-53	A
I-104	C
I-106	A
I-108	C
I-109	B
I-109	B
I-110	A
I-111	B
I-112	A
I-116	A
I-117	A
I-127	A
I-128	A
I-130	A
I-132	B
I-132	C
I-133	B
I-134	C
I-141	A
I-144	A
I-145	C
I-146	A
I-150	A
I-152	C
I-154	B
I-155	C
I-156	C

I-157	C
I-158	C
I-159	A
I-171	A
I-172	A
I-179	C
I-180	A
I-181	B
I-182	B
I-183	B
I-185	A
I-186	C

[005302] **Пример 204: Исследование деградации в THP-1 и OCI-LY-10**

[005303] **Способы**

[005304] **Обработка соединением:**

[005305] Соединения восстанавливали в ДМСО с получением исходных растворов с концентрацией 60 мМ. Клетки THP-1 и OCI-LY10 содержали в среде RPMI-1640, содержащей 10% ФСБ, 0,5 мкМ 2-МЕ или 20% ФСБ, 55 мкМ 2-МЕ, и 1% L-глутамина, соответственно.

[005306] Клетки высевали в 6-луночные планшеты с 5E6 клеток на лунку. К клеткам добавляли 200 мкл разбавленных соединений до конечной концентрации 0,003 – 10 мкМ. После инкубации в течение 4 или 24 часов при 37 °C клетки собирали в 2 мл пробирки Эппендорфа и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин. Клеточные пеллеты однократно промывали 1×DPBS и ресуспендировали в 60 мкл лизирующего буфера. Клетки подвергали лизису на льду в течение 10 мин, затем центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 мин при 4 °C и супернатанты собирали для проведения вестерн-блоттинга. Для клеток THP-1 лизирующий буфер содержал 40 мМ pH 7,4 HEPES, 140 мМ NaCl, 2,5 мМ ЭДТА, 1% NP-40, 0,1% ДСН и коктейль ингибиторов протеаз (Roche, № по каталогу 05892791001). Для клеток OCI-LY10 использовали буфер RIPA (Thermo Fisher, 89900) с коктейлем ингибиторов протеаз и фосфатаз Halt (Thermo Fisher, 78446).

[005307] **Определение концентрации белка:**

[005308] Концентрацию белка в клеточных лизатах определяли с помощью набора Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Pierce, 23227). Готовили стандарты альбумина в различных концентрациях, включая 2000 мкг/мл, 1500 мкг/мл, 1000 мкг/мл, 750 мкг/мл, 500 мкг/мл, 250 мкг/мл, 125 мкг/мл и 25 мкг/мл. Рабочие реагенты BCA готовили путем смешивания реагента A с реагентом B BCA в отношении 50 : 1. 200 мкл рабочих реагентов BCA добавляли к 25 мкл стандарта BCA или клеточным лизатам в микропланшете и тщательно перемешивали на встряхивателе для планшетов в течение 30 секунд. После инкубирования при 37 °C в течение 30 мин определяли поглощение образцов при 562 нм с помощью ридера EnVision Plate Reader.

[005309] **Анализ методом вестерн-блоттинга:**

[005310] Получали лизаты белков в LDS буфере для образцов NuPAGE™ с применением восстанавливающего агента для образцов NuPAGE™ и инкубировали при 95 °C в течение 5 мин. Для вестерн-блоттинга выделяли в общей сложности 20 – 25 мкг белков в гелях с 4 - 12% Bis-Tris (Introgen, WG1403A) или гелях Midi с 10% Bis-Tris (Invitrogen, WG1202BOX), процесс проводили в буфере для анализа 1×MOPS SDS (Invitrogen, NP0001) или 1×MES SDS (Invitrogen, NP0002). Белки переносили на низкофлуоресцирующие PVDF-мембраны с использованием системы переноса Trans-Blot Turbo Transfer System. Затем мембраны блокировали в блокирующем буфере Odyssey при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего проводили первичное инкубирование при 4 °C в течение ночи. В качестве первичных антител использовали моноклональное антитело кролика к IRAK1 (CST, #4504S, 1:500), поликлональное антитело кролика к IRAK3 (CST, #4369, 1:500), поликлональное антитело кролика к IRAK4 (CST, #4363S, 1:1000), моноклональное антитело кролика к MyD88 (Abcam, Ab133739, 1:2000), моноклональное антитело мыши к β-актину (Sigma, A5441, 10000) и моноклональное антитело мыши к Gapdh (Millipore, MAB374, 1:5000). Мембраны промывали три раза с помощью 1×TBST и затем инкубировали со вторичным антителом козы к иммуноглобулинам кролика с IR Dye 800 CW (Licor, №926-32211) и со вторичным анителом козы к иммуноглобулинам мыши с IR Dye 700 CW (Licor, №926-68070) при разведении 1:10000 при комнатной температуре в течение 1 ч. Изображения вестерн-блоттинга получали на системе визуализации Odyssey.

[005311] Результаты для THP-1 через 24 часа. Буквенные обозначения характеризуют

процент IRAK4, деградированной через 24 часа: A (>50% деградации), B (>20-50% деградации) и C (<20% деградации).

[005312] Таблица 18. Полученные % деградации IRAK4 в THP-1

Название соединения	% деградации IRAK4 в THP-1 через 24 ч
I-1	B
I-2	C
I-3	C
I-4	A
I-5	B
I-6	B
I-7	B
I-8	C
I-10	C
I-11	C
I-12	C
I-13	C
I-14	C
I-15	A
I-16	C
I-19	C
I-25	B
I-30	C
I-40	C
I-43	C
I-47	B
I-48	B
I-49	B
I-50	B
I-51	C

I-52	C
I-55	C
I-58	C
I-96	C
I-97	B
I-98	B
I-99	C
I-100	B
I-119	B
I-120	C
I-122	C
I-162	A
I-163	C
I-164	C
I-165	C
I-189	C
I-194	C
I-195	C
I-198	C
I-199	C
I-200	C
I-203	B

[005313] Результаты для OCI-LY-10 через 4 часа. Буквенные обозначения характеризуют процент IRAK4, деградированной через 4 часа: A (>50% деградации), B (>20-50% деградации) и C (<20% деградации).

[005314] **Таблица 19. Полученные % деградации IRAK4 в OCI-LY-10**

Название соединения	% деградации IRAK4 в OCI-LY10
I-9	C
I-17	C
I-18	B
I-21	C
I-22	C
I-26	C
I-27	C
I-29	C
I-31	C
I-32	C
I-33	C
I-34	C
I-35	C
I-36	C
I-37	C
I-38	C
I-39	C
I-41	C
I-42	C
I-44	B
I-45	C
I-46	C
I-54	C
I-56	C
I-57	C
I-59	C
I-60	C

I-61	C
I-62	C
I-63	C
I-64	C
I-65	C
I-66	C
I-67	C
I-68	C
I-69	C
I-70	C
I-71	C
I-72	C
I-73	C
I-74	C
I-75	C
I-76	C
I-77	C
I-78	C
I-79	C
I-80	C
I-81	C
I-82	C
I-83	C
I-84	C
I-85	C
I-86	C
I-87	C
I-88	C
I-89	C
I-90	B

I-91	C
I-92	A
I-93	C
I-94	B
I-95	C
I-101	C
I-102	C
I-103	C
I-105	A
I-107	C
I-113	C
I-114	C
I-115	B
I-118	C
I-121	C
I-123	C
I-124	C
I-125	C
I-126	B
I-129	C
I-131	C
I-135	B
I-136	B
I-137	B
I-138	A
I-139	B
I-140	B
I-142	B
I-143	B
I-147	A

I-148	B
I-149	A
I-151	A
I-153	C
I-160	C
I-161	C
I-169	C
I-170	B
I-173	C
I-174	C
I-175	C
I-176	C
I-177	C
I-178	C
I-184	C
I-187	B
I-188	C
I-204	C
I-205	C
I-207	C
I-208	C
I-209	C

[005315] Результаты для OCI-LY-10 через 4 часа. Буквенные обозначения для % деградации IRAK4 характеризуют процент деградированной IRAK4 через 4 часа для трех различных концентраций: A (>50% деградации), B (>20-50% деградации) и C (<20% деградации).

[005316] **Таблица 19а. Полученные % деградации IRAK4 в OCI-LY-10**

Название соединения	% деградации IRAK4 в OCI-LY10 (0,01 мкМ)	% деградации IRAK4 в OCI-LY10 (0,1 мкМ)	% деградации IRAK4 в OCI-LY10 (1 мкМ)
I-210	C	B	A
I-211	B	B	B
I-212	B	A	A
I-215	A	A	A
I-219	A	A	A
I-220	B	B	B
I-221	B	B	A
I-222	A	A	A
I-224	B	A	A
I-225	C	A	A
I-226	B	A	A
I-227	B	A	A
I-228	A	A	A
I-229	C	C	C
I-230	C	C	C
I-231	A	A	A
I-233	C	A	A
I-234	C	B	B
I-235	C	A	A
I-236	C	B	A
I-238	C	B	A
I-239	C	C	C

I-240	B	B	B
I-241	B	A	A
I-242	B	A	A
I-243	C	C	C
I-244	C	B	B
I-245	C	B	A
I-246	C	A	A
I-247	B	A	A
I-248	B	A	A
I-249	C	A	A
I-250	C	A	A
I-252	B	A	A
I-254	C	C	B
I-255	C	C	C
I-256	B	A	A
I-257	C	C	C
I-258	C	B	C
I-259	C	C	C
I-260	C	C	C
I-262	C	B	B
I-263	C	C	C
I-264	C	C	C
I-265	B	A	A
I-266	C	A	A
I-267	C	A	B
I-269	C	B	A

I-270	C	B	A
I-272	C	B	A
I-275	C	B	A
I-276	C	B	A
I-277	C	A	A
I-278	C	B	A
I-279	C	A	A
I-281	C	A	A
I-282	C	C	C
I-283	A	A	A
I-284	C	C	C
I-285	C	C	B
I-287	C	C	B
I-288	C	C	A
I-290	B	B	B
I-297	C	C	C
I-302	B	A	A
I-303	B	A	A
I-304	C	C	C
I-305	A	A	A
I-306	C	B	B
I-307	C	C	C
I-308	B	A	A
I-309	B	A	A
I-310	C	A	A
I-311	C	A	A

I-312	C	A	A
I-313	C	B	C
I-313	B	A	A
I-314	C	B	B
I-315	C	C	B
I-316	B	B	B
I-317	C	C	B
I-318	C	A	B
I-319	B	A	A
I-320	C	B	B
I-321	B	A	A
I-322	C	C	A
I-323	B	A	A
I-324	B	A	B
I-325	B	A	A
I-326	B	C	C
I-327	C	B	A
I-328	A	A	A
I-329	B	A	A
I-330	C	A	A
I-331	C	B	C
I-332	A	A	A
I-333	C	C	C
I-335	C	C	A
I-336	C	C	B
I-337	C	A	A

I-338	C	B	B
I-339	C	B	A
I-340	C	A	A
I-341	C	A	A
I-342	C	B	A
I-343	C	B	A
I-344	C	A	A
I-345	C	A	A
I-346	B	A	A
I-347	C	A	A
I-348	C	C	A
I-349	C	B	A
I-350	C	C	B
I-351	C	C	A
I-352	C	C	C
I-353	C	C	C
I-354	C	A	A
I-355	B	B	C
I-356	C	C	C
I-357	C	C	C
I-358	C	C	C
I-359	C	C	C
I-360	B	C	C
I-361	C	C	C
I-362	C	B	A
I-363	C	C	C

I-364	C	C	C
I-365	C	C	C
I-366	C	C	C
I-367	B	B	A
I-369	B	B	B
I-370	C	B	B
I-371	C	C	B
I-372	C	C	C
I-372	C	C	C
I-374	C	B	B
I-375	B	B	B
I-376	B	A	A
I-377	C	C	B
I-378	C	C	A
I-380	C	C	C
I-381	B	A	A
I-382	C	C	B
I-383	C	C	A
I-385	C	B	B
I-386	C	B	A
I-387	C	C	B
I-389	C	C	A
I-392	B	A	A
I-393	C	A	A
I-394	C	A	A
I-395	C	B	B

I-397	B	A	A
I-424	B	B	B
I-425	B	A	A
I-426	C	C	C
I-427	B	A	A
I-434	C	C	C
I-435	C	C	C

[005317] **Пример 204a: DC_{50} в OCI-LY-10**

[005318] Анализ MSD (Meso Scale Discovery) проводили для определения концентрации соединения, неходходимой для деградации 50% белка (DC_{50}).

[005319] **Протокол анализа MSD для определения DC_{50}**

[005320] **День 1**

- Соединения повторно восстанавливали до концентрации 10 мМ в исходных растворах. Указанные исходные растворы разводили до концентрации 5 мМ, и 45 мкл каждого разведенного раствора переносили в планшет 384 pp. Проводили 3-кратное, 8-точечное серийное разведение путем перенесения 15 мкл соединения в 30 мкл ДМСО с использованием системы Janus.
- 20 нл каждого соединения добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета (Corning3799).
- Клетки OCI-Ly10 высевали в 96-луночный планшет в количестве 3,0*10e^5 клеток/100 мкл/лунка.
- Планшеты с клетками встряхивали при 720 об/мин в течение 5 мин и инкубировали в течение 4 часов.
- 100 мкл клеток переносили в планшет 96-PCR и центрифугировали с высокой скоростью в течение 5 минут.
- Супернатант отбрасывали и в каждую лунку добавляли 100 мкл лизирующего буфера RIPA с ингибиторами протеиназ. Далее планшет плотно закрывали и встряхивали при 600 rpm и 4 °C в течение примерно 20 мин.
- Далее для планшета проводили центрифугирование с высокой скоростью (примерно

3200g) в течение 30 мин и затем его замораживали в холодильнике при температуре -80 °C.

- Содержимое раскрытого планшета MSD (L15XA-3) покрывали 2 мкг/мл антитела захвата (антитела мыши к IRAK4 [2H9], ab119942) в ФСБ до 40 мкл/лунка и инкубировали в течение ночи при 4 °C.

[005321] День 2

- Покрытый планшет MSD промывали 3 раза (150 мкл/лунка) с помощью 1x TBST (CST#9997S).
- Далее указанный планшет MSD блокировали 150 мкл блокирующего буфера [3% Blocker A (MSD, R93BA-4) в TBST]/лунка и встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре и 600 rpm.
- Содержимое указанного планшета MSD промывали 3 раза (150 мкл/лунка) с помощью 1x TBST. Далее в планшет MSD добавляли полученные с помощью RIPA лизаты образцов (50 мкл/лунка) и встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре и 600 об/мин.
- Планшет MSD промывали 3 раза (150 мкл/лунка) с помощью 1x TBST и добавляли первичное детекторное антитело (антитело кролика к IRAK4 [Y279], ab32511) в конечной концентрации 1 мкг/мл в объеме 25 мкл/лунка. Далее планшет встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре и 600 об/мин.
- Планшет MSD промывали 3 раза (150 мкл/лунка) с помощью 1x TBST и добавляли вторичное детекторное антитело, антивидовое антитело SULFO-TAG (антитело к антиглобулинам кролика (R32AB-5) MSD,R32AB-1) в объеме 25 мкл/лунка в конечной концентрации 1 мкг/мл. Далее планшет встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре и 600 об/мин.
- Далее планшет MSD промывали 3 раза (150 мкл/лунка) с помощью 1x TBST.
- Далее 1x буфера MSD для считывания (150 мкл/лунка) и содержимое планшета 4-кратно разбавляли водой (MSD, R92TC-2).
- Далее проводили считывание на приборе MSD.

[005322] Анализ данных

- Остаточную активность рассчитывали по следующей формуле, приведенной ниже:

$$\text{Относительный уровень IRAK4 (\%)} = 100\% \times \frac{\text{MSD Сигнал}_{\text{обр.}} - \text{MSD Сигнал}_{\text{отр. контр.}}}{\text{MSD Сигнал}_{\text{пол. контр.}} - \text{MSD Сигнал}_{\text{отр. контр.}}}$$

[005323] **Расчет**

- DC_{50} рассчитывали с помощью кривой с использованием Xlfit (v5.3.1.3), уравнение 201:

Y = Нижнее значение + (Верхнее значение – Нижнее значение)/(1 + 10^((LogIC50 - X)*HillSlope))

[005324] Результаты DC_{50} для OCI-LY-10. Буквенные обозначения для DC_{50} в отношении IRAK4 характеризуют концентрацию соединения, необходимую для деградации 50% белка: A (<0,05 мкМ), B (0,05 – 0,1 мкМ), C (0,1 – 0,5 мкМ), D (0,5 – 1,0 мкМ) и E (>1,0 мкМ).

[005325] **Таблица 19b. Полученные DC_{50} в отношении IRAK4 в OCI-LY-10**

Название соединения	**DC_{50} в отн. IRAK4 в OCI-LY10 (мкМ)**
I-213	A
I-214	E
I-218	E
I-219	A
I-224	A
I-225	A
I-227	A
I-228	A
I-231	A
I-235	B
I-240	E
I-241	A
I-242	A
I-251	A
I-252	A
I-253	A

I-255	E
I-258	E
I-261	C
I-262	E
I-265	A
I-266	A
I-267	B
I-268	A
I-269	A
I-270	C
I-271	C
I-272	C
I-273	B
I-274	C
I-276	B
I-277	B
I-278	B
I-279	B
I-280	A
I-281	B
I-283	A
I-284	E
I-286	E
I-287	E
I-288	B
I-289	E

I-290	E
I-292	E
I-293	E
I-294	E
I-295	E
I-296	E
I-297	E
I-299	E
I-300	E
I-301	E
I-302	A
I-305	A
I-308	B
I-313	A
I-319	A
I-320	E
I-321	A
I-332	A
I-334	B
I-344	B
I-350	E
I-351	C
I-352	E
I-360	E
I-366	E
I-371	E

I-381	A
I-384	D
I-386	C
I-387	E
I-389	D
I-390	C
I-391	C
I-392	B
I-393	C
I-394	C
I-395	E
I-396	B
I-397	A
I-398	C
I-399	A
I-400	A
I-401	A
I-402	E
I-403	B
I-404	A
I-405	A
I-405	A
I-406	A
I-407	A
I-408	E
I-411	A

I-412	E
I-413	E
I-414	C
I-415	E
I-416	E
I-417	E
I-419	C
I-420	E
I-421	C
I-422	E
I-423	E
I-427	A
I-428	A
I-429	E
I-432	E
I-436	E
I-437	E
I-438	E
I-440	E
I-441	E
I-442	E
I-444	B
I-445	B
I-446	C
I-447	B
I-449	E

I-456	E
I-459	A
I-460	A
I-461	A
I-462	A
I-463	E
I-470	A
I-472	E
I-473	A
I-475	A
I-476	A
I-477	A
I-478	B
I-479	A
I-487	A
I-488	A
I-489	A
I-490	A
I-491	B
I-495	A
I-504	A
I-506	A
I-508	A
I-509	A
I-513	A
I-514	A

I-517	A
I-522	E
I-523	B
I-524	E
I-525	E
I-529	B
I-530	A
I-532	A
I-534	A
I-535	A
I-536	A
I-537	A
I-539	D
I-542	A
I-543	A
I-545	A
I-548	A
I-549	A
I-550	A
I-551	A
I-552	A
I-553	D
I-554	E
I-555	D
I-556	D
I-558	A

I-559	E
I-564	C
I-567	A
I-568	A
I-572	A
I-574	A
I-576	A
I-579	C
I-580	B
I-583	A
I-584	A
I-585	A
I-587	A
I-588	A
I-589	A
I-590	A
I-592	A
I-593	A
I-599	C
I-614	B
I-692	E
I-684	A
I-685	A
I-699	C
I-700	A
I-689	A

I-690	A
I-519	D
I-520	D
I-521	E
I-680	E
I-681	D
I-682	E

[005326] **Пример 204b: EC_{50} в OCI-LY-10**

[005327] Для определения жизнеспособности клеток под действием соединений (EC_{50}) проводили анализ CTG жизнеспособности клеток с применением клеток OCI-LY-10.

[005328] **Протокол анализа жизнеспособности клеток**

[005329] Влияние соединений на жизнеспособность клеток OCI-LY10 количественно определяли с применением набора для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® от компании Promega (номер по каталогу G7570) согласно методикам, рекомендуемым производителем. Вкратце, клетки OCI-LY10 высевали в 384-луночные планшеты (Grenier Bio-One, номер по каталогу 781080) с плотностью 10000 клеток на лунку. Далее в планшет для анализа добавляли соединения с конечной максимальной концентрацией 10 мкМ и серийными разведениями 1:3, всего 9 доз. Конечную концентрацию ДМСО нормировали до 0,2%. Планшеты для анализа инкубировали при 37 ^{o}C в течение 4 дней с 5% CO_2. Далее планшет для анализа уравновешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Для определения жизнеспособности клеток в каждую лунку добавляли 30 мкл реагента CellTiter и проводили центрифугирование при 1000 об/мин в течение 30 секунд, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин и анализировали путем определения люминесценции в многорежимном считывателе планшетов (EnVision 2105, PerkinElmer). Далее данные анализировали с помощью программы Prism 7.0 от GraphPad, аппроксимировали кривые доза-ответ с использованием трехпараметрического логистического уравнения и рассчитывали EC_{50}.

[005330] Результаты определения EC_{50} OCI-LY-10. Буквенные обозначения для EC_{50} IRAK4 означают концентрацию соединений, необходимую для поражения 50% клеток: A

(<0,05 мкМ), B (0,05 – 0,1 мкМ), C (0,1 – 0,5 мкМ), D (0,5 – 1,0 мкМ) и E (>1,0 мкМ).

[005331] Таблица 19c. Результаты определения EC_{50} в отношении IRAK4 в OCI-LY-10

Название соединения	**EC_{50} в отношении IRAK4 в OCI-LY10 (мкМ)**
I-448	C
I-449	E
I-455	E
I-456	E
I-457	E
I-458	B
I-459	A
I-460	A
I-461	A
I-462	A
I-463	E
I-464	E
I-465	E
I-466	E
I-467	E
I-468	E
I-469	E
I-470	A
I-471	E
I-472	E
I-473	B

I-475	A
I-476	C
I-477	A
I-478	C
I-479	A
I-481	B
I-482	C
I-483	E
I-484	E
I-485	E
I-487	B
I-488	A
I-489	D
I-490	A
I-491	A
I-494	E
I-495	D
I-504	A
I-506	A
I-508	B
I-509	A
I-513	A
I-514	A
I-515	D
I-517	E
I-522	E

I-523	A
I-524	E
I-525	E
I-526	E
I-527	E
I-528	E
I-529	B
I-530	A
I-531	A
I-532	D
I-533	D
I-534	E
I-535	E
I-536	A
I-537	A
I-538	E
I-539	A
I-540	A
I-541	E
I-542	A
I-543	A
I-544	E
I-545	A
I-548	A
I-549	A
I-550	A

I-551	A
I-552	A
I-553	E
I-555	E
I-556	E
I-558	A
I-559	D
I-560	E
I-563	E
I-564	E
I-567	D
I-568	C
I-572	C
I-573	E
I-574	A
I-575	C
I-576	A
I-578	D
I-579	E
I-580	A
I-581	C
I-582	A
I-583	A
I-584	B
I-585	A
I-587	A

I-588	A
I-589	A
I-590	A
I-592	A
I-593	C
I-595	B
I-596	E
I-597	C
I-598	A
I-599	A
I-614	C
I-617	D
I-691	E
I-692	E
I-694	E
I-684	A
I-685	A
I-699	A
I-700	B
I-688	E
I-689	D
I-690	E
I-519	D
I-520	E
I-521	E
I-680	E

I-682	E

[005332] **Таблица 20: Соединения, синтезированные согласно способу 11 с добавлением различных аминов ко фториду, представляющему собой промежуточное соединение R на стадии 1, с последующим сочетанием с различными кислотами на стадии 3.**

Пример-№	**I-№**	**Стадия 1 Промежуточный амин**	**Стадия 3 Промежуточная кислота**	**ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$**	**1НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ**
205[a]	**I-210**	FQ	EG	905,0	11,10 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,04 - 8,95 (m, 2H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,88 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J*=5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,26 - 3,25 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 3H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,24 - 0,21 (m, 2H)
206	**I-211**	трет-бутил-N-[2-(2-аминоэтокси)-этил]карбамат (№ CAS 127828-22-2)	FX	837,5	11,08 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 4H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,00 (m, 5H), 6,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H)

207	**I-212**	трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]-этокси]этокси]-этил]карбамат (№ CAS 811442-84-9)	FX	991,0 $(M+23)^+$	11,08 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 4H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 14H), 3,47 - 3,42 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H)
208	**I-213**	KN	DF	888,5	11,10 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,18 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,60 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,53 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 8H), 3,20 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)
209	**I-214**	трет-бутил-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-этокси]этокси]-этокси]этил]-карбамат (№ CAS 189209-27-6)	KR	929,1	11,09 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 8,25-8,23 (m, 2H), 7,56(dd, *J* = 7,2 Гц, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,58 (bs, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,37-4,36 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 6H), 3,53-3,44 (m, 22H), 2,88 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H)

[a]В отношении вариантов в способе 11 см. сноски к таблице 9.

[005333] **Таблица 21: Соединения, синтезированные согласно способу 12 с**

сочетанием различных аминов и кислот на стадии 1.

Пример №	I-№	Стадия 1 Промежуточный амин	Стадия 1 Промежуточная кислота	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	1НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ
210[a]	**I-215**	OK	FI	888,4	11,1 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,11 - 5,00 (m, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 4H), 3,54 - 3,46 (m, 12H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H)
211	**I-216**	CT	CN	989,9	11,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 3H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 3H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 18H), 2,95 - 2,76 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H)
212	**I-217**	CS	CN	985,6	11,14 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,03 (m, 2H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 3H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,98 - 7,87 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 5,16 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,69 - 3,50 (m, 16H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H)
213	**I-218**	FP	EG	896,1	11,11 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,75 - 8,74 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 4H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m,

					2H), 6,64 - 6,52 (m, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 6H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 4H), 1,10 - 1,04 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
214	**I-219**	FR	CN	955,6	11,11 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,00 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 6,60 - 6,59 (m, 1H), 5,07 - 5,02 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,63 - 3,25 (m, 10H), 2,97 - 2,80 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,63 - 1,61 (m, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 1,32 - 1,21 (m, 2H)
215	**I-220**	OK	EG	899,1	11,08 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,00 - 8,96 (m, 1H), 8,98 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 8,63 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 4H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 5H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 8H), 3,46 - 3,43 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
216	**I-221**	FV	EG	895,5	11,19 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,03 - 8,97 (m, 2H), 8,61 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 4H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,31 - 3,32 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,06 (t, *J* = 7,2 Гц,

					2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 2,59 - 2,56 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 4H), 1,36 - 1,35 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)
217	**I-222**	FS	EG	898,1	11,10 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,00 - 8,96 (m, 2H), 8,71 - 8,68 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 4H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,13 - 6,97 (m, 5H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 5,09 - 5,99 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 4H), 3,49 - 3,44 (m, 4H), 3,21 - 3,16 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
218	**I-223**	EL	FX	878,2	11,11 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 4H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,46 - 7,19 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,82 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 3,37 - 3,19 (m, 8H), 2,95 - 2,80 (m, 4H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 4H), 1,38 (d, *J* =7,2 Гц, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 1H), 0,51 - 0,43 (m, 2H), 0,23 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H)
219	**I-224**	FZ	DF	887,5	11,12 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,98 – 8,93 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 10H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m,

					2H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
220	**I-225**	FZ	FX	894,6	11,1 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,46 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 1H), 3,67 - 3,49 (m, 10H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 3,10 - 3,02 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 1H), 0,52 - 0,43 (m, 2H), 0,28 - 0,19 (m, 2H)
221[b]	**I-226**	FZ	EE	818,4	11,12 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,66 - 3,49 (m, 10H), 3,06 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,85 (s, 2H)
222[b]	**I-227**	GD	EE	818,4	11,14 - 11,05 (m, 2H), 9,10 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 7,82 - 7,63 (m, 4H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,68 - 3,39 (m, 10H), 3,01 (s, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,86 (s, 2H)

223	**I-228**	GD	DF	887,5	11,13 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,10 - 8,87 (m, 2H), 8,24 - 7,97 (m, 4H), 7,82 - 7,53 (m, 6H), 7,20 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,68 - 3,39 (m, 12H), 3,01 (s, 3H), 2,90 - 2,72 (m, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 0,62 - 0,35 (m, 2H), 0,23 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H)
224	**I-229**	GL	DF	843,6	10,88 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 3H), 7,58 - 7,41 (m, 4H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,96 - 6,85 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 4,89 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,31 - 3,45 (m, 4H), 3,22 - 3,21 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 0,89 - 0,77 (m, 1H), 0,22 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 0,00 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H)
225	**I-230**	GS	DF	883,6	10,89 (s, 1H), 10,82 - 10,65 (m, 1H), 8,86 - 8,66 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,54 - 7,28 (m, 6H), 6,94 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,94 - 4,81 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Гц, 3H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 2H), 1,88 - 1. 76 (m, 1H), 1,42 - 1,19 (m, 4H), 1,14 - 0,83 (m, 10H), 0,81 - 0,76 (m, 1H), 0,25 - 0,18 (m, 2H), 0,03 – 0,00 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H)

226	**I-231**	GV	CN	874,1	11,11 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,2 Гц, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,38 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 4,02 - 3,98 (m, 1H), 4,00 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,69 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 8H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 1H)
227	**I-232**	GU	CN	843,4	11,01 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,70 - 8,62 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,47 - 7,73 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 3H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H)
228	**I-233**	GX	CN	923,4 $(M+Na)^+$	11,12 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 8,69 - 8,61 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,79 - 7,65 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 4,4, 12,0 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,58 - 3,39 (m, 10H), 3,03 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 2H)

229	**I-234**	GW	CN	857,0	11,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,07 - 9,00 (m, 2H), 8,70 - 8,63 (m, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 4H), 3,08 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 2H)
230	**I-235**	HA	CN	1011,5 $(M+Na)^+$	11,12 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,79 - 7,66 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 16H), 3,40 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H)
231	**I-236**	MN	CN	985,5	11,14 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 3H), 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,15 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,71 (dd, *J* = 3,6, 5,6 Гц, 2H), 3,56 - 3,53 (m, 8H), 3,50 - 3,40 (m, 5H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 5H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H)

232	**I-237**	HB	DF	859,5	11,04 - 10,97 (m, 2H), 9,03 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 8,11 - 8,05 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,04 - 7,98 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 7,17 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,40 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 3,58 - 3,54 (m, 4H), 3,51 - 3,48 (m, 2H), 3,47 - 3,44 (m, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 4H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,84 -1,77 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 1H), 0,53 - 0,40 (m, 2H), 0,29 - 0,19 (m, 2H)
233	**I-238**	HC	DF	925,5 $(M+Na)^+$	11,01 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 8,12 - 8,07 (m, 2H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5,17 - 5,08 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 8H), 3,48 - 3,44 (m, 6H), 3,25 - 3,09 (m, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,54 (m, 1H), 2,42 - 2,41 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)

234	**I-239**	HE	OM	799,4	10,87 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,88 - 6,85 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,75 - 6,73 (m, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,37 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m, 6H), 3,24 - 3,17 (m, 4H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,33 - 2,31 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 0,86 - 0,80 (m, 1H), 0,24 - 0,21 (m, 2H), 0,02 - 0,01 (m, 2H)
235	**I-240**	HI	OM	843,5	11,09 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,57 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 14H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
236[b]	**I-241**	OK	MP	819,1	11,18-11,00 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 4H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 8H), 3,48 - 3,42 (m, 4H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H)

237	**I-242**	EL	FX	878,1	11,09 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 - 8,50 (m, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03 - 7,9 (m, 4H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,17 (t, *J* = 50,0 Гц, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 5H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 5,0 - 5,1 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,71 - 2,56 (m, 4H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,64 - 1,44 (m, 4H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,18 (m, 2H)
238	**I-243**	GW	FX	836,4	11,12 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 54,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,52 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,0 Гц, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,27 - 0,18 (m, 2H)
239	**I-244**	GX	FX	880,5	10,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,24 - 6,94 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 4,89 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,37 - 3,20 (m, 10H), 2,95 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2. 34 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 0,89 - 0,80 (m, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), 0,03 - 0,00

240	**I-245**	трет-бутил-N-[2-[5-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-пентиламино]-этил]карбамат (синтезировано на стадиях 1-4 примера 144)	FX	878,2	11,24 - 11,01 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 10,4 Гц, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,19 (s, 6H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 14,8 Гц, 2H), 2,83 - 2,80 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,68 - 2,65 (m, 2H), 2,04 - 2,02 (m, 1H), 1,66 - 1,33 (m, 6H), 1,08 - 1,05 (m, 1H), 0,47 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 0,24 (s, 2H)
241	**I-246**	ОК	FX	881,5	11,10 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,08 - 7,92 (m, 4H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 5H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 7H), 3,46 - 3,43 (m, 5H), 3,20 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,17 - 1,02 (m, 1H), 0,52 - 0,43 (m, 2H), 0,29 - 0,18 (m, 2H)
242	**I-247**	НК	FX	936,1	11,10 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 - 8,60 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,47 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 5H), 6,63 - 6,55 (m, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 6H), 3,50 - 3,36 (m, 4H), 3,35 - 3,27 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,13 -

					1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
243	**I-248**	HO	CN	902,5	11,08 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,66 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 3H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 4H), 3,55 - 3,10 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 4H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H)
244	**I-249**	HQ	CN	902,4	11,08 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,66 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,5 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 13H), 2,97 - 2,84 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 2H)

245	**I-250**	HR	FX	936,2	11,10 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,46 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,64 - 3,45 (m, 6H), 3,30 - 3,26 (m, 6H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,56 - 2,55 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,12 - 1,00 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
246	**I-251**	GV	FX	853,6	11,10 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 6H), 5,38 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,00 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,59 - 3,44 (m, 8H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 2H), 2,11 - 1,93 (m, 1H), 1,18 - 0,98 (m, 1H), 0,54 - 0,38 (m, 2H), 0,30 - 0,16 (m, 2H)
247	**I-252**	HO	FX	881,6	11,08 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,47 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,61 (m, 4H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,28 - 0,19 (m, 2H)

248	**I-253**	HQ	FX	881,5	11,08 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,65 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 1,2, 5,3 Гц, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 2,8, 6,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 4H), 3,55 (s, 5H), 3,49 - 3,43 (m, 5H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,35 - 2,32 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
249	**I-254**	HU	OM	850,1	11,13 - 11,08 (m, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,00 (m, 6H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,59 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 14H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,11 - 1,00 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
250[b]	**I-255**	FU	JL	723,0	11,20 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,09 - 7,93 (m, 7H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,48 - 7,16 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,35 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 4H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H)

251	**I-256**	JG	JE	896,6	11,19 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,18 (m, 3H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H)
252	**I-257**	NK	OM	786,4	10,88 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,06 - 6,82 (m, 3H), 6,80 - 7,80 (m, 1H), 4,91 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,54 - 3,31 (m, 10H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 3H), 0,87 - 0,80 (m, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), 0,02 -0,03 (m, 2H)
253	**I-258**	NL	OM	784,4	11,13 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,31 - 7,04 (m, 3H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 3,17 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,51 (m, 1H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 7H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,39 - 1,31 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,47 - 0,42 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H)

254	**I-259**	NN	OM	756,4	11,08 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,28 - 7,10 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,19 (t, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,17 - 3,12 (m, 3H), 3,05 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 3H), 2,65 - 2,63 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 5H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 0,45 - 0,39 (m, 2H), 0,21 - 0,16 (m, 2H)
255[b]	**I-260**	JI	JL	723,3	11,10 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (s, 6H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,47 - 7,16 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 4H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H)
256	**I-261**	OK	JE	909,3	10,26 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 4H), 6,83 - 6,71 (m, 2H), 6,65 - 6,36 (m, 3H), 6,30 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,78 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,24 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,84 - 2,80 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 6H), 2,63 (q, *J* = 5,2 Гц, 4H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 1H)
257	**I-262**	JQ	OM	786,4	11,11 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 5,19 5,11 (m, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,83 - 3,60 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,54 - 2,51 (m, 4H),

					2,15 - 2,08 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 4H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H)
258	**I-263**	NP	OM	784,5	11,12 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39 - 7. 08(m, 3H), 5,15 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 3,67- 3,59 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 4H), 2,96 - 2,79 (m, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,40 - 2,24 (m, 4H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 4H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 1H), 0,53 - 0,47 (m, 2H), 0,30- 0,24 (m, 2H)
259	**I-264**	NR	OM	756,4	11,10 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,33 - 6,97 (m, 4H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 2,14 - 1,90 (m, 7H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 1H), 0,53 - 0,40 (m, 2H), 0,30 - 0,16 (m, 2H)
260	**I-265**	JG	FX	868,4	11,18 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,46 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 5H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)

261	**I-266**	JG	CN	889,4	11,18 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,8 Гц, 2H), 8,64 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 - 8,00 (m, 5H), 7,81 - 7,66 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,35 - 4,14 (m, 2H), 3,60 - 3,57 (m, 4H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 4H), 2,91- 2,81 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 4H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 2H)
262	**I-267**	KK	FX	964,2	11,08 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 8,00 - 7,96 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 4H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,05 (*J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 10H), 3,45 (d, *J* = 5,6 Гц, 3H), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 2,77 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,19 (t, *J* = 10,4 Гц, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 0,48 - 0,45 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
263	**I-268**	NU	FX	920,0	10,85 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 6,93 (m, 1H), 6,90 - 6,72 (m, 6H), 5,98 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,81 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 5H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 3H), 2,01 (t, *J* = 10,4 Гц, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 2H), 0,91 - 0,79 (m, 1H), 0,28 - 0,19 (m, 2H), 0,03 - 0,04 (m, 2H)

264	**I-269**	JY	FX	1008,7	11,07 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 - 8,58 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,45 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 6,25 - 6,19 (m, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 15H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,43 (m, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,10 - 1,04 (m, 1H), 0,47 - 0,43 (m, 2H), 0,24 - 0,21 (m, 2H)
265	**I-270**	ГЦ	FX	964,5	11,04 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 4H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 5,01 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,62 - 3,36 (m, 13H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,14 (t, *J* = 10,8 Гц, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
266	**I-271**	JZ	FX	920,5	11,03 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,52 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,45 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 6,84 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 4H), 3,48 - 3,38 (m, 5H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,53 -

					2,52 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
267	**I-272**	KA	FX	1008,7	11,04 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 4H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,45 - 7,17 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,01 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 14H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,58 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 2,46 - 2,44 (m, 2H), 2,13 (t, *J* = 10,8 Гц, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
268	**I-273**	KL	FX	950,5	11,06 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 4H), 7,66 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,16 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 8H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 3,27 - 3,22 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 4H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)

269	**I-274**	NY	FX	906,4	11,07 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 2H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 5,08 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 8H), 3,21 (d, *J* = 6,0 Гц, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 6H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,24 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H)
270	**I-275**	KB	FX	994,6	10,84 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 4H), 7,53 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 6,92 (m, 3H), 6,91 - 6,74 (m, 3H), 4,85 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H),3,37 - 3,17 (m, 15H), 3,03 (s, 4H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 4,4 Гц, 5H), 2,24 - 2,20 (m, 2H),2,20 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 0,96 - 0,71 (m, 1H), 0,27 - 0,15 (m, 2H), 0,05 - 0,07 (m, 2H)
271	**I-276**	OA	FX	950,5	10,85 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,25 - 6,93 (m, 3H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,81 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 4,83 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 8H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,31 - 2,29 (m, 6H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 0,85 - 0,81 (m, 1H), 0,28 - 0,14 (m, 2H), 0,03 - 0,15 (m, 2H)

272	**I-277**	KF	FX	906,4	11,06 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,15 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 4H), 3,50 - 3,44 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 8H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,28 - 0,18 (m, 2H)
273	**I-278**	NZ	FX	994,5	11,07 (s, 2H), 10,21 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,68 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,13 - 7,92 (m, 5H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 - 7,18 (m, 4H), 5,08 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 12H), 3,50 - 3,29 (m, 8H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,23 - 1,09 (m, 1H), 0,61 - 0,51 (m, 2H), 0,35 - 0,31 (m, 2H)
274	**I-279**	GD	JE	922,1	11,09 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,80 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,45 - 7,14 (m, 3H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,66 - 3,38 (m, 10H), 3,00 (s, 3H), 2,93 - 2,76 (m, 3H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,85 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H)

275	**I-280**	HQ	JE	909,5	11,07 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 - 8,89 (m, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 4H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,18 (m, 3H), 7,08 - 6,75 (m, 3H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,62 - 3,43 (m, 13H), 2,98 - 2,81 (m, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H)
276	**I-281**	HR	JE	964,4	11,11 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,63 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 10H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H)
277	**I-282**	HK	JE	964,1	11,08 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 6H), 3,50 - 3,42 (m, 4H), 3,31 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,87 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H)

278	**I-283**	KK	JE	992,5	11,09 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 4H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 2,95 - 2,74 (m, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 5H), 2,21 (t, *J* = 10,4 Гц, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,47 (q, *J* = 10,0 Гц, 2H)
279[b]	**I-284**	KH	OL	1152,1	11,10 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,65 - 7,40 (m, 5H), 7,43 - 7,16 (m, 2H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,21 (m, 4H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,77 - 3,60 (m, 15H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,60 - 2,58 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,19 - 1,10 (m, 1H), 1,00 - 0,88 (m, 9H), 0,59 - 0,56 (m, 2H), 0,34 - 0,32 (m, 2H)
280[b]	**I-285**	OC	OL	1193,8	10,86 - 10,84 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,80 - 8,74 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 3H), 7,18 - 6,90 (m, 3H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,78 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,35 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,81 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 3H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 10H), 3,21 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,97 (m,

					2H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,34 - 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,77 - 1,74 (m, 1H), 0,90 - 0,84 (m, 1H), 0,72 (s, 9H), 0,26 (m, 2H), 0,04 - -0,01 (m, 2H)
282[b]	**I-287**	KG	OL	1160,5 $(M+23)^+$	11,09 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,64 - 7,50 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,33 - 6,98 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,70 - 3,23 (m, 18H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,60- 2,56 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H), 0,58- 0,54 (m, 2H), 0,34 - 0,30 (m, 2H)
283[b]	**I-288**	OB	OL	1080,7	11,09 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,48 - 7,12 (m, 4H), 7,12 - 6,98 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,36 - 4,62 (m, 2H), 4,12 - 4,10 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 14H), 3,19 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,57 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,01 (s, 3H) 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,50- 0,40 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)

285	**I-290**	KK	DF	957,6	11,11 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,75 - 8,71 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 6H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,83 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 3,64 - 3,54 (m, 7H), 3,38 - 3,32 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,11 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 3H), 2,14 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 1H), 0,60 - 0,55 (m, 2H), 0,36 - 0,32 (m, 2H)
286	**I-291**	KP	2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-этокси]этокси]уксусная кислота (синтезировано на стадиях 1-2 примера 160)	860,4	11,1 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,69 - 6,59 (m, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 6H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,25 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,59 - 2,56 (m, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 1H), 1,13 - 1,07 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,27 - 0,21 (m, 2H)
287	**I-292**	4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этокси]-этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-изоиндолин-1,3-дион (синтезировано на	KR	841,1	11,08 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,61 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,55 (d, *J* = 4,8 Гц, 10H), 3,46 (d, *J* = 4,8 Гц, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,08 - 2,00-(m, 1H)

		стадиях 1-2 примера 128)			
288	**I-293**	LP	CW	1109,6	10,95 (s, 1H), 9,01 - 8,93 (m, 2H), 8,60 - 8,54 (m, 1H), 8,37 - 8,32 (s, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,18 (m, 7H), 3,69 - 3,51 (m, 16H), 3,24 - 3,17 (m, 3H), 3,11 - 3,08 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 4H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,78 (m, 4H), 1,68 - 1,50 (m, 2H), 0,90 (s, 9H)
289	**I-294**	LR	KR	839,4	11,08 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,68 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,54 - 3,39 (m, 12H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 6H)

290	**I-295**	LP	KR	1020,1 (M+Na)$^+$	10,82 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 8,57 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 4,52 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,74 - 3,52 (m, 14H), 3,20 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,61 (td, *J* = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 4H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 0,90 (s, 9H)
291	**I-296**	LX	FX	1204,2	10,04 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,64 (br t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 8,06 - 7,95 (m, 5H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 9H), 6,93 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 2H), 4,71 - 4,61 (m, 2H), 4,36 (t, *J* = 5,2 Гц, 4H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,85 (d, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,4 Гц, 3H), 3,46 - 3,43 (m, 8H), 3,20 - 3,16 (m, 6H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,70 - 2,65 (m, 2H), 2,36 - 2,32 (m, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 3,6 Гц, 9H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
292	**I-297**	LZ	KR	853,4	11,09 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 - 8,20 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 6,86 – 6,76 (m, 1H), 5,42 - 5,28 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,48 - 3,44 (m, 4H), 3,24 - 3,17 (m, 4H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 4H), 0,90 (s, 6H)

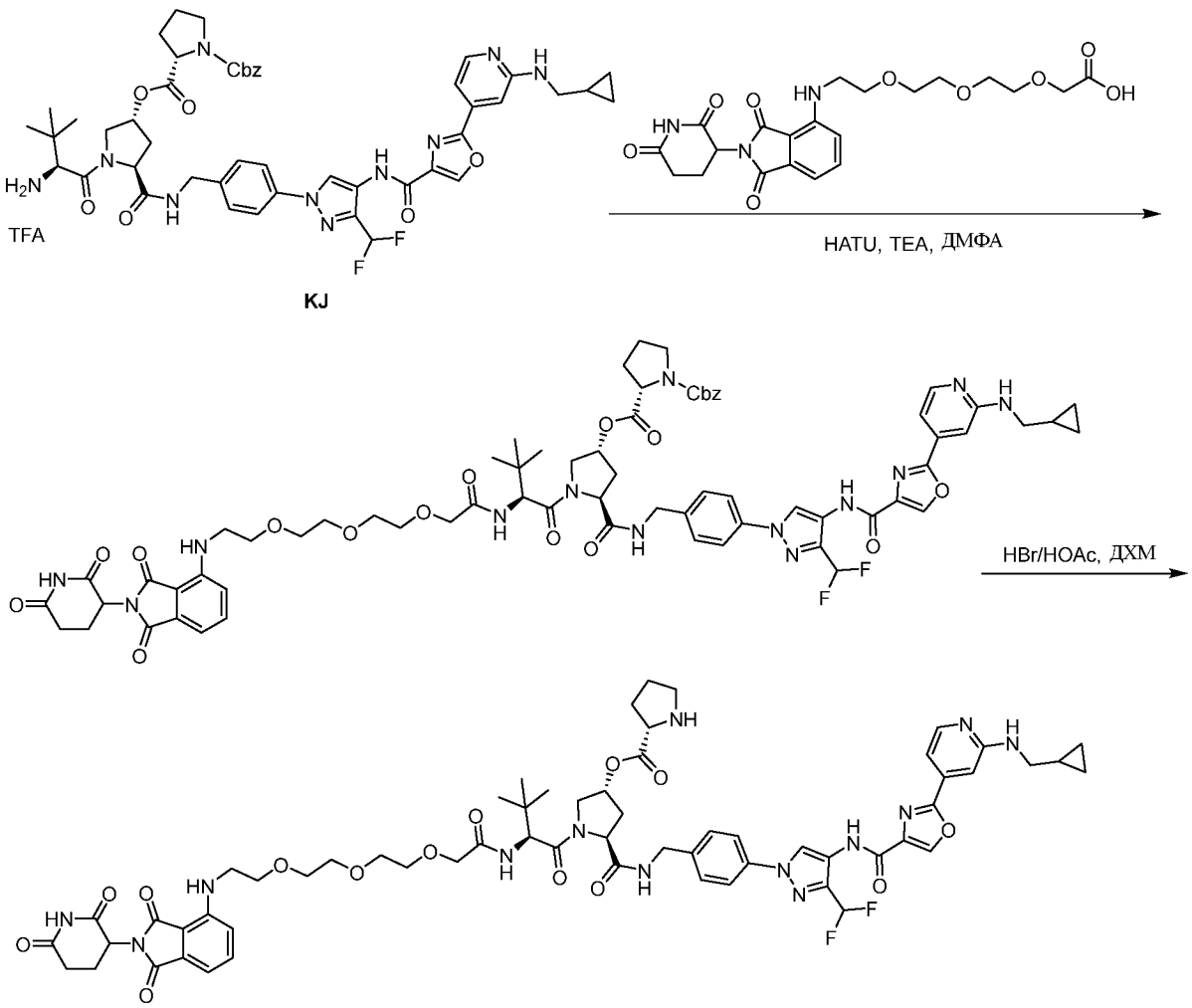
293[b]	**I-298**	MD	MC	1144,5	10,82 (s, 1H), 8,99 - 8,96 (m, 2H), 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,18 - 7,15 (m, Гц, 1H), 5,16 - 5,12 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,70 - 3,40 (m, 26H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 2,45 - 2,41 (m, 4H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 9H)
294	**I-299**	ME	KR	1056,4	10,82 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 4,30 - 4,27 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,70 - 3,43 (m, 16H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
295[b]	**I-300**	4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-изоиндолин-1,3-дион (синтезировано на стадиях 1-2 примера 128)	MF	667,3	11,10 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,60 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 10H), 3,47 - 3,39 (m, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H)

296[b]	**I-301**	4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этокси]-этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-изоиндолин-1,3-дион (синтезировано на стадиях 1-2 примера 128)	MI	744,1	11,08 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,25 - 8,22 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,57 - 7,53(m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,59 - 6,56 (m, 1H), 5,07 - 5,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,61 - 3,59 (m, 2H), 3,55 - 3,54 (m, 10H), 3,46 - 3,43 (m, 4H), 2,87 - 2,86 (m, 1H), 2,82 - 2,56 (m, 2H), 2,04 - 2,01 (m, 1H)

[a]В отношении вариантов способа 12, см. Таблицу 10. [b]Снятие защиты на стадии 2 не требуется.

[005334] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза, аналогичных способу 12:**

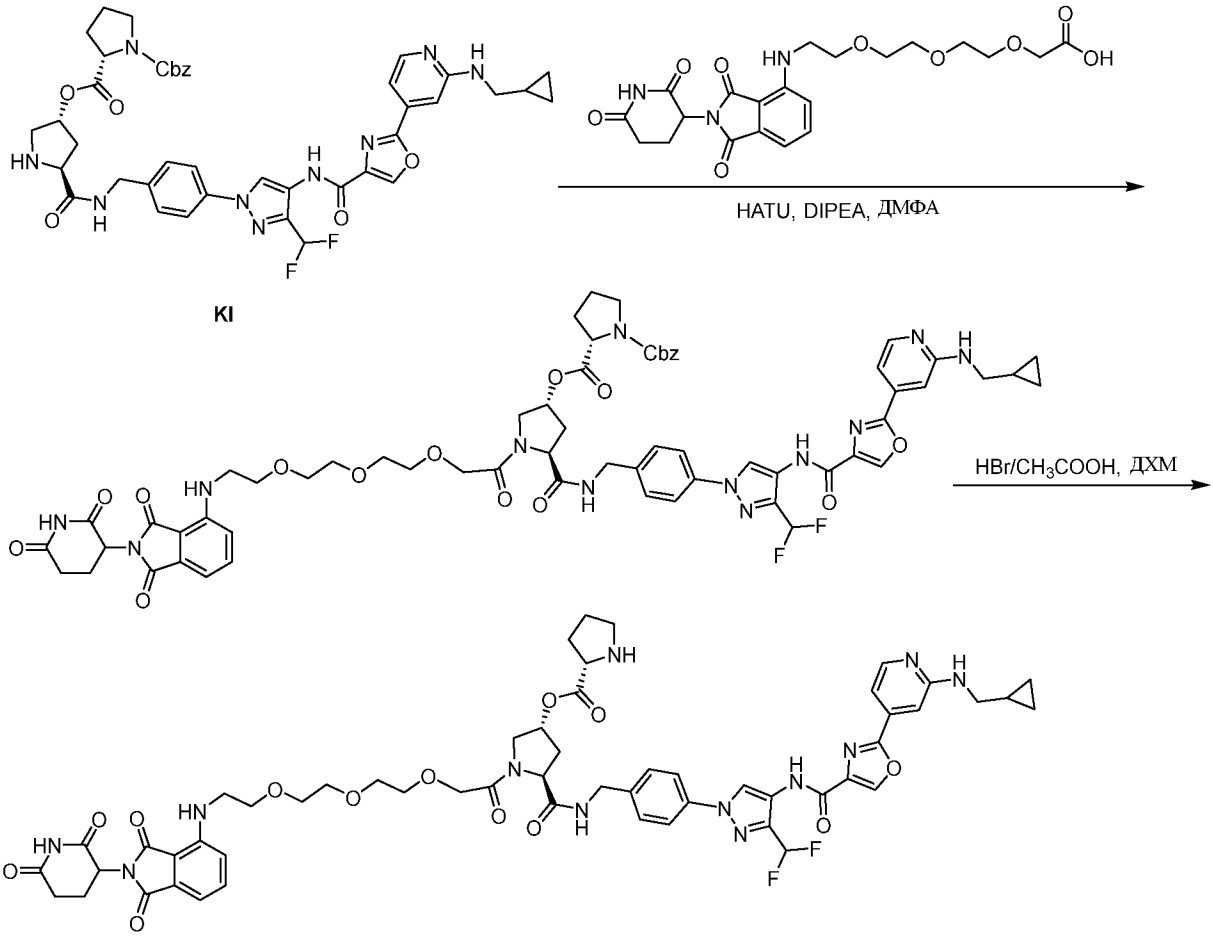
[005335] **Пример 281: [(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-3-ил] (2S)-пирролидин-2-карбоксилат, I-286**



[005336] К раствору O1-бензил-O2-[(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-3-ил] (2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (140 мг, 101 мкмоль, синтезированного согласно способу 12 с использованием промежуточного соединения KJ в качестве амина и 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)уксусной кислоты, синтезированной на стадиях 1-2 примера 152, в качестве кислоты на стадии 1) в ДХМ (4 мл) добавляли HBr/HOAc (101 мкмоль, 2 мл, 33% раствор), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток

очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%: 21%-41%,8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (42,9 мг, 32% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) 11,07 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,14 (m, 4H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,62 - 6,53 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,35 (m, 3H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 3H), 3,87 - 3,82(m, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 11H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,19 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 1,87 (m, 4H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 1,09 - 1,02 (m, 1H), 1,00 - 0,90 (m, 9H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1248,3 $(M+H)^+$.

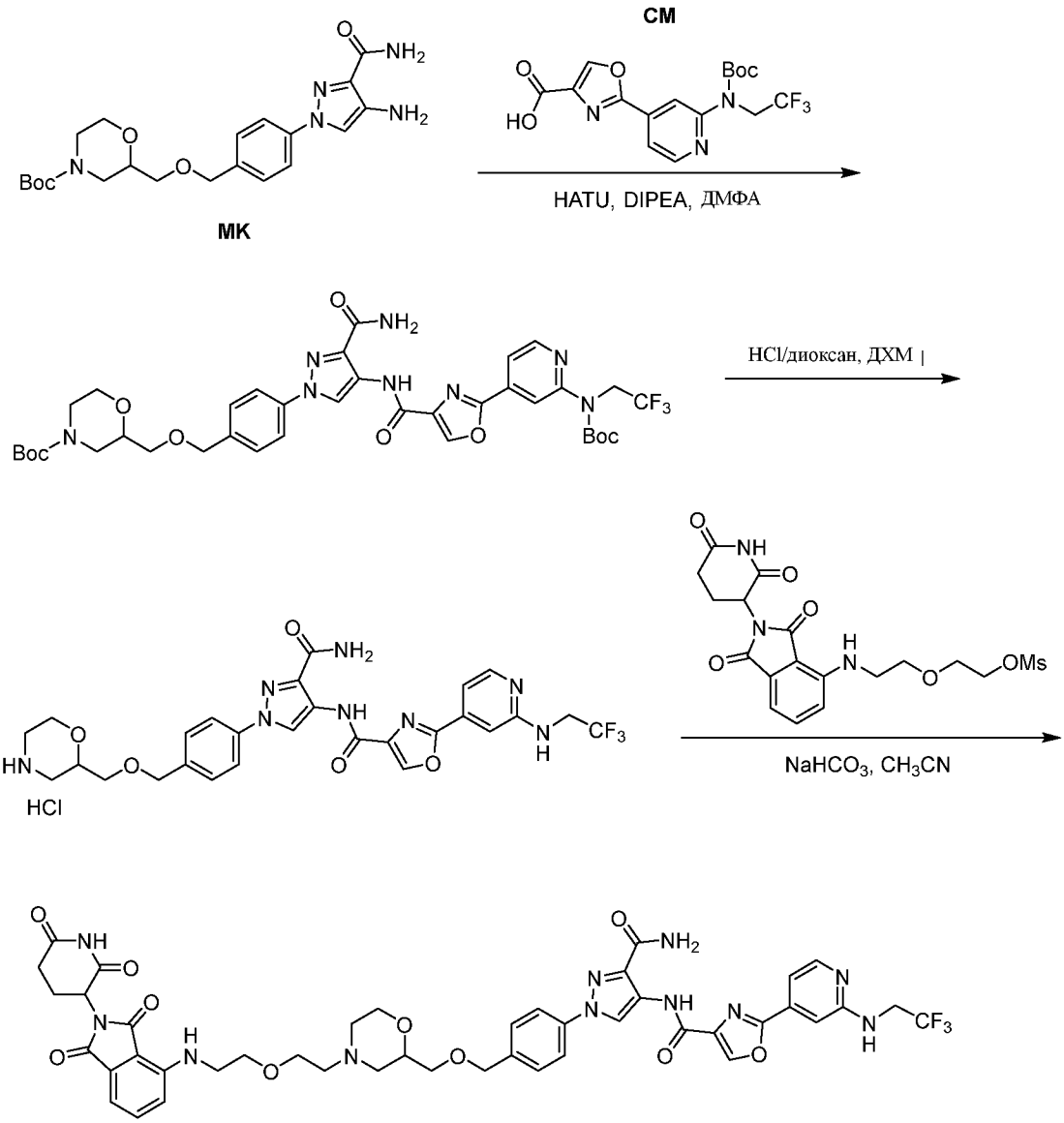
[005337] **Пример 284: [(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]пирролидин-3-ил](2S)-пирролидин-2-карбоксилат, I-289**



[005338] К раствору O1-бензил-O2-[(3R,5S)-5-[[4-[4-[[2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метилкарбамоил]-1-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]ацетил]пирролидин-3-ил](2S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (70 мг, 55,1 мкмоль, синтезированного на стадии 1 способа 12 при проведении реакции сочетания амина, представляющего собой промежуточное соединение KI, с 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этокси)уксусной кислотой (синтезированной на стадиях 1-2 примера 152) в качестве кислоты) в ДХМ (2 мл) добавляли HBr/AcOH (4 M, 1 мл, 33 масс. %), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%:

10%-37%, 2 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40,7 мг, 61% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,41 - 7,09 (m, 3H), 7,09 - 6,97 (m, 3H), 6,64 - 6,52 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,42 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 3,85 - 3,64 (m, 4H), 3,63 - 3,59 (m, 4H), 3,51 - 3,41 (m, 8H), 3,22 - 3,02 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,23 (q, J = 4,8 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 1135,7 $(M+1)^+$.

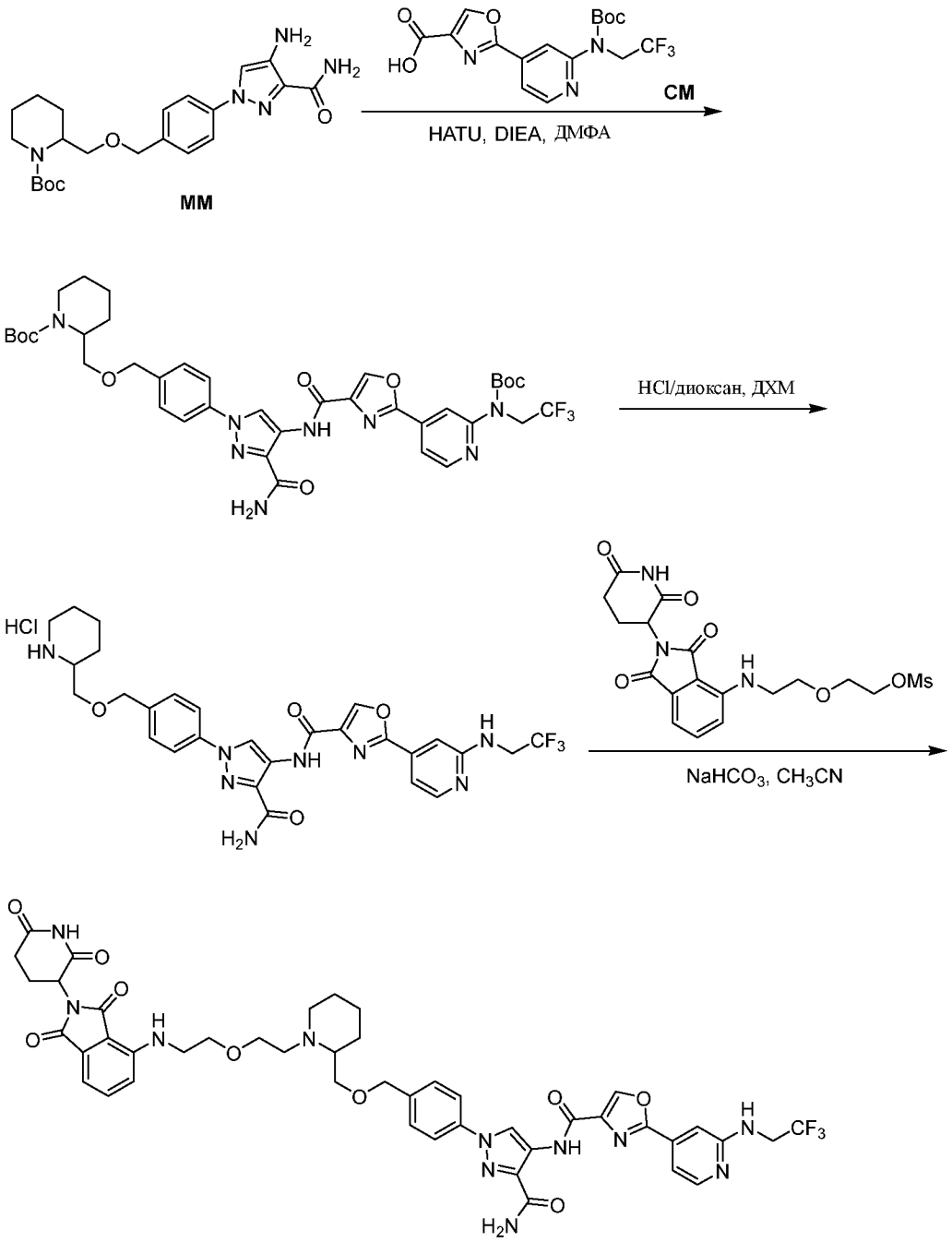
[005339] **Пример 297: N-[3-карбамоил-1-[4-[[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метоксиметил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-302**



[005340] К смеси N-[3-карбамоил-1-[4-(морфолин-2-илметоксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамида (70,0 мг, 109,89 мкмоль, HCl, синтезированного на стадиях 1-2 способа 12, выполняя реакцию сочетания амина трет-бутил-2-[[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил] морфолин-4-карбоксилата, промежуточное соединение MK, и кислоты 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты, промежуточное соединение CM, на стадии 1) в MeCN (10 мл) добавляли $NaHCO_3$ (36,93 мг, 439,55 мкмоль). Затем к смеси добавляли 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфонат (48,29 мг, 109,89 мкмоль,

синтезировано на стадиях 1-2 примера 184). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 25%-42%, 6 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (42,0 мг, 35% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,58 (d, J = 5,6, 15,2 Гц, 9H), 3,39 (d, J = 4,8 Гц, 4H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,53 (m, 3H), 2,33 (td, J = 1,8, 9,2 Гц, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 944,1 $(M+H)^+$.

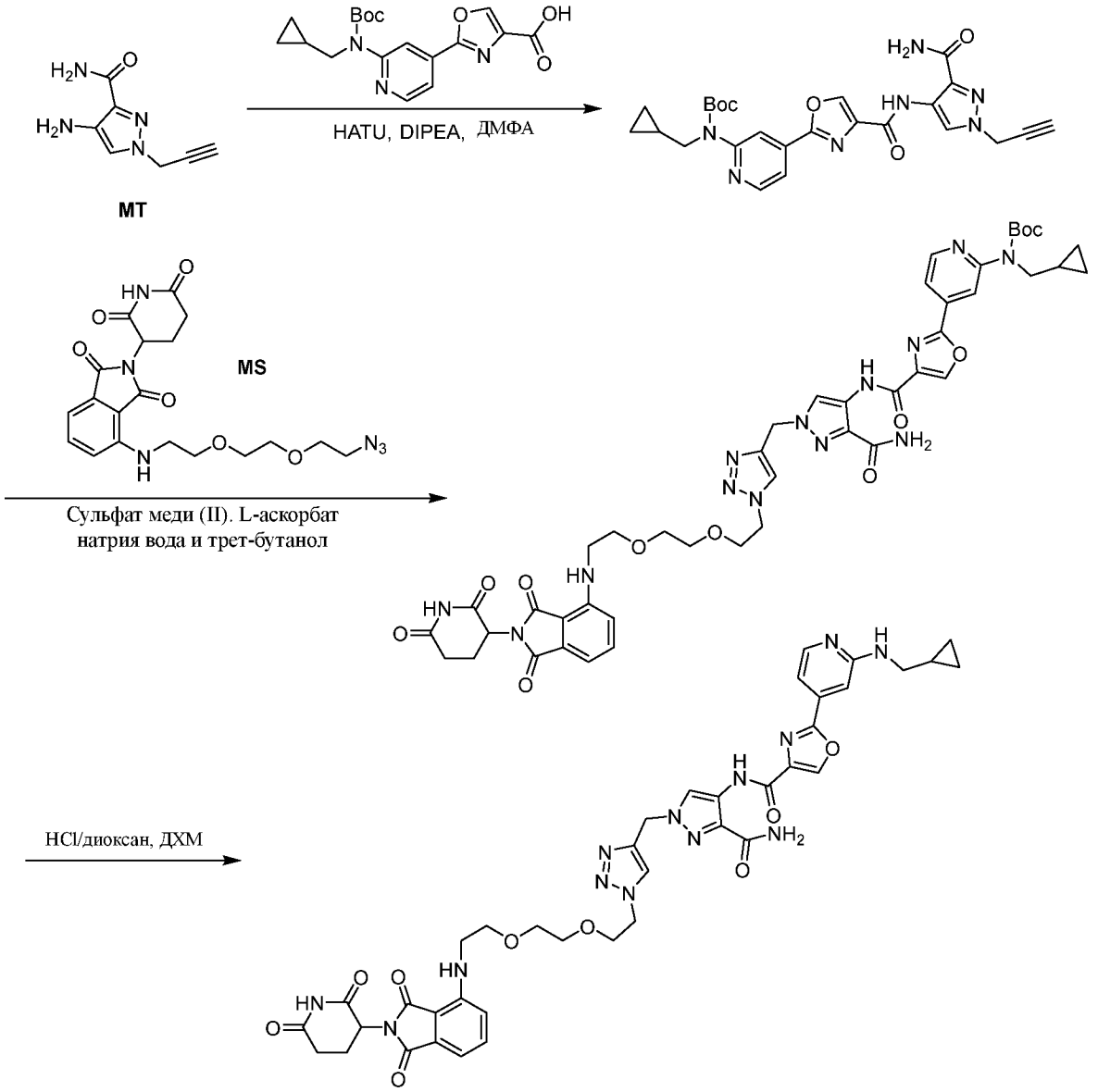
[005341] **Пример 298: N-[3-карбамоил-1-[4-[[1-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2-пиперидил]метоксиметил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-303**



[005342] К смеси N-[3-карбамоил-1-[4-(2-пиперидилметоксиметил)фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамида (70,0 мг, 110,2 мкмоль, HCl, синтезировано согласно способу 12 выполняя реакцию сочетания амина трет-бутил-2-[[4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)фенил]метоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата, промежуточное соединение ММ и кислоты 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты,

промежуточное соединение CM на стадии 1) в CH_3CN (10 мл) добавляли $NaHCO_3$ (37,0 мг, 441 мкмоль). Затем к смеси добавляли 2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этилметансульфонат (48,4 мг, 110 мкмоль, синтезированный на стадиях 1-2 примера 184). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 22%-42%, 7 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (32,8 мг, 30% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 6,0, 9,2 Гц, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 6H), 3,51 (s, 7H), 2,87 - 2,85 (m, 4H), 2,70 - 2,64 (m, 3H), 2,34 - 2,14 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,36 - 1,24 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 942,2 $(M+H)^+$.

[005343] **Пример 299: N-[3-карбамоил-1-[[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]метил]пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-304**



[005344] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]метил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[(3-карбамоил-1-проп-2-инил-пиразол-4-ил)карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (106 мг, 209 мкмоль, синтезированного на стадии 1 способа 12 при проведении реакции сочетания амина 4-амино-1-проп-2-инил-пиразол-3-карбоксамида, промежуточное соединение MT, с кислотой, представляющей собой 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-

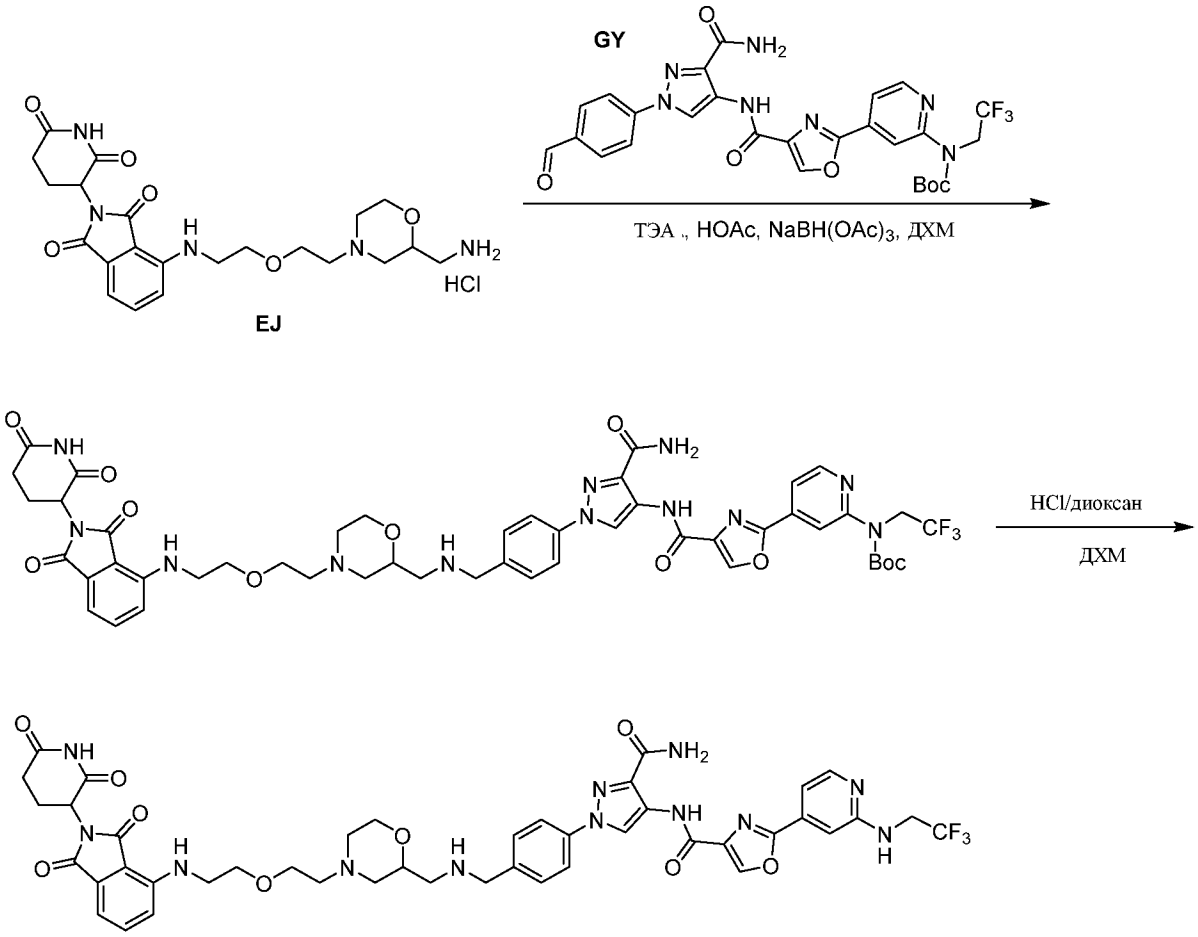
4-пиридил]оксазол-4-карбоновую кислоту, синтезированную на стадиях 1-4 получения промежуточного соединения DF), и 4-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (60,0 мг, 139 мкмоль, промежуточное соединение MS) в t-BuOH (5 мл) добавляли $CuSO_4$ (4,6 мг, 28,8 мкмоль, 4,42 мкл) и натрий;(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2H-фуран-3-олат (11,1 мг, 55,8 мкмоль) в H_2O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь вливали в солевой раствор (30 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 99% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 936,5 $(M+H)^+$.

[005345] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-[[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]метил]пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]триазол-4-ил]метил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (140 мг, 150 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 18%-35%, 6 мин). Чистота продукта составляла только 85%. Затем неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl) - ACN]; B%: 16%-36%, 7,8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,40 мг, 5% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,10 - 4,94 (m, 1H), 4,51 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,93 - 3,66 (m, 2H), 3,55 - 3,52 (m, 6H), 3,45-3,28 (m, 4H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m,

1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 836,1 $(M+H)^+$.

[005346] **Пример 300: (Способ 16) N-[3-карбамоил-1-[4-[[[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-305**



[005347] Стадия 1- Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005348] К смеси 4-[2-[2-[2-(аминометил)морфолин-4-ил]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (60,0 мг, 120 мкмоль, соль HCl, промежуточное соединение EJ) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (18,3 мг, 181 мкмоль), HOAc (14,5 мг, 241

мкмоль) и трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (96,7 мг, 120 мкмоль, промежуточное соединение GY). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (51,2 мг, 241 мкмоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили путем добавления воды (0,4 мл), и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 95% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1043,6 $(M+H)^+$.

[005349] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-[4-[[[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[[4-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]морфолин-2-ил]метиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (120 мг, 115 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1,03 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (72,2 мг, 63% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (d, J = 12 Гц, 2H), 3,59 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 3H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,70 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,80 (t, *J* = 10,8 Гц, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 943,1 $(M+H)^+$.

[005350] **Таблица 22: Соединения, синтезированные согласно способу 16 с восстановительным аминированием различных аминов с альдегидами на стадии 1.**

Пример-№[a, e]	I-№	Стадия 1 Промежуточный амин	Стадия 1 Промежуточный альдегид	ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$	1НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ
301	**I-306**	FR	GY	941,6	11,09 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,17 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,62 - 3,47 (m, 5H), 3,42 - 3,38 (m, 3H), 2,95 - 2,79 (m, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 5H), 2,02 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,20 (m, 4H)
302	**I-307**	FS	HM	884,1	11,11 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,14 - 6,97 (m, 5H), 6,75 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,38 - 3,26 (m, 6H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,84 - 2,79 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,11 - 1,00 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
303	**I-308**	GD	GC	873,5	11,11 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,57 -5,55 (m, 4H), 3,51 -5,50 (m, 4H), 3,39 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H),

					1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,13 - 0,99 (m, 1H), 0,50 - 0,39 (m, 2H), 0,27 - 0,17 (m, 2H)
304	**I-309**	GD	GE	804,4	11,14 - 11,11 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,13 (dd, J = 5,4, 12,8 Гц, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,56 (d, J = 5,6 Гц, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (dd, J = 5,2, 10,3 Гц, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 2H)
305	**I-310**	GD	GF	880,5	11,1 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 4H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,42 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 3,57 - 3,55 (m, 4H), 3,52 - 3,48 (m, 8H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 2,84 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)

306	**I-311**	GH	GC	857,5	10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 3H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,87 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,31 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,06 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 6H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 4H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
307	**I-312**	GJ	GC	871,2	11,13 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,04 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 4H), 1,34 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,24 - 2,2 (m, 2H)

308	**I-313**	GL	GC	829,5	δ11,14 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,79 - 7,68 (m, 4H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,45 - 3,41 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,65 - 2,61(m, 1H), 2,59 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,51 -0,42 (m, 2H), 0,28 - 0,20 (m, 2H)
309	**I-314**	GN	GC	827,5	11,12 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 3H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 4H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,41 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
310	**I-315**	GO	GP	884,5	10,76 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 5,6 Гц, 3H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 2,73 - 2,68 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,39 - 2,34 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,75 - 1,51 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 1,24 - 1,08 (m, 4H), 0,84 - 0,82 (m, 1H), 0,23 - 0,21 (m, 2H), 0,00-0,02 (m, 2H);

311	**I-316**	GS	GC	869,6	10,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 - 8,45 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,24 - 6,94 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 4,89 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,37 - 3,20 (m, 10H), 2,95 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,34 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 0,89 - 0,80 (m, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), 0,03 – 0,00 (m, 2H)
312	**I-317**	GT	GC	855,2	11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 3H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,17 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 4H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,33 - 1,23 (m, 10H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,51 - 0,44 (m, 2H), 0,28 - 0,20 (m, 2H)
313	**I-318**	GU	GY	829,5	11,02 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 13,6 Гц, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,26 -4,22 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,47 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,39 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 4H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H)

314	**I-319**	GV	GC	832,5	11,00 (s, 2H), 9,07 - 8,85 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,17 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 5H), 5,37 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 8H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 4H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,19 - 0,96 (m, 1H), 0,46 - 0,41 (m, 2H), 0,23 - 0,18 (m, 2H)
315	**I-320**	GW	GY	843,4	11,13 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,81 - 7,65 (m, 5H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,6 Гц, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H)
316	**I-321**	GX	GY	887,4	11,50 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 4H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 8H), 3,05 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H)

317	**I-322**	HA	GY	975,2	11,09 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 5H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 14H), 3,40 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 2H)
318	**I-323**	MN	GY	971,5	11,00 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 5H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,15 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 3H), 3,61 - 3,57 (m, 3H), 3,53 - 3,48 (m, 9H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 5H), 2,34 (s, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H)
319	**I-324**	HB	GC	845,5	10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (t, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,43 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 6H), 3,39 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 4H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)

320	**I-325**	HC	GC	889,5	10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,54 - 3,52 (m, 10H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,63 (m, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 1H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
321	**I-326**	OK	HG	798,2	11,09 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 15,6 Гц, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,74 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 10H), 3,36 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,21 - 1,10 (m, 1H), 0,61 - 0,52 (m, 2H), 0,36 – 0,30 (m, 2H)
322	**I-327**	HK	GF	922,2	11,09 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,60 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 4H), 3,51 - 3,41 (m, 4H), 3,21 - 3,16 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 3H), 2,73 - 2,55 (m, 6H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,79 (m, 1H),

					1,14 - 1,02 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
323	**I-328**	HO	GY	888,4	11,07 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 10H), 3,31 (s, 3H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H)
324	**I-329**	HQ	GY	888,5	11,07 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 11H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 4H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H)

325	**I-330**	HR	GF	922,1	11,09 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,59 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (dd, *J* = 6,0, 11,6 Гц, 4H), 3,51 - 3,43 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 2,69 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,60 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,54 - 2,58 (m, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,78 - 1,82 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,29 - 0,16 (m, 2H)
326	**I-331**	HO	GF	867,5	10,84 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,20 - 6,91 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 6,82 - 6,78 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,09 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 10H), 3,07 (s, 3H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 4H), 1,78 - 1,74(m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 1H), 0,25 - 0,19 (m, 2H), -0,01 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H)
327	**I-332**	HQ	GF	867,5	11,08 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,43 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,56 - 3,54 (m, 7H), 3,47 - 3,45 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 3H), 2,77 - 2,63 (m, 4H), 2,02 -

					1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,50 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
328	**I-333**	HV	Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-(5-оксопентилкарбамоил)-фенил]-пиразол-4-ил]карбамоил]-оксazол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-карбамат (синтезировано на стадиях 1-2 примера 172)	885,1	11,02 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,56 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,79 (d, *J* = 15,2 Гц, 2H), 7,70 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,78 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J* = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,42 - 3,16 (m, 6H), 2,83 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,03 - 1,82 (m, 3H), 1,61 - 1,45 (m, 4H), 1,42 - 1,34 (m, 2H)
329	**I-334**	KK	GF	950,3	10,87 (s, 1H), 9,76 - 9,70 (m, 1H), 8,79 - 8,67 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 5,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,81 (d, *J* = 4,8, 12,8 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 12H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,51 - 2,42 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,96 (t, *J* = 10,0 Гц, 2H), 1,78 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 1,66 (d, *J* = 10,0 Гц, 2H), 1,23 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 0,84 (s, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), 0,02 - 0,04 (m, 2H)

330	**I-335**	ГЦ	GF	950,4	11,03 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,56- 7,48 (m, 3H), 7,43 - 7,14 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,01 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,86 - 3,83 (m, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 10H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,85 (br d, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,75 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 2H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,10 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 – 0,20 (m, 2H)
331	**I-336**	IA	GF	936,5	11,09 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 8H), 3,27 - 3,22 (m, 4H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 4H), 2,61 - 2,57 (m, 4H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
332	**I-337**	IB	GF	936,2	11,06 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,14 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,53 - 3,50 (m, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H),

					2,71 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,54 (m, 6H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,13 - 1,03 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
333	**I-338**	MX	GF	922,2	11,10 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,55 (t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 4H), 3,41 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,63 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H)
334	**I-339**	IC	GF	922,5	11,05 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,59 - 7,45 (m, 4H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,03 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 -3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 8H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,00 - 2,83 (m, 3H), 2,62 - 2,56 (m, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,28 - 0,19 (m, 2H)

335	**I-340**	IE	GF	948,2	11,08 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (t, *J* = 14,0 Гц,1H), 7,15 (d, *J* = 14,0 Гц, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 4H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,49 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,51 - 3,48 (m, 6H), 3,19 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,16 - 1,00 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
336	**I-341**	IG	GF	948,1	11,04 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,95 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,03 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,50 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,46 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 6H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,72 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
337	**I-342**	IH	GF	962,1	11,07 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,42 - 7,11 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,74 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 2H), 3,79 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,75 - 3,73 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,60 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,47 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,41 (d, *J* = 6,4 Гц, 4H), 3,19 (t, *J* = 5,6

					Гц, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,46 - 2,44 (m, 2H), 0,23 - 2,22 (m, 2H)
338	**I-343**	MY	GF	962,1	11,04 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,44 - 7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,46 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,55 - 3,40 (m, 6H), 3,23 - 3,17 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 5H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,08 (s, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)
339	**I-344**	II	GF	949,1	11,11 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)

340	**I-345**	NB	GF	949,5	10,88 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, *J* =5,4 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* =8,2 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,78 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,88 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,24 (d, *J* = 5,4 Гц, 4H), 2,96 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 4H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 0,83 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 0,27 - 0,19 (m, 2H), 0,01 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H)
341	**I-346**	IJ	GF	963,1	11,08 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,58 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,41 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 3,46 - 3,42 (m, 4H), 3,25 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,65 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,21
342	**I-347**	ND	GF	963,1	11,09 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 5,12 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,43 t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,82 (t, *J* = 5,2 Гц, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,52 - 3,48 (m, 5H), 3,45 (s, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 5H), 2,34 - 2,33 (m, 1H),

					2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
343	**I-348**	IN	GF	979,5	11,07 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,57 (t, *J*= 5,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 16H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,44 - 2,41 (m, 4H), 2,37 - 2,34 (m, 4H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
344	**I-349**	NE	GF	979,2	11,04 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,03 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 10H), 3,19 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 2,44 (t, *J* = 5,6 Гц, 4H), 2,41 - 2,29 (m, 8H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,05 - 0,94 (m, 1H), 0,51 - 0,40 (m, 2H), 0,25 - 0,22 (m, 2H)
345[b]	**I-350**	IO	GF	991,6	11,13 (s, 2H), 10,32 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 3H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 5,4, 13,0 Гц, 1H), 4,48 - 4,14 (m, 10H), 3,71 (d, *J* = 5,2 Гц, 4H), 3,64 (d, *J* = 4,8 Гц, 9H), 3,37 (s, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,8

					Гц, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,11 (s, 1H), 0,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 0,27 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H)
346	**I-351**	NG	GF	991,3	11,07 (s, 1H), 10,33 (s, 2H), 10,12 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,07 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,19 (m, 10H), 3,70 (d, *J* = 5,2 Гц, 10H), 3,37 (s, 4H), 3,23 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 0,60 - 0,47 (m, 2H), 0,33 - 0,26 (m, 2H)
347[c]	**I-352**	OK	IW	801,1	11,09 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,40 - 9,38 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 56,0 Гц, 1 H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 4,12 - 4,30 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,59 - 3,68 (m, 6H), 3,47 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,20 - 3,00 (s, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H)
348[c]	**I-353**	IX	IW	801,4	11,04 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,78 - 8,74 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,43 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 8H), 3,35 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H),

					2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 1H)
349	**I-354**	IX	GF	867,5	11,05 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,42 - 7,17 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,88 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 8H), 3,22 - 3,15 (m, 4H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,67 - 2,64 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,47 - 0,43 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H)
350	**I-355**	IZ	GF	792,1	11,12 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83 - 7,77 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (t, *J* = 14,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,07 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
351[c]	**I-356**	IZ	JA	716,0	11,13 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 11,05 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,15 - 8,01 (m, 5H), 7,89 - 7,72 (m, 6H), 5,15 (dd, *J* = 3,6, 12,4 Гц, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 2,69 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 3H), 2,22 - 1,98 (m, 4H)

352	**I-357**	FU	GF	778,1	11,11 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,89 (m, 5H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,45-7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 3H), 5,30 - 4,98 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,19 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,05 - 3,13 (m, 2H), 2,83 - 2,95 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 4H), 2,00 - 2,12 (m, 1H), 1,72-1,86 (m, 2H), 0,98 - 1,15 (m, 1H), 0,38 - 0,51 (m, 2H), 0,15 - 0,27 (m, 2H)
353[c]	**I-358**	FU	JA	702,4	11,15 - 11,03 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 - 8,83 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 3H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H)
354[c]	**I-359**	NH	JD	681,1	11,13 (s, 1H), 10,35 - 10,17 (m, 1H), 10,16 - 9,81 (m, 2H), 9,27 - 9,05 (m, 1H), 8,94 - 8,84 (m, 3H), 8,23 - 8,07 (m, 3H), 8,00 - 7,90 (m, 4H), 7,84 - 7,66 (m, 2H), 7,49 - 7,15 (m, 1H), 5,23 - 5,08 (m, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,10 - 2,80 (m, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H)
355	**I-360**	IZ	JC	920,2	11,10 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,14 (m, 3H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,07 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 2H), 2,42 (t, t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,86 -1,79 (m, 2H)

356	**I-361**	FU	JC	806,3	11,11 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 4H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J* = 6,8, 9,6 Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,10 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H)
357	**I-362**	GL	GF	836,1	11,13 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 4H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 1H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H)
358	**I-363**	GL	JD	767,4	11,10 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,90 - 8,81 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,13 (m, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H)

359[c]	**I-364**	FU	JM	780,1	11,11 (s, 1H), 10,29 - 10,23 (m, 1H), 9,20 - 9,16 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,01 - 8,92 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 8,24 - 8,14 (m, 2H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 1H), 5,30 - 5,08 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,36 - 3,09 (m, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 3H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,14 - 1,96 (m, 2H)
360[c]	**I-365**	IZ	JD	723,3	11,10 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 6,0 Гц 2H), 8,78 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Гц 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,29 (d, *J* = 54 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,86 -1,79 (m, 2H)
361[c]	**I-366**	FU	JD	709,1	11,12 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,41 (s, 2H), 8,90 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,87 - 7,67 (m, 5H), 7,32 (t, *J* = 14,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,12 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,04 - 2,81 (m, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 3H)
362	**I-367**	GW	GF	822,4	10,89 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,20 - 6,91 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 4,90 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,23 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,46 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,33(m, 1H),

					2,32 - 2,29 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 1H), 0,25 - 0,20 (m, 2H), 0,02 - -0,03 (m, 2H)
363[c]	**I-368**	GW	JD	753,3	11,12 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,14 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H)
364	**I-369**	JH	GF	792,1	11,12 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 4H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,6, 13,0 Гц, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,85 - 2,80 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,39 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
365[c]	**I-370**	JH	GE	716,4	11,11 (s, 2H), 9,10 - 9,07 (m, 1H), 8,93 - 8,91 (m, 1H), 8,85 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,14 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,83 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 2H)

366	**I-371**	JI	GF	778,4	11,14 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,46 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,15 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 3H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,07 - 1,06 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,23 - 0,22 (m, 2H)
367[c]	**I-372**	JI	GE	702,3	11,10 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 4H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H)
368[c]	**I-373**	JJ	JD	681,3	11,11 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 5,20 - 5,08 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,65 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H)
369	**I-374**	JH	JC	820,4	11,09 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 4H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,16 (m, 3H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 2H)

370	**I-375**	JI	JC	806,3	11,11 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 4H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,62 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,17 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,15 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,70 - 2,53 (m, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H)
371	**I-376**	JK	GF	836,4	11,12 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,42 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 4H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,84 - 2,80 (m, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,58 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 1H), 0,47 - 0,42 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H)
372[c]	**I-377**	JK	JD	767,4	11,11 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,87 - 8,82 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,12 (m, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,41 - 3,40 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,82 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 2H)

373[c]	**I-378**	JI	JM	780,3	11,09 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,93 - 8,80 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,95 - 7,93 (m, 2H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 3H), 7,47 - 7,16 (m, 1H), 5,15 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,73 - 3,46 (m, 2H), 3,45 - 3,20 (m, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 4H), 2,84 - 2,52 (m, 6H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,68 (m, 2H)
374[c]	**I-379**	JH	JD	723,3	11,10 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,76 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 4H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,14 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,5, 13,0 Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,83 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,37 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 2H)
375[c]	**I-380**	JI	JD	709,3	11,11 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,89 - 8,82 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,87 - 7,77 (m, 4H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 3H), 2,69 - 2,52 (m, 4H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 2H)
376	**I-381**	JR	GF	822,1	11,13 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,46 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 5,20 - 5,10 (m, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,24 - 3,22 (m, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 3H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 1H),

					0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,29 - 0,19 (m, 2H)
377[c]	**I-382**	JR	JD	753,3	11,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 9,18 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,49 - 7,19 (m, 1H), 5,16 - 5,11 (m, 1H), 4,23 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,95 - 2,78 (m, 3H), 2,65 - 2,51 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H)
378	**I-383**	II	GF	949,2	9,96 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,15 - 1,00 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
379	**I-384**	NT	GF	936,4	11,01 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,46 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,35 - 4,08 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,67 - 3,46 (m, 8H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,94 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,19 (m, 3H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,93 -

					1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,39 (m, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 1H), 0,54 - 0,40 (m, 2H), 0,28 - 0,12 (m, 2H)
380	**I-385**	NU	GF	906,2	11,08 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,43 - 7,12 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,23 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 2,25 (t, *J* = 10,4 Гц, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 2H)
381	**I-386**	JY	GF	994,2	11,08 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,44 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 12H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 4H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)

382	**I-387**	NX	GF	936,4	10,92 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 2H), 6,26 - 6,19 (m, 1H), 6,22 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,00 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 8H), 3,26 - 3,24 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 1H), 2,88 - 2,82 (m, 3H), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 2H), 1,91 - 1,89 (m, 3H), 1,41 - 1,38 (m, 2H), 1,10 - 1,06 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
383	**I-388**	JZ	GF	906,4	11,03 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 5,07 - 4,98 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 6H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 3H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)

384	**I-389**	KA	GF	994,6	11,04 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,01 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 16H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 3H), 2,71 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,26 - 2,03 (m, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,09 - 1,04 (m, 1H), 0,41 - 0,50 (m, 2H), 0,27 - 0,18 (m, 2H)
385	**I-390**	NY	GF	892,1	11,07 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 5,2, 13,0 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 3H), 2,73 - 2,71 (m, 1H), 2,69 - 2,67 (m, 1H), 2,61 (s, 4H), 2,58 - 2,54 (m, 4H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 0,50 - 0,44 (m, 2H), 0,27 - 0,18 (m, 2H)
386	**I-391**	KB	GF	980,5	11,06 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,67 (dd, *J* = 7,2, 8,3 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 14H), 3,27 (s, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 4H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)

387	**I-392**	KE	GF	922,7	10,93 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 3H), 7,43 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 3H), 5,09 - 4,96 (m, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 6H), 3,25 - 3,23 (m, 8H), 3,20 - 2,18 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 4H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
388	**I-393**	KF	GF	892,5	11,06 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,60 - 3,47 (m, 4H), 3,44 - 3,35 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,72 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 8H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,50 - 0,38 (m, 2H), 0,29 - 0,17 (m, 2H)
389	**I-394**	NZ	GF	980,5	11,06 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,35 - 8,32 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,45 - 7,14 (m, 3H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,59 - 3,27 (m, 18H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 6H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,10 - 1,03 (m, 1H), 0,50 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,15 (m, 2H)

390	**I-395**	KK	GC	943,5	10,86 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 6,79 - 6,75 (m, 2H), 5,97 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,81 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 3H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Гц, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 5H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 1,97 (t, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 2H), 0,86 - 0,79 (m, 1H), 0,24 - 0,19 (m, 2H), 0,01- 0,03 (m, 2H)
391	**I-396**	KL	GC	929,5	11,10 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (dd, *J* = 7,6, 18,4 Гц, 2H), 7,16 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,08 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 8H), 3,30 - 3,21 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 8H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
392	**I-397**	JI	KM	842,4	11,23 - 10,96 (m, 2H), 9,00 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 3H), 7,89 - 7,65 (m, 4H), 7,60 (s, 2H), 7,16 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J*=1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,14 (dd, *J* = 4,4, 12,8 Гц, 1H), 3,89 - 3,65 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,67 (m, 1H), 1,92 - 1,66 (m, 1H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,48 - 0,41 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)

393	**I-398**	LR	GC	902,5	10,75 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,92 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,80 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,24 - 3,21 (m, 6H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,45 - 2,42 (m, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 5H), 2,11 - 2,08 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,59 - 1,38 (m, 8H), 0,88 - 0,79 (m, 1H), 0,26 - 0,18 (m, 2H), 0,02 - 0,03 (m, 2H)
394	**I-399**	KS	GC	844,4	10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 7,17 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 3H), 6,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 3,33 (q, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 4H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)
395	**I-400**	OK	KT	902,4	11,34 - 11,04 (m, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,28 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,73 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 - 3,51 (m, 10H), 2,88 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,71 - 2,68 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,57 -

					2,53 (m, 1H), 2,53 - 2,52 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H)
396	**I-401**	HQ	KV[d]	881,5	11,09 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,86 (dd, *J* = 2,8, 6,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,6 Гц, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,55 (s, 9H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 5H), 2,76 - 2,57 (m, 5H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25-0,23 (m, 2H)
397	**I-402**	OK	KY	903,4	11,13 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,05 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 10H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 2H)
398[c]	**I-403**	LB	LE	893,5	11,17 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,42 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 6,84 (m, 6H), 5,40 - 5,30 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,50 - 3,44 (m, 8H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 2,98 - 2,94 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,65 -2,55 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 1H), 1,03 - 0,83 (m, 4H), 0,53 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H)

399	**I-404**	LF	GF	837,5	11,07 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,28 (t, *J* = 52 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 3,2, 5,6 Гц, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,47 - 3,45 (m, 4H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
400	**I-405**	LG	GF	836,4	10,84 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,18 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 6,61 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 5,09 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 8H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,52 - 2,45 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 5H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 2H), 1,48 - 1,44 (m, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), 0,03 - -0,04 (m, 2H)
401	**I-406**	LH	GF	895,5	11,10 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,45 - 3,41 (m, 8H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,04 -

					1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 4H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)
402	**I-407**	LI	GF	895,5	11,06 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 8H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,74 - 2,58 (m, 6H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 6H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,22 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H)
403	**I-408**	4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этокси]-этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-изоиндолин-1,3-дион (синтезировано на стадиях 1-2 примера 128)	LS	827,5	11,08 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H), 8,23 (d, *J* = 5,2 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,63 - 7,55 (m, 2 H), 7,24 - 7,21 (m, 2 H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 1 H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,06 - 5,01 (m, 1 H), 4,30 - 4,13 (m, 5 H), 3,87 (s, 2 H), 3,70 - 3,67 (m, 3 H), 3,60 - 3,57 (m, 3 H), 3,54 - 3,52 (m, 4 H), 3,46 - 3,36 (m, 3 H), 3,18 (m, 2 H), 2,94 - 2,83 (m, 1 H), 2,63 - 2,53 (m, 2 H), 2,05 – 1,96 (m, 1 H)
404	**I-409**	4-[2-[3-(2-аминоэтокси)-пропокси]-этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-изоиндолин-1,3-дион	GC	874,3	10,99 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,94 - 8,89 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 6,59 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 11H), 3,19 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,67 (m, 2 H), 2,61 - 2,55

		(синтезировано на стадиях 1-2 примера 208, I-213)			(m, 2 H), 2,06 - 1,98 (m, 1 H), 1,74 (t, *J* = 6,36 Гц, 2 H), 1,11 - 1,03 (m, 1 H), 0,46 - 0,43 (m, 2 H), 0,23 - 0,22 (m, 2 H)
405	**I-410**	LN	GF	865,5	11,09 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,42 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,95 - 3,91 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,71 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 8H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,41 (m, 2H), 0,22 (q, *J* = 4,4 Гц, 2H)
406	**I-411**	OD	GF	865,6	11,08 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,35 - 3,33 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 5H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 6H), 1,13 - 0,97 (m, 1H), 0,48 - 0,41 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
407	**I-412**	LR	LS	825,2	11,10 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,62 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,23 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Гц, 2H), 3,92 (s, 1H),

					3,95 - 3,90 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,34 - 3,27 (m, 10H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,65 (t, *J* = 7 .2 Гц, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,82 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,80 - 1,72(m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H)
408	**I-413**	LP	LS	984,3	10,83 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 5H), 7,21 (s, 2H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,26 - 4,24 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 14H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 1,93 - 1,89 (m, 1H), 0,89 (s, 9H)
409	**I-414**	LO	GY	1103,2	11,01 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,29 - 8,19 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 7,50 (br d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 3H), 4,32 - 4,16 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 11H), 2,70 (*J* = 6,0 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)
410	**I-415**	LP	GY	1089,2	11,00 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,98 - 8,95 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,33 - 8,17 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 4,57 - 4,18 (m, 6H), 4,05 - 3,78 (m, 2H), 3,50 - 3,34 (m, 14H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,44 - 2,42 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H),

					1,97 - 1,86 (m, 1H), 0,93 - 0,84 (m, 9H)
411	**I-416**	OE	GF	1233,7	9,96 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 6,90 (m, 10H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 5,12 - 4,63 (m, 5H), 4,07 - 4,01 (m, 2H), 3,87 - 3,81 (m, 4H), 3,74 - 3,71 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 20H), 3,29 (s, *3*H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 1,90 - 1,49 (m, 4H), 1,03 (s, 7H), 0,94 (s, 3H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H)
412	**I-417**	LY	GF	1145,2	9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,52 - 6,72 (m, 15H), 5,08 - 4,96 (m, 1H), 4,92 - 4,58 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 4H), 3,56 - 3,50 (m, 9H), 3,31 - 3,27 (m, 5H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 3,09 - 2,91 (m, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 3H), 1,89 - 1,51 (m, 4H), 1,12 (s, 9H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)

413	**I-418**	LX	GF	1189,7	9,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,56 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 9H), 6,69 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,59 - 6,52 (m, 2H), 4,79 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 5H), 3,36 - 3,29 (m, 6H), 2,99 - 2,92 (m, 4H), 2,46 - 2,39 (m, 5H), 2,12 - 2,07 (m, 1H), 1,65 - 1,48 (m, 3H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H), 0,02 - -0,03 (m, 2H)
414	**I-419**	LZ	GF	923,5	11,07 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,42 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,4, 2H), 3,12 (d, *J* = 2,0 Гц, 4H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 6H), 2,03 -1,94 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,10 - 1,03 (m, 1H), 0,84 (s, 6H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,23 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H)
415	**I-420**	LZ	LS	839,4	11,08 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,46 - 3,42 (m, 4H), 2,98 (d, *J* = 7,2 Гц, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 0,71 (s, 6H)

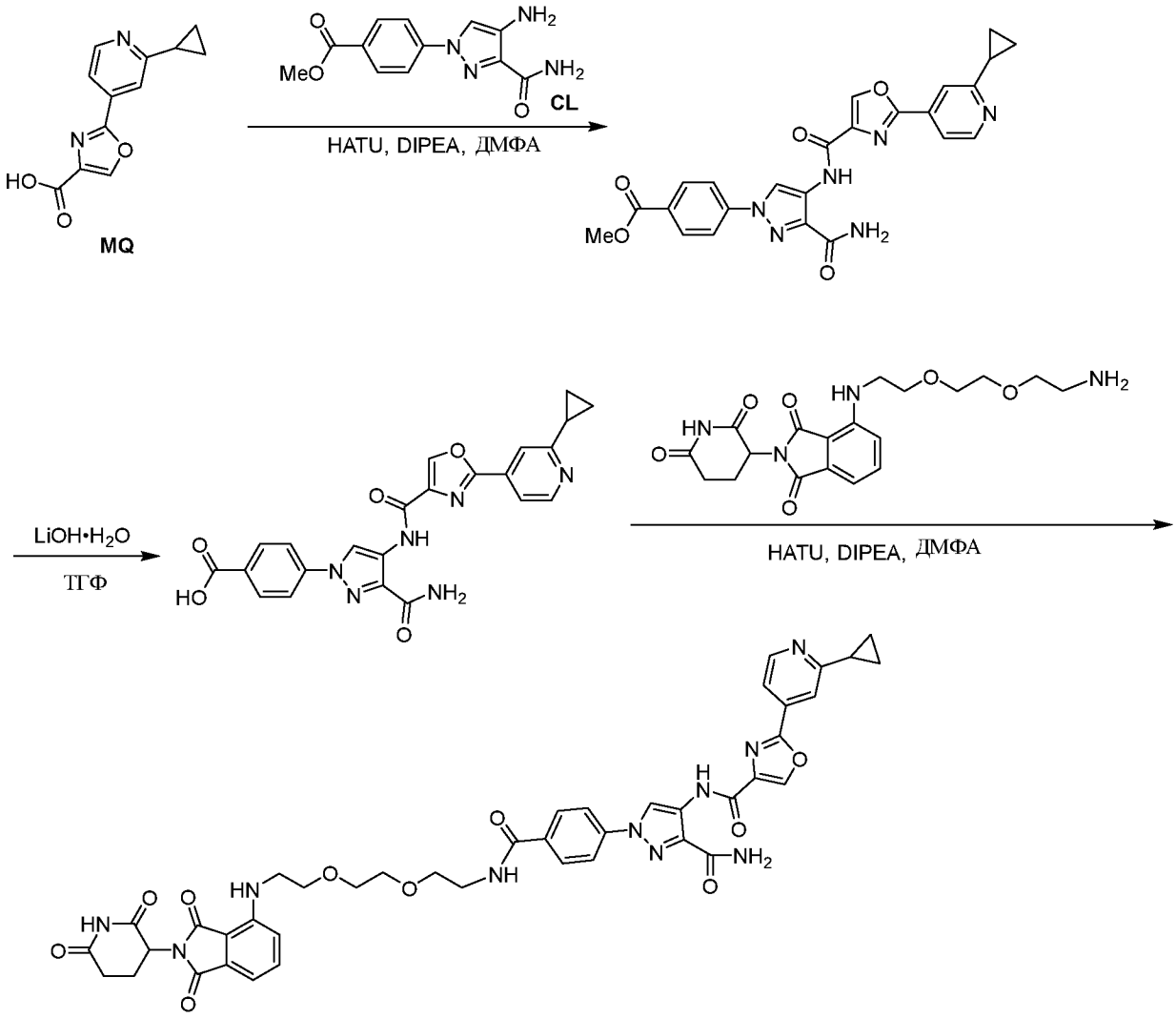
416	**I-421**	MA	GF	923,5	11,08 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,33 - 9,23 (m, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,48 - 7,19 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,45 - 3,43 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 1H), 0,85 (s, 6H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,36 - 0,30 (m, 2H)
417[c]	**I-422**	HQ	MB	714,3	11,08 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 2H)
418	**I-423**	MG	GF	779,1	11,10 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 2,8, 6,0 Гц, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,94 (m, 2H), 2,90 - 2,85 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,66 - 2,63 (m, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m,

					1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)

[a]Для способа 16, когда амин предиавляет собой соль HCl, добавляли ТЭА для свободного основания соли, а затем HOAc для доведения pH до значения, равного 3-4. KOAc KOAc также может быть использован вместо комбинации ТЭА/HOAc. [b]ТФУ, а не HCl использовали для снятия защиты на стадии 2. [c]На стадии 2 снятие защиты не требовалось. [d]Партнером по реакции сочетания был кетон, а не альдегид. [e]Стадии 1-2 проводили в интервале 0,5-48 часов.

[005351] **Дополнительные примеры:**

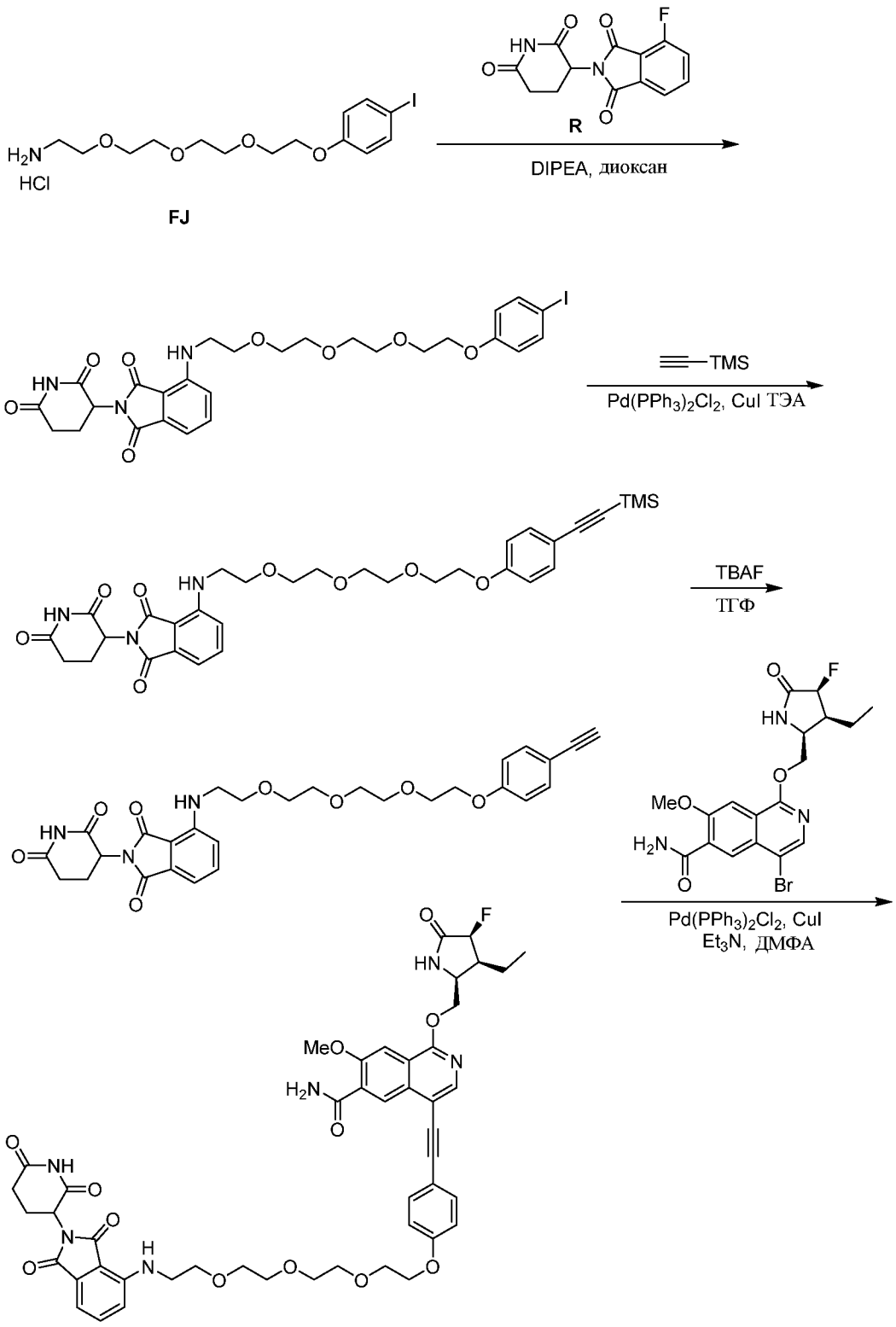
[005352] **Пример 419: N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-(2-циклопропил-4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид, I-424**



[005353] N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-(2-циклопропил-4-пиридил)оксазол-4-карбоксамид синтезировали согласно способу 10, выполняя реакцию сочетания амина метил-4-(4-амино-3-карбамоил-пиразол-1-ил)бензоата (Промежуточное соединение CL) и кислоты 2-(2-циклопропил-4-пиридил)оксазол-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение MQ) на стадии 1, и выполняя реакцию сочетания амина 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (синтезировано на стадиях 1-2 примера 127) на стадии 3. Конечный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 33%-53%, 7

мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (29,0 мг, 14% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 - 11,04 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 1,2, 5,6 Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,60 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,11 - 4,90 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 8H), 3,49 - 3,40 (m, 5H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 2,15 - 1,89 (m, 2H), 1,07-0,96 (m, 4H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 845,2 $(M+H)^+$.

[005354] **Пример 420: 4-[2-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]этинил]-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид, I-425**


R
DIPEA, диоксан
FJ
TMS
Pd(PPh3)2Cl2, CuI ТЭА
TBAF
ТГФ
Pd(PPh3)2Cl2, CuI
Et3N, ДМФА

[005355] Стадия 1 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(4-иодфенокси)этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

[005356] К раствору 2-[2-[2-[2-(4-иодфенокси)этокси]этокси]этокси]этанамина (800 мг, 1,85 ммоль, HCl, промежуточное соединение FJ) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (511 мг, 1,85 ммоль, промежуточное соединение R) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (1,20 г, 9,27 ммоль, 1,61 мл), и реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 75% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 652,3 $(M+H)^+$.

[005357] Стадия 2 - 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-[4-(2-триметилсилилэтинил)фенокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион

[005358] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(4-иодфенокси)этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (800 мг, 1,23 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25,8 мг, 36,8 мкмоль) и CuI (7,02 мг, 36,8 мкмоль) в ТЭА (10 мл) добавляли этинил(триметил)силан (241 мг, 2,46 ммоль, 340 Ul, № CAS 1066-54-2), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (800 мг, 93% выход) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 622,2 $(M+H)^+$.

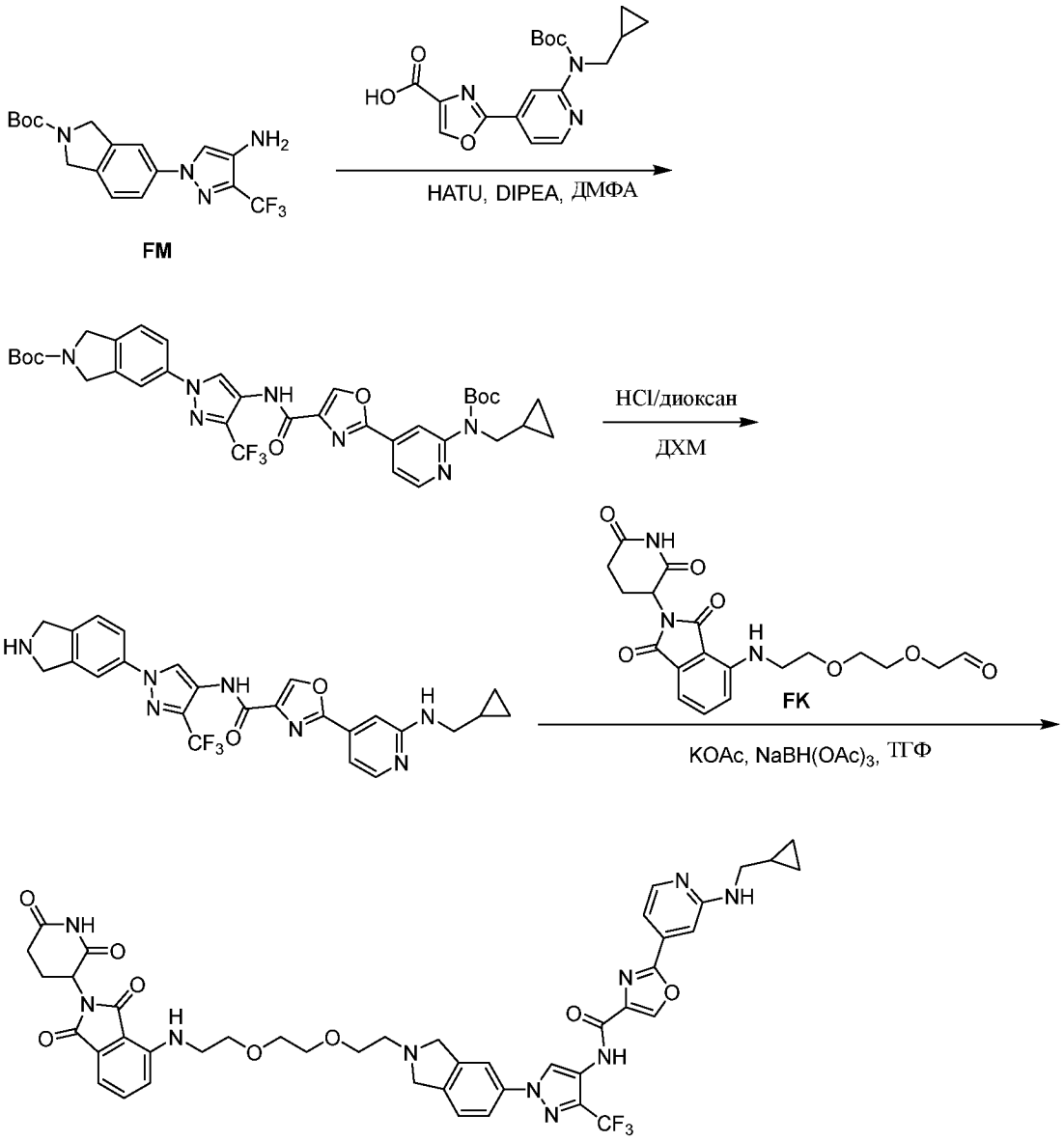
[005359] Стадия 3 -2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(4-этинилфенокси)этокси]этокси]этокси]этил амино]изоиндолин-1,3-дион

[005360] К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-[4-(2-триметилсилилэтинил)фенокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-диона (700 мг, 1,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (883 мг, 3,38 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 81% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 550,3 $(M+1)^+$.

[005361] Стадия 4 - 4-[2-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]фенил]этинил]-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамид

[005362] К раствору 4-бром-1-[[(2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-метокси-изохинолин-6-карбоксамида (20,0 мг, 45,4 мкмоль, синтезированного на стадиях 1-2 примера 126), CuI (4,33 мг, 22,7 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15,9 мг, 22,7 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-(4-этинилфенокси)этокси]этокси]этокси]этиламино]-изоиндолин-1,3-дион (50,0 мг, 90,9 мкмоль) и ТЭА (82,8 мг, 818 мкмоль, 113 мкл). Реакционную смесь дегазировали с использованием N_2 в течение 5 минут, и затем нагревали при 120 °C в течение 3 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли тиомочевину (смолу) (50 мг). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,19 мг, 9,85% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,61 - 7,40 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 4,99 - 4,82 (m, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 5,6, 10,8 Гц, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,75 - 3,68(m, 3H), 3,60 - 3,55 (m, 12H), 2,93 - 2,75(m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,59 - 2,57 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 909,5 $(M+H)^+$.

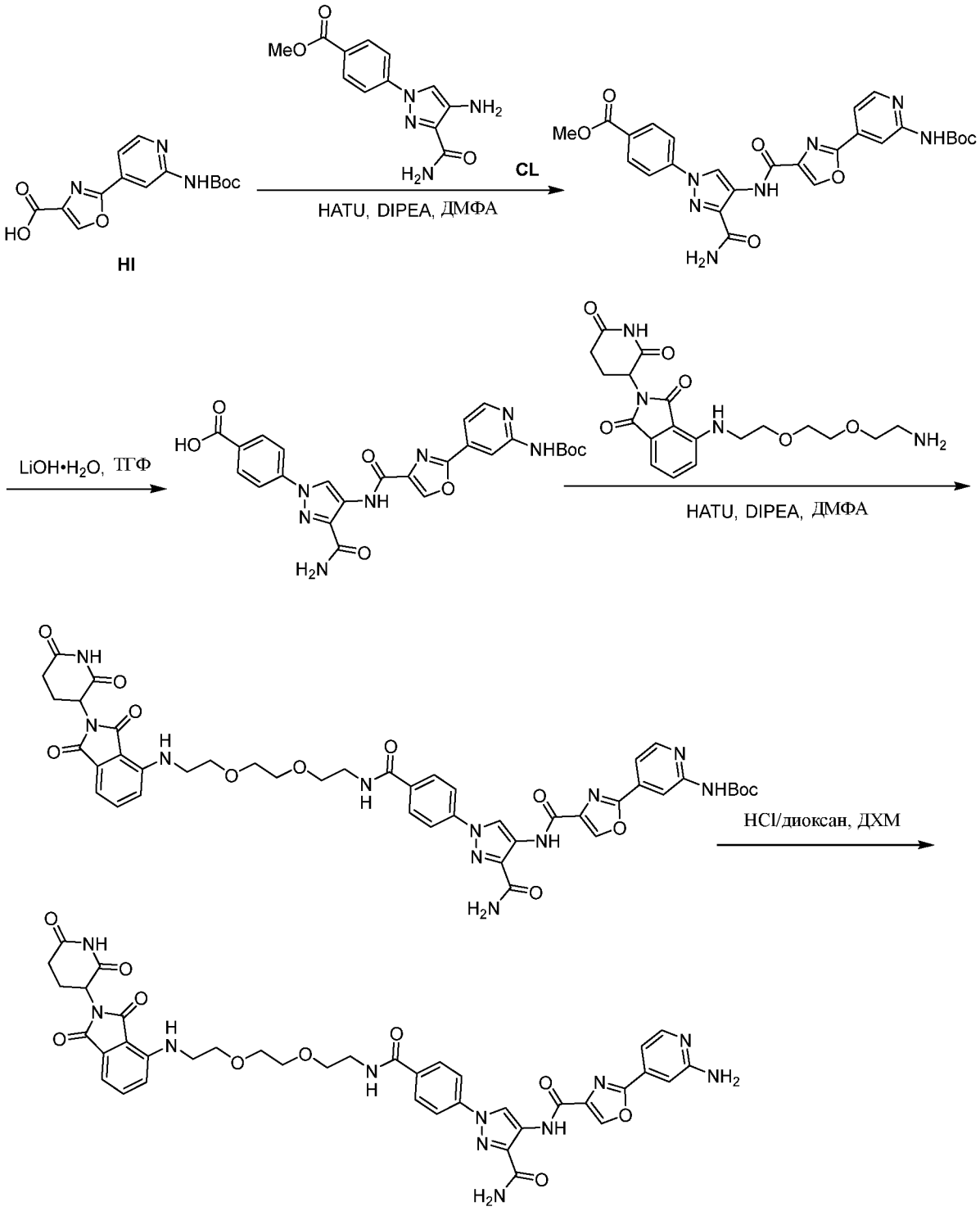
[005363] **Пример 421: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[1-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этил]изоиндолин-5-ил]-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-426**



[005364] К раствору 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[1-изоиндолин-5-ил-3-(трифторметил)пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида (190 мг, 348 мкмоль, HCl, синтезировано согласно способу 12 реакцией сочетания 5-[4-амино-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-карбоксилата (Промежуточное соединение FM) и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислоты (со стадий 1-4 промежуточного соединения DF) в Стадия 1), 2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]ацетальдегида (116 мг, 290 мкмоль, промежуточное соединение

FK) в ТГФ (30,0 мл) добавляли KOAc (56,9 мг, 580 мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (122 мг, 580 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (1 мл) и затем концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (16,1 мг, 5,9% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,1 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,69 - 6,53 (m, 1H), 5,08 - 5,00 (m, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 4H), 3,68 - 3,55 (m, 6H), 3,50 - 3,47 (m, 4H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 897,4 $(M+H)^+$.

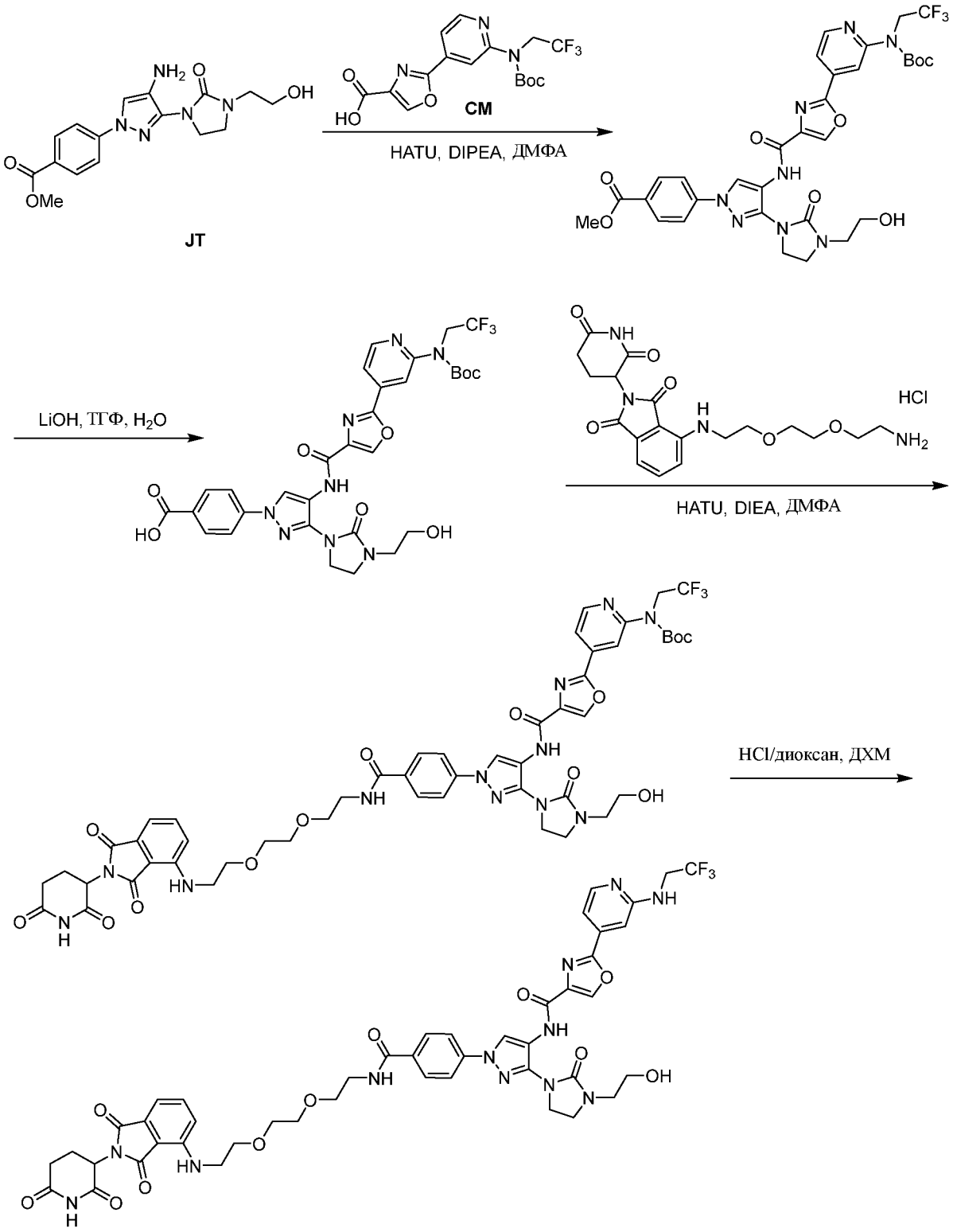
[005365] Пример 422: 2-(2-Амино-4-пиридил)-N-[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-427



[005366] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-

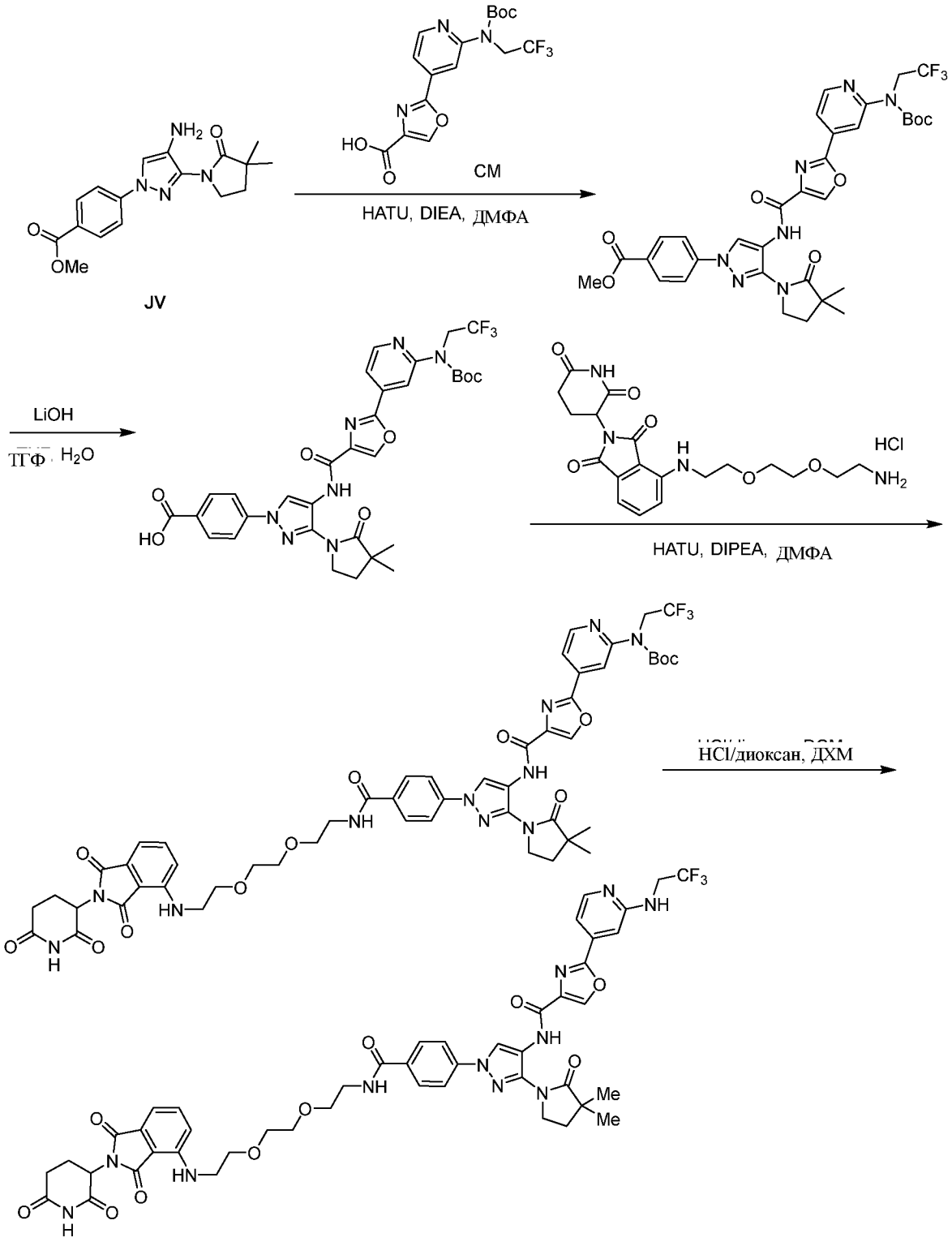
пиридил]карбамата (50,0 мг, 54,4 мкмоль, синтезировано согласно способу 10, реакция сочетания кислоты, представляющей собой промежуточное соединение HI и амина, представляющего собой промежуточное соединение CL на стадии 1, и выполняя реакцию сочетания амина 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона, синтезированного на стадиях 1-2 примера 127 на стадии 3) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 13,6 мкл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 30 минут. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 29%-49%, 7,8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (22,0 мг, 44% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,63 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 6H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 820,5 $(M+H)^+$.

[005367] Пример 423: N-[1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-428


JT
CM
HATU, DIPEA, ДМФА
LiOH, ТГФ, H2O
HATU, DIEA, ДМФА
HCl/диоксан, ДХМ

[005368] Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат синтезировали согласно способу 10 с метил-4-[4-амино-3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]пиразол-1-ил]бензоатом (Промежуточное соединение JT) в качестве амина, 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислотой (Промежуточное соединение CM) в качестве кислоты на стадии 1 и 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дионом (50,3 мг, 114 мкмоль, HCl, синтезированным на стадиях 1-2 примера 127) в качестве амина на стадии 3. На конечной стадии к раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-3-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (100 мг, 91,9 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA) -ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30 мг, 33% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,97 - 8,93 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,25 - 8,24 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60- 7,50 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H),4,27- 4,24 (m, 2H), 4,06 - 3,96(m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 10H), 3,44 - 3,40 (m, 6H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,04 - 2,01 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 987,8 $(M+H)^+$.

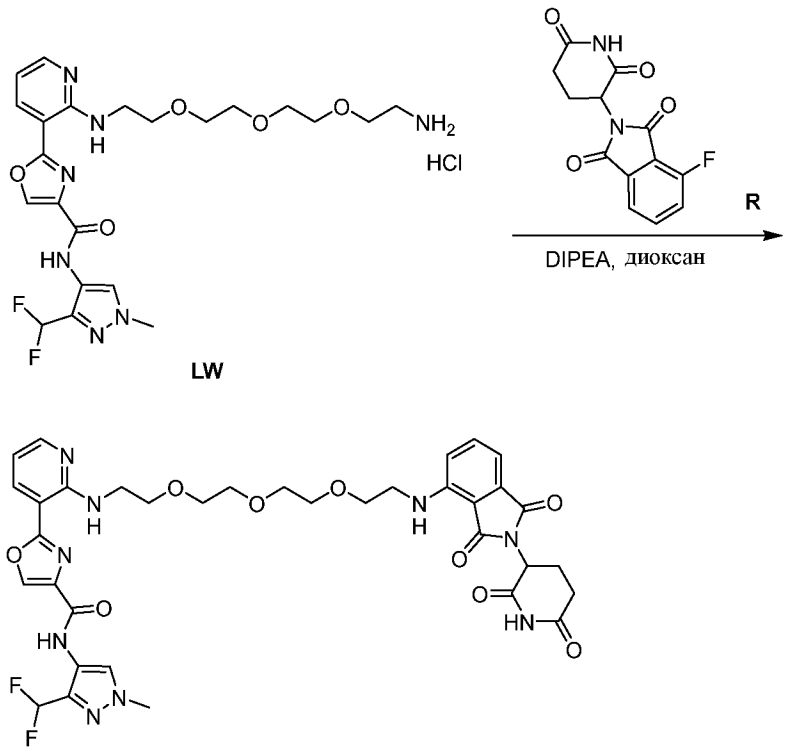
[005369] **Пример 424: N-[3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-429**



[005370] Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-

ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат синтезировали согласно способу 10, с метил-4-[4-амино-3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)пиразол-1-ил]бензоатом (Промежуточное соединение JV) в качестве амина и 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбоновой кислотой (Промежуточное соединение CM) в качестве кислоты на стадии 1, и 4-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дионом (синтезировано на стадиях 1-2 примера 127) в качестве амина на стадии 3. На конечной стадии к раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)-1-[4-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (42 мг, 39,2 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 196 мкл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl) -ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11,6 мг, 29% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,32- 4,23 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 6H), 3,51 - 3,47 (m, 4H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 4H), 2,11 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,02 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 1,27 (s, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 970,5 $(M+H)^+$.

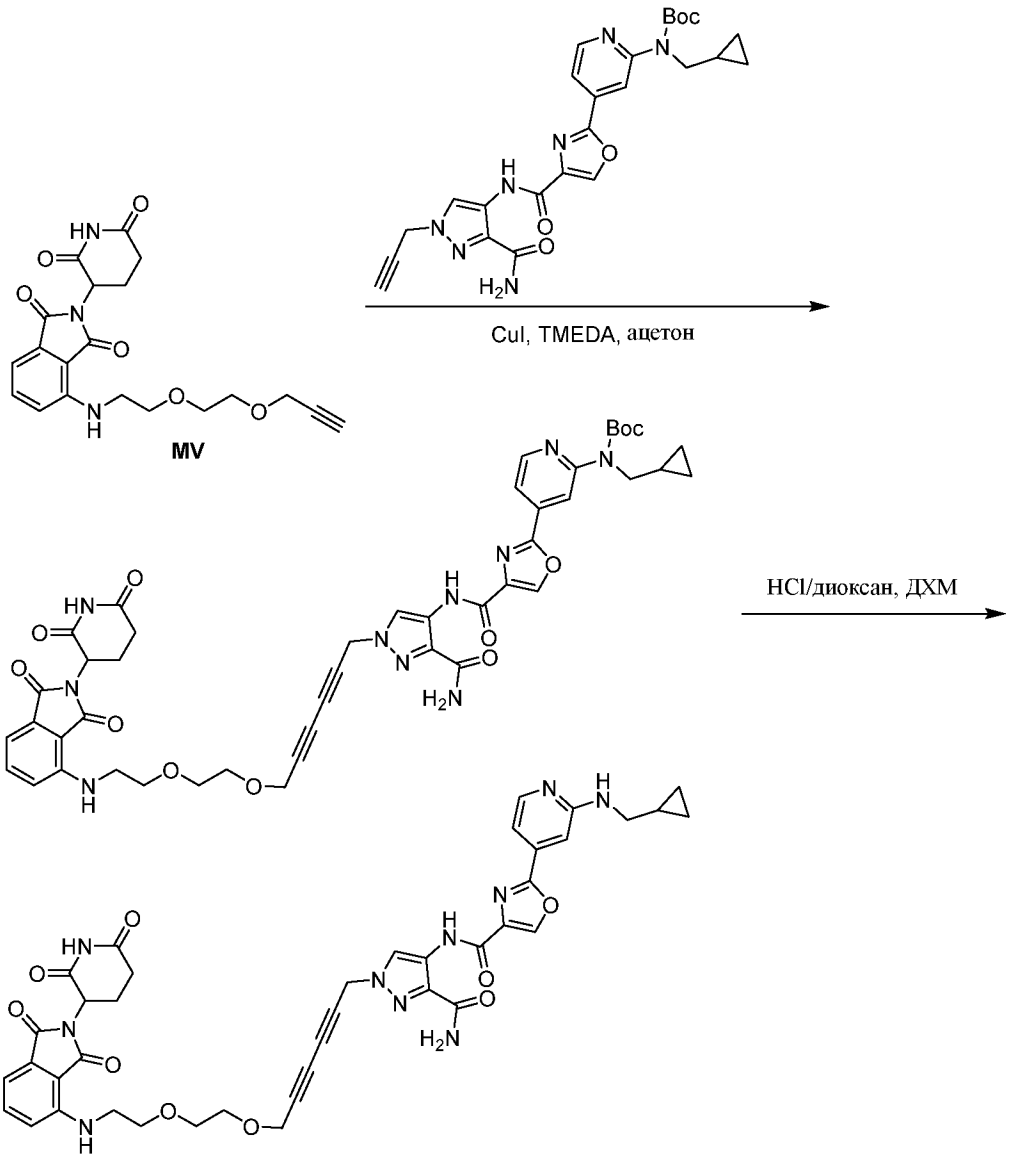
[005371] **Пример 427: N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]-2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этиламино]-3-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-432**



[005372] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этиламино]-3-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида (160 мг, 293 мкмоль, HCl, промежуточное соединение LW) в диоксане (20 мл) добавляли DIPEA (379 мг, 2,93 ммоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-дион (121 мг, 440 мкмоль, промежуточное соединение R). Смесь перемешивали при 115 °C в течение 48 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60 мг, 26% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 8,26- 8,22 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,60- 7,49 (m, 1H), 7,25 - 6,98 (m, 3H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 5,08 - 4,92 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,35 (m, 12H), 2,94 - 2,78 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (M, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 766,3 $(M+H)^+$.

[005373] **Пример 429: N-[3-карбамоил-1-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]гекса-2,4-диинил]пиразол-4-ил]-2-[2-**

(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-434



[005374] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]гекса-2,4-диинил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

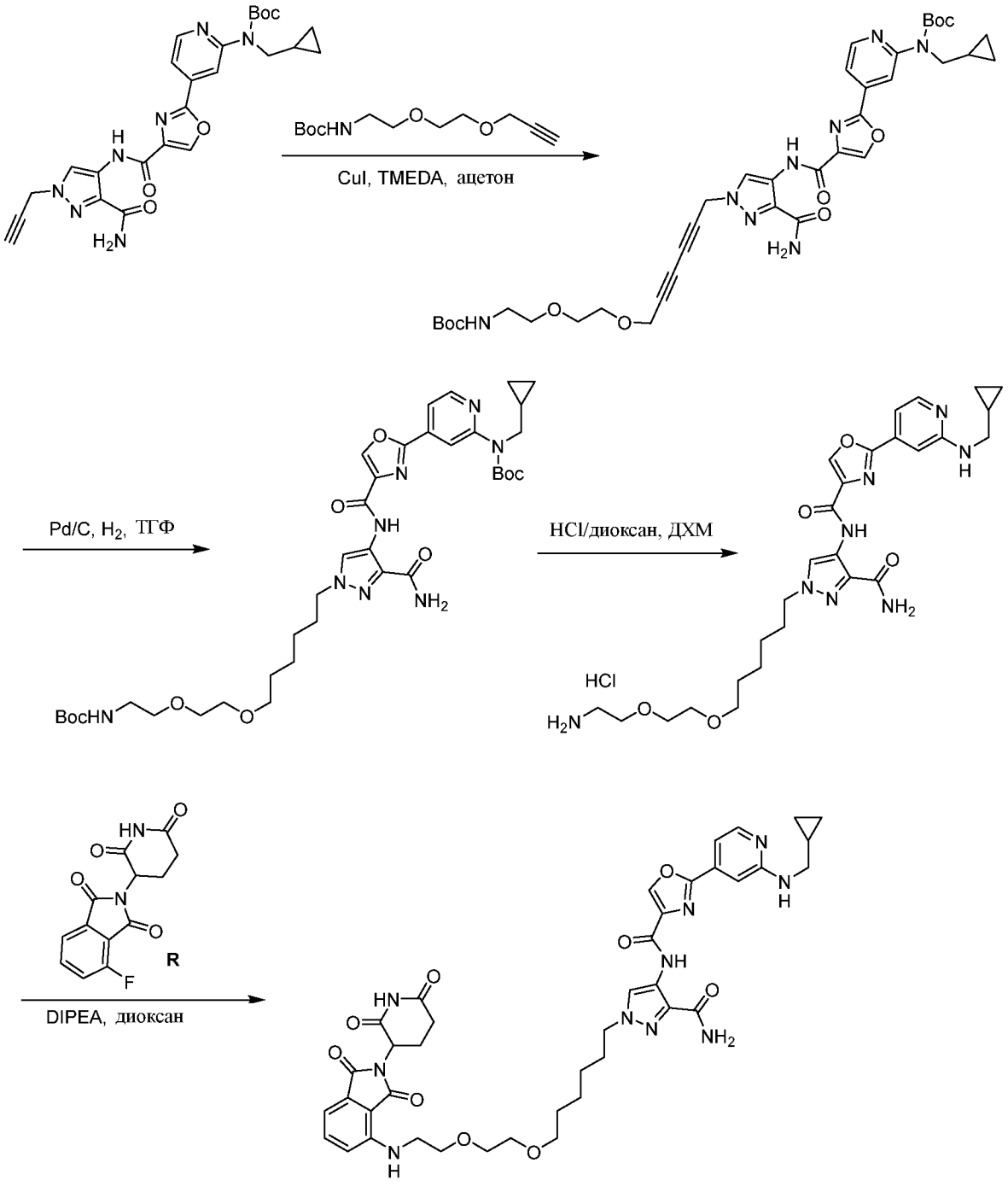
[005375] К раствору CuI (6,33 мг, 33,2 мкмоль), TMEDA (1,38 мг, 11,87 мкмоль) в ацетоне (2 мл) добавляли 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этиламино]изоиндолин-1,3-дион (118 мг, 297 мкмоль, промежуточное соединение MV) и трет-бутил-N-[4-[4-[(3-карбамоил-1-проп-2-инил-пиразол-4-ил)карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (15,0 мг, 29,7

мкмоль, синтезировано на стадии 1 примера 299, I-304). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов в атмосфере кислорода. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,0 мг, 74% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 903,1 $(M+H)^+$.

[005376] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]гекса-2,4-диинил]пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005377] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]гекса-2,4-диинил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (20,0 мг, 22,1 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5,54 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 мг, 14% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 2H), 8,15 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,60 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,65 (m, 2H), 2,34 - 2,31 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,06 (s, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,22 (d, J = 4,8 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 803,3 $(M+H)^+$.

[005378] **Пример 430: N-[3-карбамоил-1-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]гексил]пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-435**



[005379] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[6-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]гекса-2,4-диинил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[005380] К раствору CuI (84,4 мг, 443 мкмоль), TMEDA (18,4 мг, 158 мкмоль) в ацетоне (5 мл) добавляли трет-бутил-N-[4-[4-[(3-карбамоил-1-проп-2-инил-пиразол-4-

ил)карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат (200 мг, 396 мкмоль, синтезированный на стадии 1 примера 299, I-304) и трет-бутил-N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамат (962 мг, 3,96 ммоль, синтезированный на стадии 1 получения промежуточного соединения CQ). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов в атмосфере кислорода. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 97% выход, HCl) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 747,2 $(M+H)^+$.

[005381] Стадия 2 - Трет-бутилN-[4-[4-[[1-[6-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]гексил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[005382] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[6-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]гекса-2,4-диинил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (160 мг, 214 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (428,49 мкмоль) и суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 99% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,57 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,18 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,86 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,82 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,46 (s, 19H), 0,91 - 0,82 (m, 2H), 0,41 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 0,24 (d, J = 4,0 Гц, 2H), -0,06 (s, 4H).

[005383] Стадия 3 - N-[1-[6-[2-(2-аминоэтокси)этокси]гексил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметил амино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

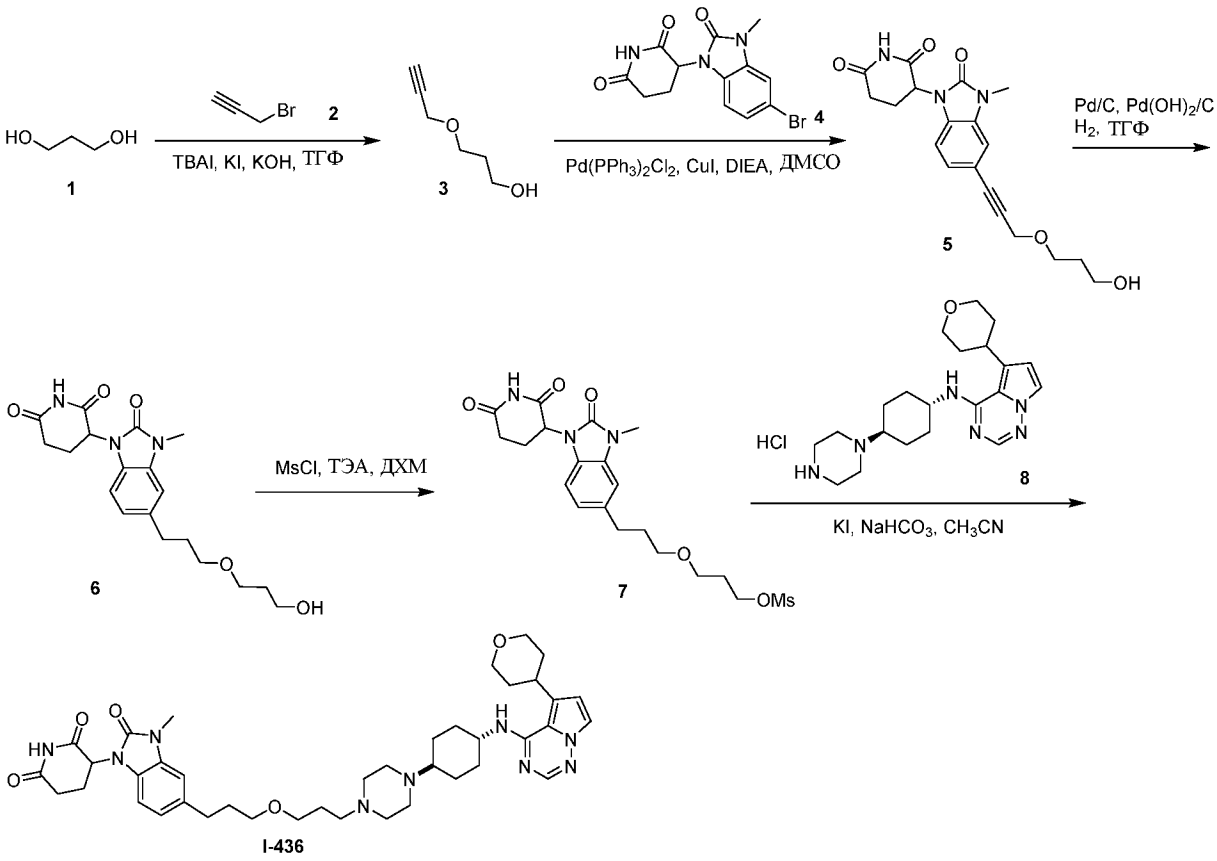
[005384] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[6-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]гексил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (100 мг, 132 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 6,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (75,0 мг, 95% выход, HCl) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z*

555,2 $(M+H)^+$.

[005385] Стадия 4 - N-[3-карбамоил-1-[6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этокси]гексил]пиразол-4-ил]-2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005386] К смеси N-[1-[6-[2-(2-аминоэтокси)этокси]гексил]-3-карбамоил-пиразол-4-ил]-2-[2-(цикло пропилметиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамида (45,0 мг, 76,1 мкмоль, HCl), 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фтор-изоиндолин-1,3-диона (21,0 мг, 76,1 мкмоль, промежуточное соединение R) **в** ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (98,4 мг, 761 мкмоль). Смесь перемешивали при 130 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% FA)-ACN]; B%: 23%-43%,7 мин и колонки: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; B%: 25%-45%, 9 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,50 мг, 12% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,14 - 11,09 (m, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,17 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,65 - 3,44 (m, 12H), 3,28 (d, J = 6,8 Гц, 4H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 2H), 1,35 - 1,08 (m, 5H), 0,56 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 0,39 - 0,25 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 811,1 $(M+H)^+$.

[005387] **Пример 431: 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[3-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]пропокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-436)**



[005388] Стадия 1 - 3-Проп-2-иноксипропан-1-ол (3).

[005389] К раствору пропан-1,3-диола (10,0 г, 131 ммоль, 9,52 мл, № CAS 126-30-7) и 3-бромпроп-1-ина (15,6 г, 131 ммоль, 11,3 мл, № CAS 106-96-7) в ТГФ (250 мл) добавляли KOH (7,37 г, 131 ммоль), KI (3,27 г, 19,7 ммоль) и TBAI (2,91 г, 7,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, который разбавляли с использованием H_2O (50 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,00 г, 53% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,14 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,75 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,44 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 2H).

[005390] Стадия 2 - 3-[5-[3-(3-Гидроксипропокси)проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (5).

[005391] К раствору 3-проп-2-иноксипропан-1-ола (506 мг, 4,44 ммоль) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМСО (10 мл) добавляли DIEA (955 мг, 7,39 ммоль, 1,29 мл), CuI (56,3 мг, 295 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (207 мг, 295 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часа в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали; фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (370 мг, 67% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 372,1$(M+H)^+$.

[005392] Стадия 3 - 3-[5-[3-(3-Гидроксипропокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (6).

[005393] К раствору 3-[5-[3-(3-гидроксипропокси)проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (370 мг, 996 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10% чистота) и $Pd(OH)_2/C$ (100 мг, 10% чистота). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,47 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,37 - 3,34 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,76 - 2,57 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,69 - 1,62 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 376,2 $(M+H)^+$.

[005394] Стадия 4 - 3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропилметансульфонат (7).

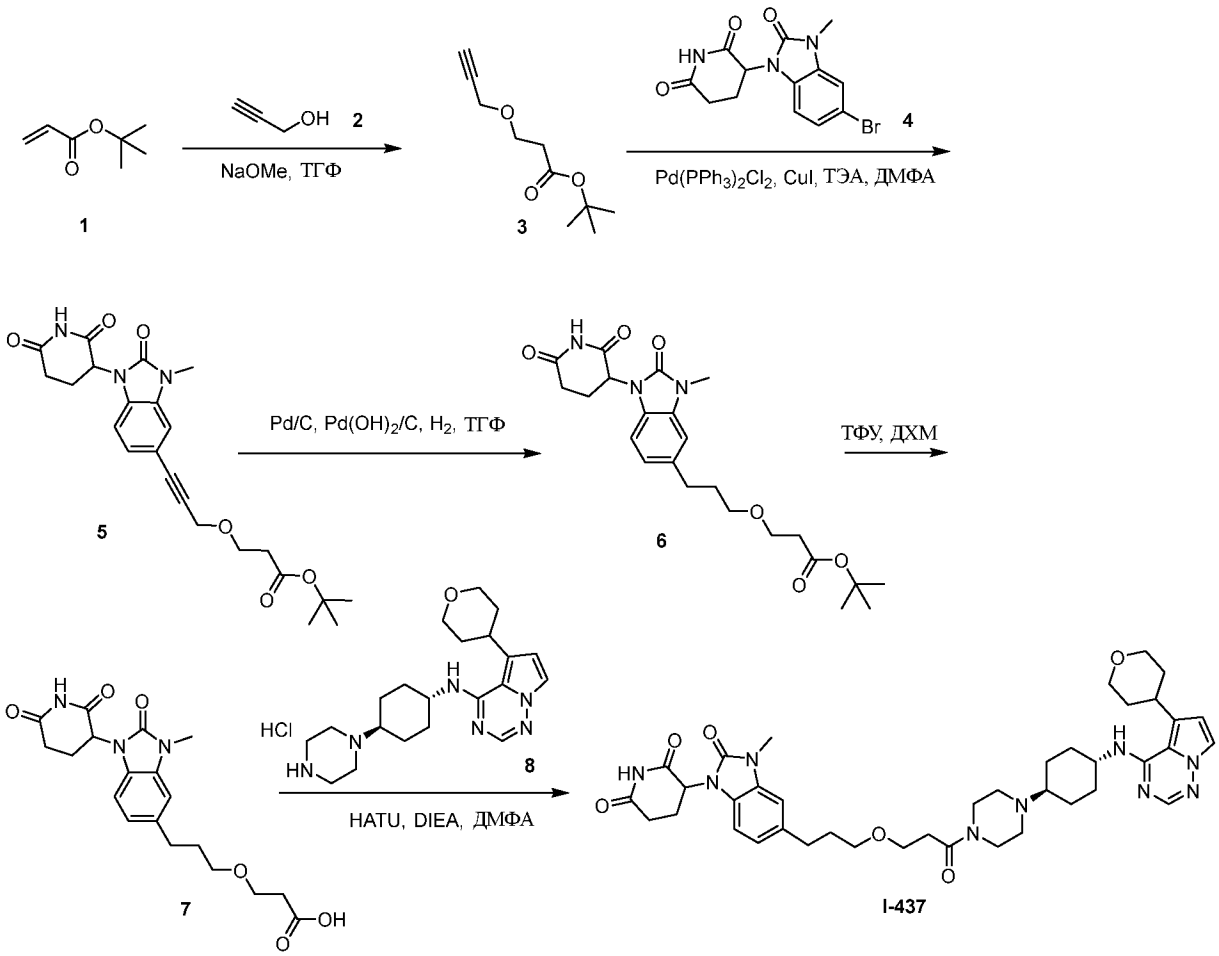
[005395] К раствору 3-[5-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин- 2,6-диона (100 мг, 266 мкмоль) и ТЭА (80,8 мг, 799 мкмоль, 111 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляли MsCl (36,6 мг, 319 мкмоль, 24,7 мкл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили водой (20 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 50 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 83% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,34 (dd, J

= 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,34 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 454,2 $(M+H)^+$.

[005396] Стадия 5 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[3-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]пропокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион. (**I-436**)

[005397] К раствору 3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропилметансульфоната (90,4 мг, 199 мкмоль) и N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (70,0 мг, 166 мкмоль, промежуточное соединение OP) в CH_3CN (10 мл) добавляли KI (276 мкг, 1,66 мкмоль) и $NaHCO_3$ (41,9 мг, 498 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 12 часов. После завершения остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 11%-35%, 8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20,8 мг, 16% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 4H), 2,44 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 2,30 (m, 2H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 6H), 1,70 - 1,61 (m, 4H), 1,51 (q, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,33 (q, *J* = 11,6 Гц, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 742,5 $(M+H)^+$.

[005398] **Пример 432: 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[3-оксо-3-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]пропокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-437)**



[005399] Стадия 1 - Трет-бутил-3-проп-2-иноксипропаноат (3)

[005400] Смесь трет-бутил проп-2-еноата (2 г, 15,6 ммоль, 2,27 мл, № CAS 1663-39-4), проп-2-ин-1-ола (2,62 г, 46,8 ммоль, 2,77 мл, № CAS 107-19-7) в ТГФ (10 мл) добавляли NaOMe (84,3 мг, 1,56 ммоль), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Органический слой сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,80 г, 63% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,18 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,78 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,54 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,45 (s, 1H), 1,47 (s, 9H).

[005401] Стадия 2 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]пропаноат (5)

[005402] Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1,18 ммоль, промежуточное соединение HN), трет-бутил-3-проп-2-иноксипропаноата (654 мг, 3,55 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (166 мг, 236 мкмоль), CuI (45,0 мг, 236 мкмоль) и ТЭА (2,15 г, 21,0 ммоль, 2,96 мл) в ДМФА (15 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 85 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли водой (50 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 49% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 386,1 $(M+1-56)^+$.

[005403] Стадия 3 - Трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропаноат (6)

[005404] К раствору трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиl]пропаноата (250 мг, 566 мкмоль) в ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10% чистота) и $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 10% чистота). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов в атмосфере H_2 атмосфера (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 79% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,02 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,58 (m, 4H), 2,43 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

[005405] Стадия 4 - 3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропановая кислота (7)

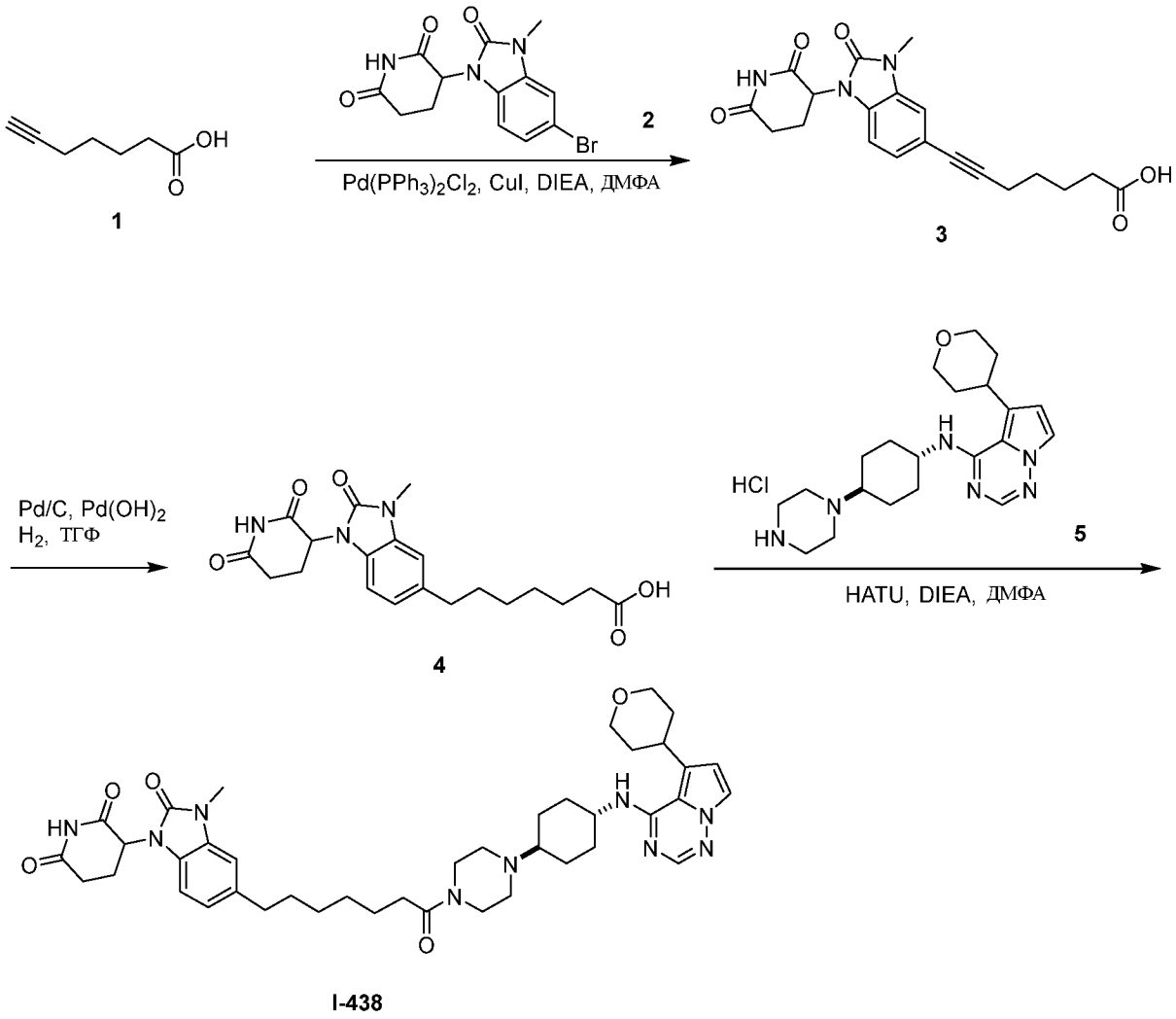
[005406] К раствору трет-бутил-3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропаноата (150 мг, 336 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,0 ммоль, 3,00 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120 мг, 91% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,11 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H),

5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,58 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,76 - 2,57 (m, 4H), 2,46 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,03 - 1,98 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H).

[005407] Стадия 5 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[3-оксо-3-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]пропокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (**I-437**)

[005408] Смесь 3-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пропановой кислоты (120 мг, 308 мкмоль), N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (129 мг, 308 мкмоль, HCl, промежуточное соединение OP), DIEA (119 мг, 924 мкмоль), HATU (140 мг, 369 мкмоль) в ДМФА (3 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 11%-39%, 9 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (55,0 мг, 24% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,64 - 3,48 (m, 8H), 3,34 - 3,30 (m, 7H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 7H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 6H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 756,5 $(M+1)^+$.

[005409] **Пример 433: 3-[3-Метил-2-оксо-5-[7-оксо-7-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]heptил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-438)**



[005410] Стадия 1 - 7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гепт-6-иновая кислота (3)

[005411] Смесь гепт-6-иновая кислота (224 мг, 1,77 ммоль, № CAS 30964-00-2), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (200 мг, 591 мкмоль, промежуточное соединение HN), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (12,5 мг, 17,7 мкмоль), CuI (1,13 мг, 5,91 мкмоль) и DIEA (1,53 г, 11,8 ммоль) в ДМСО (5 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза в перчаточном боксе. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 60% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,12 (s, 1H), 7,97 - 7,67 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 1H),

7,17 - 7,03 (m, 2H), 5,37 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 3H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,02 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 1,72 - 1,43 (m, 4H).

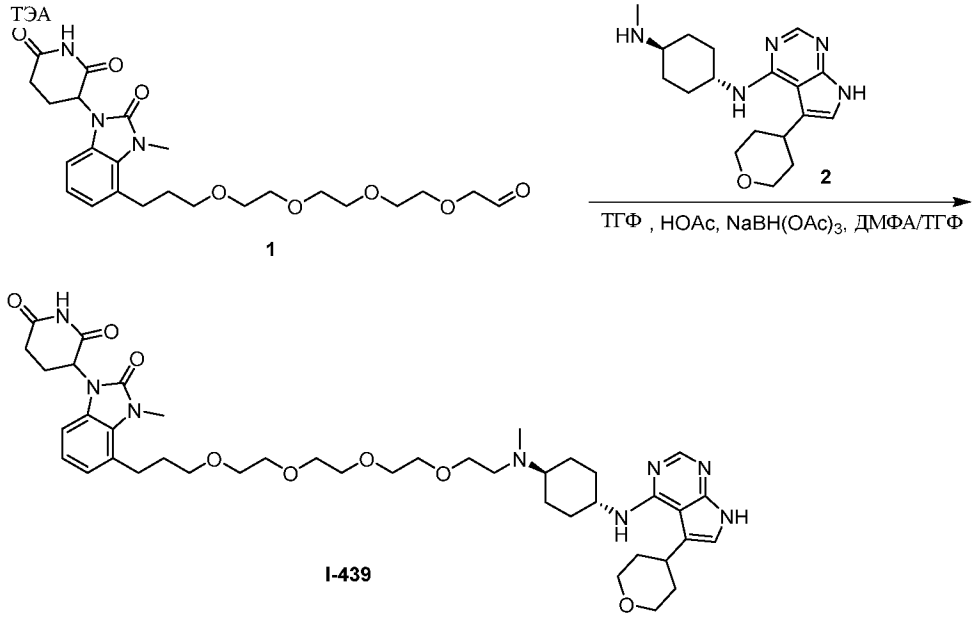
[005412] Стадия 2 - Трет-бутил-6-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]этил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат (4)

[005413] К раствору 7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гепт-6-иновой кислоты (160 мг, 417 мкмоль) в ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 417 мкмоль, 50% чистота) и $Pd(OH)_2/C$ (200 мг, 417 мкмоль, 10% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 40% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 388,2 $(M+H)^+$.

[005414] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[7-оксо-7-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]heptил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (**I-438**)

[005415] К раствору 7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гептановой кислоты (100 мг, 258 мкмоль) и N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (100 мг, 258 мкмоль, промежуточное соединение OP) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (118 мг, 310 мкмоль) и DIEA (83,4 мг, 645 мкмоль, 112 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 6 часов. После завершения остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; B%: 17%-35%, 9 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (26,0 мг, 12,0% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,92 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 3,50 - 3,48 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 4H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,70 - 2,67 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 2,40 - 2,34 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 10H), 1,50 (s, 2H), 1,33 - 1,30 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 754,5 $(M+H)^+$.

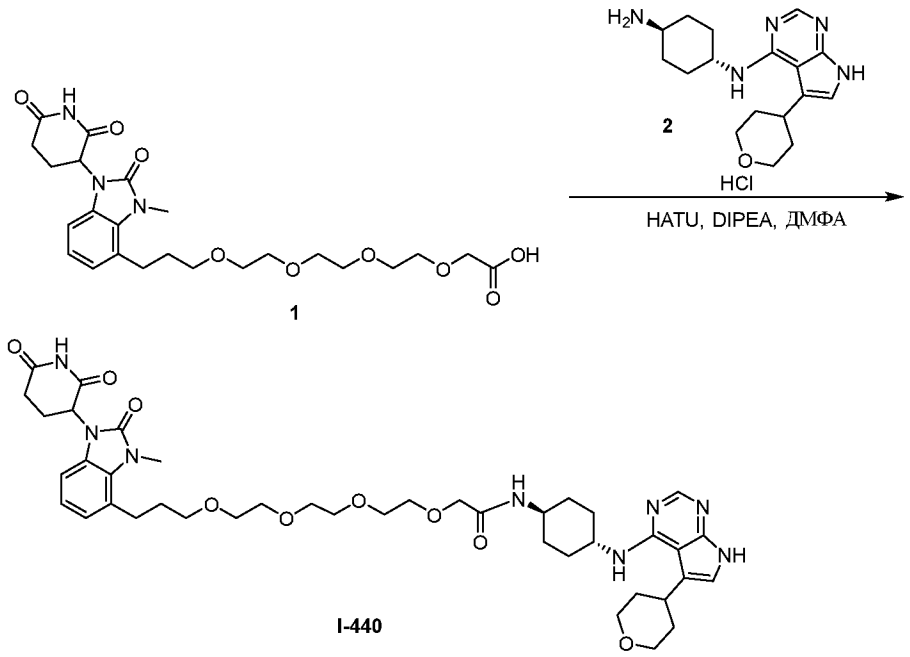
[005416] **Пример 434: 3-[3-Метил-4-[3-[2-[2-[2-[2-[метил-[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-439)**



[005417] К смеси N1-метил-N4-(5-тетрагидропиран-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина (80,0 мг, 242 мкмоль, промежуточное соединение OQ) в смешанном растворителе ТГФ (6 мл) и ДМФА (1,5 мл) добавляли ТЭА (36,8 мг, 364 мкмоль), HOAc (21,8 мг, 364 мкмоль) и 2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетальдегид (119 мг, 242 мкмоль, из примера 437). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и добавляли затем $NaBH(OAc)_3$ (102 мг, 485 мкмоль). Смесь перемешивали 25°C в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (15 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,12 мг, 2% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+D_2O) δ 8,30 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 6,91 - 6,83 (m,

1H), 5,30 (dd, *J* = 5,6, 12,4 Гц, 1H), 3,89 - 3,86 (m, 2H), 3,69 - 3,34 (m, 24H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,98 - 2,79 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,15 - 1,94 (m, 5H), 1,85 - 1,75 (m, 4H), 1,71 - 1,49 (m, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 805,6 $(M+H)^+$.

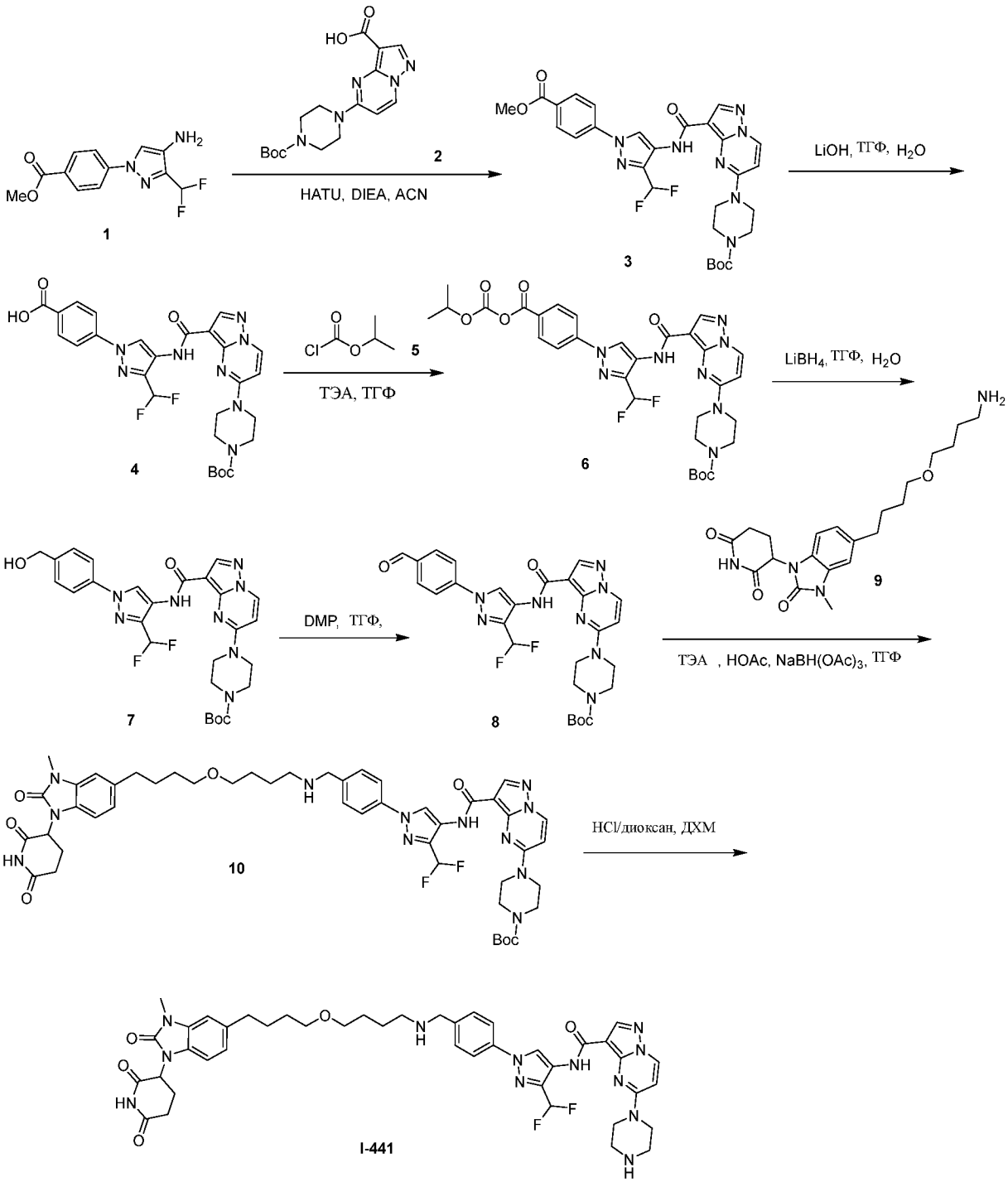
[005418] **Пример 435: 2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]-N-[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]ацетамид (I-440)**



[005419] К раствору 2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (70,7 мг, 113 мкмоль, из примера 447) и N4-(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина (40,0 мг, 113 мкмоль, HCl, из **I-442**) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (51,9 мг, 136 мкмоль) и DIPEA (73,5 мг, 568 мкмоль, 99,0 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1,5 часов. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (5 мл), затем концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 7%-37%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (33,2 мг, 36% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 5,57 (d, *J* = 8,0 Гц,

1H), 5,35 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 17H), 3,47 - 3,44 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 6H), 1,59 - 1,36 (m, 6H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 805,5 $(M+H)^+$.

[005420] **Пример 436: N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (I-441)**



[005421] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-метоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (3)

[005422] К раствору метил-4-[4-амино-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензоата (650 мг, 2,43 ммоль, промежуточное соединение FW), 5-(4-третбутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (650 мг, 1,87 ммоль) в ACN (15,0 мл) добавляли DIEA (725 мг, 5,61 ммоль), HATU (1,42 г, 3,74 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенной фазы: (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 62% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,92 (t, *J* = 54,0 Гц, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 - 3,80 (m, 4H), 3,70 - 3,60 (m, 4H), 1,54 (s, 9H).

[005423] Стадия 2 - 4-[4-[[5-(4-Трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойная кислота (4)

[005424] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-метоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,68 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) и H_2O (8 мл) добавляли LiOH (200 мг, 8,38 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь разбавляли с использованием H_2O (30 мл). Смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до тех пор, пока pH не становился равен 5, фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом, *в результате чего* получали указанное в заголовке соединение (900 мг, 92% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,35 (t, *J* = 53,6 Гц, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 4H), 3,50 - 3,45 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

[005425] Стадия 3 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-изопропоксикарбонилоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (6)

[005426] К раствору 4-[4-[[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (900 мг, 1,54 ммоль), ТЭА (625 мг, 6,18 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли изопропилхлорформиат (473 мг, 3,86 ммоль) при -10 °C. Смесь перемешивали при -10 °C в течение 1 часа. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под

вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 669,2 $(M+H)^+$.

[005427] Стадия 4 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (7)

[005428] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-изопропоксикарбонилоксикарбонилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,50 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) и H_2O (10,0 мл) добавляли $LiBH_4$ (195 мг, 8,97 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (10 мл), затем подвергали экстракции с использованием ДХМ (2 X 30 мл). Органические слои сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь растирали с использованием ДХМ (5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (700 мг, 82% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,20 (t, *J* = 53,2 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,95 - 3,75 (m, 4H), 3,55 - 3,45 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

[005429] Стадия 5 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло [1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (8)

[005430] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли DMP (626 мг, 1,48 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (680 мг, 90% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 2H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 52,8 Гц, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

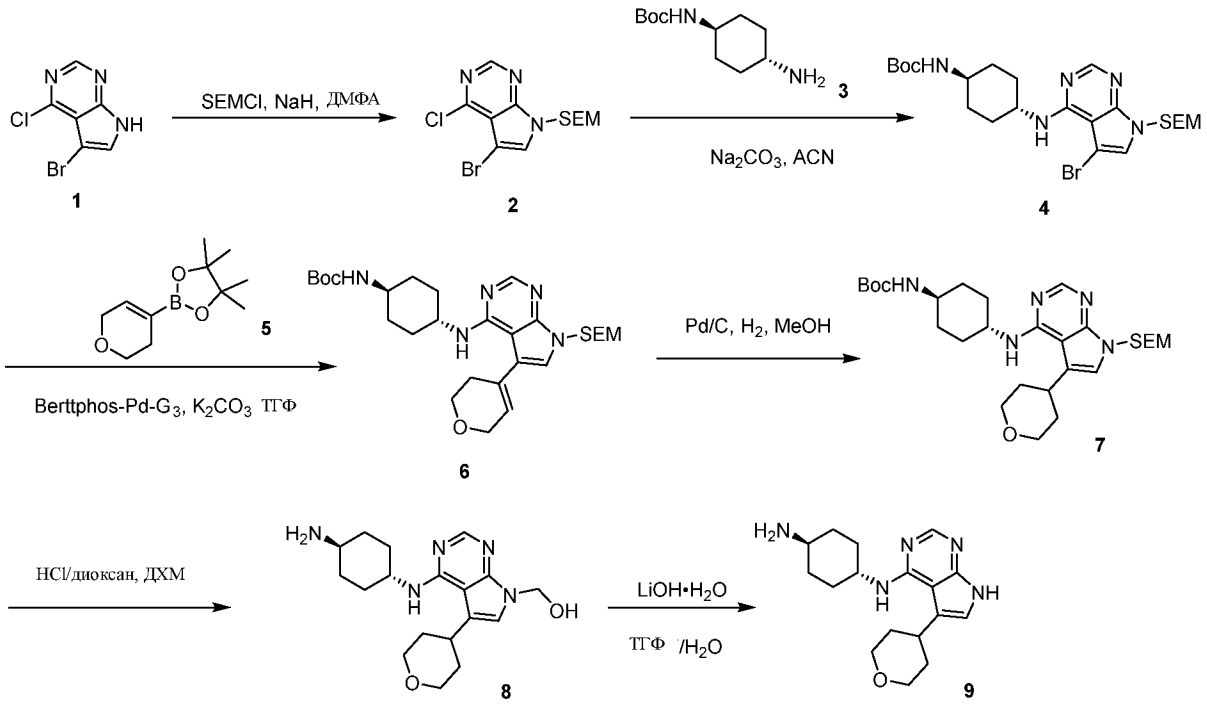
[005431] Стадия 6 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (10)

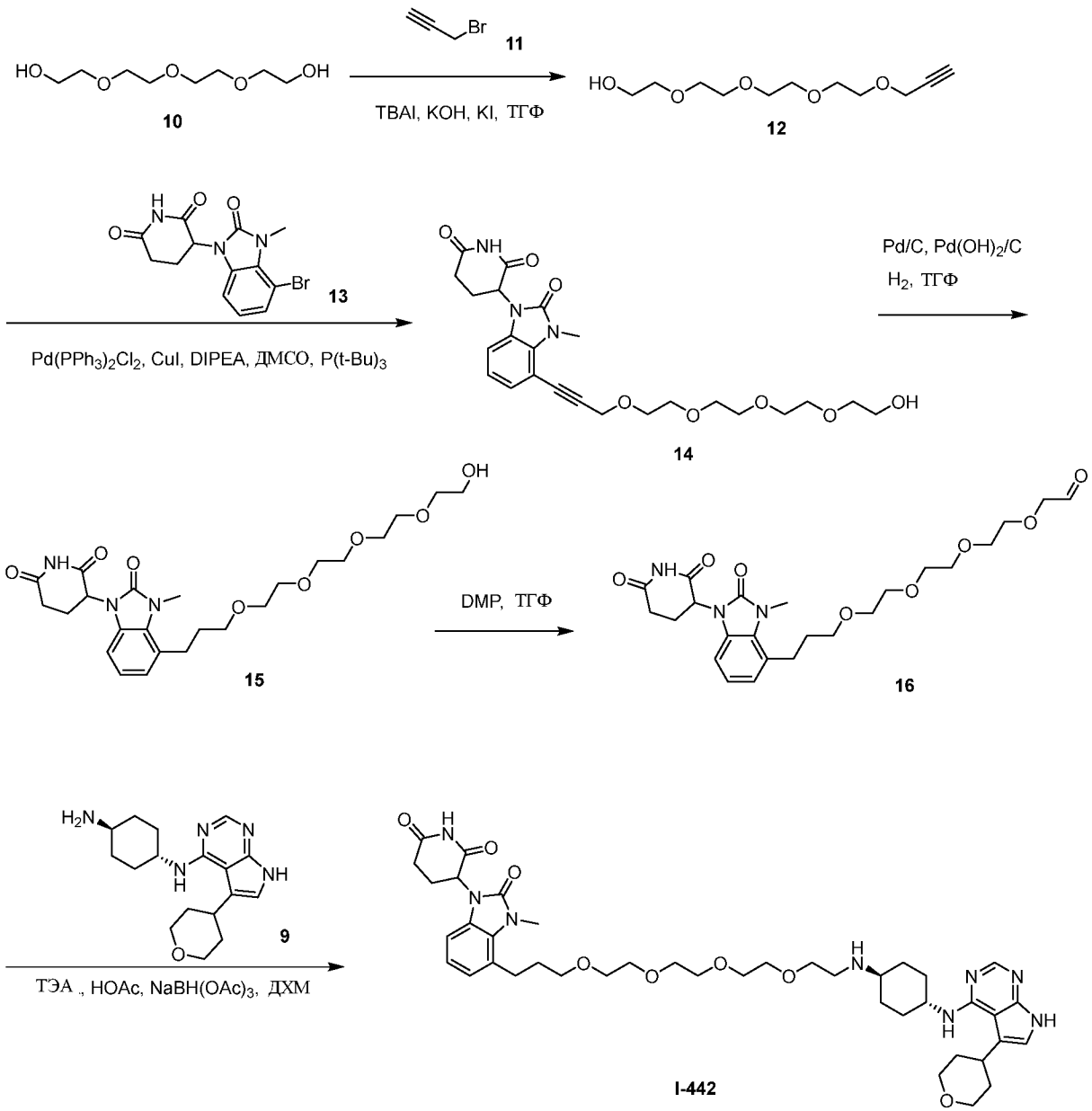
[005432] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (129 мг, 227 мкмоль), 3-[5-[4-(4-аминобутокси) бутил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 227 мкмоль, HCl, промежуточное соединение OD) в ТГФ (40,0 мл) добавляли ТЭА (46,1 мг, 455 мкмоль) и HOAc (41,0 мг, 683 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (144 мг, 683 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (2 мл) и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 27% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 953,4 $(M+H)^+$.

[005433] Стадия 7 - N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (**I-441**)

[005434] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60,0 мг, 62,9 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 8%-32%, 8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (31,2 мг, 54% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (t, *J* = 53,6 Гц, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,42 - 5,26 (m, 1H), 3,90 - 3,86 (m, 4H), 3,67 - 3,54 (m, 4H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (s, 4H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 1H), 2,61 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 8H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 853,3 $(M+H)^+$.

[005435] **Пример 437: 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[2-[2-[2-[2-[[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-442)**





[005436] Стадия 1 -2-[(5-Бром-4-хлор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этилтриметилсилан (2)

[005437] NaH (2,1 г, 52,5 ммоль, 60% чистота) суспендировали в диметилформамиде (50 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем охлаждали при 0 °C с использованием ледяной бани. По каплям добавляли 5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (10 г, 43,0 ммоль), растворенный в диметилформамиде, (50 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. При той же температуре по каплям добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (9,00 г, 53,9 ммоль, 9,55 мл), растворенный в

диметилформамиде (50 мл), и перемешивали в течение 30 мин при 0 °C. После завершения смесь гасили водой (30 мл), подвергали экстракции с использованием этилацетата (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 30:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,2 г, 85% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 - 8,50 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 0,94 - 0,83 (m, 3H), -0,06 (s, 9H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 361,9 $(M+H)^+$.

[005438] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[[5-бром-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (4)

[005439] К раствору 2-[(5-бром-4-хлор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этилтриметилсилана (1 г, 2,76 ммоль) и трет-бутил-N-(4-аминоциклогексил)карбамата (591 мг, 2,76 ммоль, № CAS 177906-48-8) в ACN (20 мл) добавляли Na_2CO_3 (585 мг, 5,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,48 г, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,14 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 3H), 2,25 (d, *J* = 9,8 Гц, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,44 - 1,34 (m, 4H), 0,98 - 0,86 (m, 2H), -0,03 (s, 9H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 540,1; 542,1(M+H, M+3)$^+$.

[005440] Стадия 3 - Трет-бутил-N-[4-[[5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (6)

[005441] Смесь трет-бутил-N-[4-[[5-бром-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (1,34 г, 2,48 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,56 г, 7,44 ммоль, № CAS 287944-16-5), Berttphos-Pd-G_3 (224 мг, 247 мкмоль, № CAS 1470372-59-8) и K_2CO_3 (685 мг, 4,96 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ

(20 мл) и H_2O (4 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 55 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали с использованием этилацетата (50 мл). После, органический слой концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,06 г, 78% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,32 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,92 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,58 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,10 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45 - 1,36 (m, 4H), 0,90 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 0,00 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 544,4 $(M+H)^+$.

[005442] Стадия 4 - Трет-бутил-N-[4-[[5-тетрагидропиран-4-ил-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (7)

[005443] К раствору трет-бутил-N-[4-[[5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (1,06 г, 1,95 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 163 мкмоль, 10%, *масс.)* в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 36 часов. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,00 г, 94% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,00 (dd, J = 2,8, 11,2 Гц, 2H), 3,65 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 3,56 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,04 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 3H), 1,70 - 1,54 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,46 - 1,27 (m, 4H), 0,91 - 0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 546,4 $(M+H)^+$.

[005444] Стадия 5 -[4-[(4-Аминоциклогексил)амино]-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метанол (8)

[005445] К раствору трет-бутил-N-[4-[[5-тетрагидропиран-4-ил-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата

(1,00 г, 1,83 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (633 мг, 100% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 346,2 $(M+H)^+$.

[005446] Стадия 6 - N4-(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин (9)

[005447] К раствору [4-[(4-аминоциклогексил)амино]-5-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]метанола (633 мг, 1,83 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ (3 мл), H_2O (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (384 мг, 9,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь подкисляли с помощью газообразного HCl (2 н.) до значения pH, равного 2. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% $NH_3•H_2O$ условия), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 43% выход) в виде твердого вещества зеленого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 316,2 $(M+H)^+$.

[005448] Стадия 7 -2-[2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этанол (12)

[005449] К смеси 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этанола (20,0 г, 102 ммоль, 17,7 мл) и 3-бромпроп-1-ина (14,7 г, 123 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли TBAI (2,28 г, 6,18 ммоль), KI (2,56 г, 15,45 ммоль) и KOH (5,78 г, 102 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА= 5/1 до 0/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (16,0 г, 67% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,18 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,70 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,67 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 10H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,42 (t, *J* = 2,4 Гц, 1H).

[005450] Стадия 8 - 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (14)

[005451] К смеси 2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этанола (1,03 г, 4,44 ммоль) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (0,50 г, 1,48 ммоль, промежуточное соединение HP) в ДМСО (20 мл) добавляли CuI (56,3 мг, 295

мкмоль), P(t-Bu)$_3$ (2,30 г, 1,48 ммоль, 2,67 мл, 13% чистота, раствор толуола), DIEA (955 мг, 7,39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (103 мг, 147 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстракции с использованием ЭА (4 X 60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, *в результате чего* получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (0,50 г, 69% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,11 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,55 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 5H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,53 - 3,51 (m, 6H), 3,49 - 3,47 (m, 4H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H).

[005452] Стадия 9 - 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-Гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (15)

[005453] К смеси 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]проп-1-инил]-3-метил-2- оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 408 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 масс. %) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 89% выход) в виде твердого вещества белого цвета который применяли на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,57 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (d, J = 5,6 Гц, 10H), 3,48 - 3,45 (m, 4H), 3,40 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 494,3 $(M+H)^+$.

[005454] Стадия 10 -2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетальдегид (16)

[005455] К смеси 3-[4-[3-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (180 мг, 364 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DMP (309 мг, 729 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в

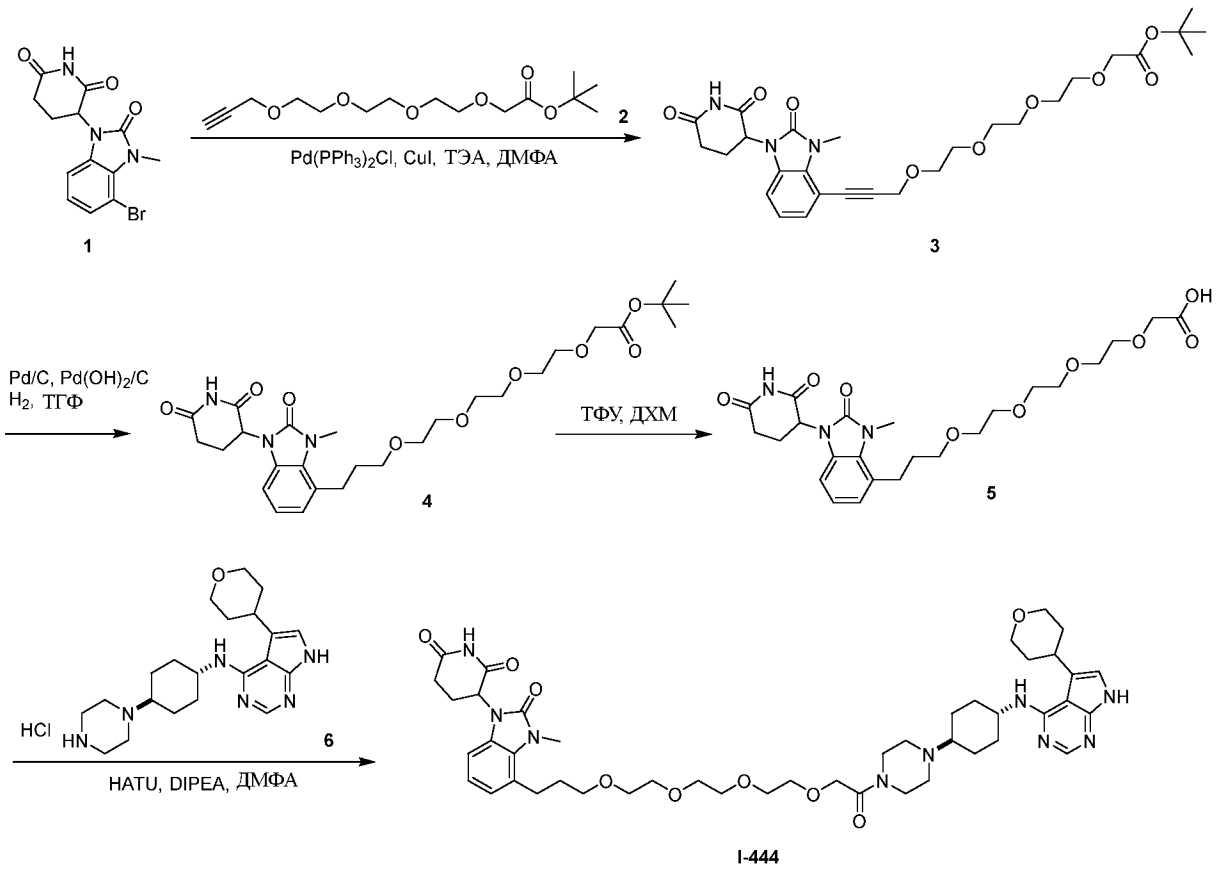
течение 1,5 часов. После завершения реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (15 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) при 25 °C и затем перемешивали в течение 30 минут, затем органические слои отделяли и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (179 мг, 100% выход) в виде масла красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,60 - 3,43 (m, 15H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,74 - 2,54 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,81 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 492,3 (M+H)$^+$.

[005456] Стадия 11 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[2-[2-[2-[2-[[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (**I-442**)

[005457] К раствору N4-(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина (50,0 мг, 158 мкмоль) и 2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетальдегида (77,9 мг, 158 мкмоль) в смешанном растворителе ТГФ (5 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли НОАс (9,52 мг, 158. мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (40,3 мг, 190 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 13%-31%, 6 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (11,0 мг, 8% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,35 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 4H), 5,60 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,36 (dd, J = 4,8, 12,0 Гц, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,90 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 20H), 3,45 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 4H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,13 - 1,78 (m, 9H), 1,60 - 1,34 (m, 6H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 791,5 (M+H)$^+$.

[005458] **Пример 438: 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[2-[2-[2-[2-оксо-2-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-**

ил]этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-444)



[005459] Стадия 1 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (3)

[005460] К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (600 мг, 1,77 ммоль, промежуточное соединение HP), трет-бутил-2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (1,07 г, 3,55 ммоль, из примера 441) в ДМФА (10 мл) добавляли CuI (67,6 мг, 355 мкмоль), Cs_2CO_3 (2,89 г, 8,87 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (249 мг, 355 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. После завершения смесь вливали в воду (30 мл). Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 30 мл).Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали

указанное в заголовке соединение (598 мг, 60% выход) в виде масла коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 12H), 2,99 - 2,68 (m, 3H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

[005461] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (4)

[005462] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (578 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 20% чистота) и $Pd(OH)_2$/C (100 мг, 20% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 3 раза. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (540 мг, 92% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 586,3 $(M+Na)^+$.

[005463] Стадия 3 -2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота (5)

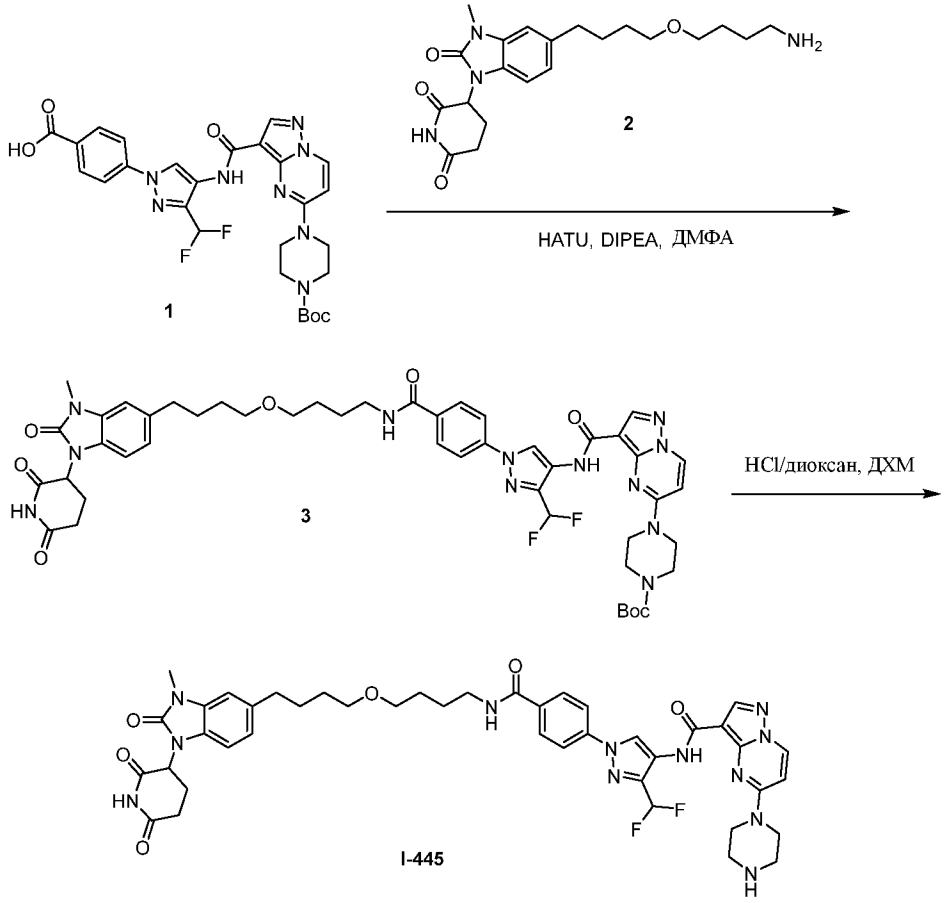
[005464] К смеси трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (520 мг, 922 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (210 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (436 мг, 93% выход) в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 508,3 $(M+H)^+$.

[005465] Стадия 4 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-[2-[2-[2-[2-оксо-2-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (**I-444**)

[005466] К смеси 2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (39,6 мг, 78,0 мкмоль), N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (30,0 мг, 78,0 мкмоль, промежуточное соединение OP) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DIEA (30,2 мг, 234 мкмоль) и HATU (35,6 мг, 93,6 мкмоль). Реакционную

смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (1,5 мл) и смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 7%-27%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 мг, 2% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,07 - 6,80 (m, 4H), 5,36 (d, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,66 - 3,50 (m, 22H), 3,48 - 3,40 (m, 6H), 3,17 - 3,06 (m, 4H), 3,00 - 2,83 (m, 5H), 2,75 - 2,56 (m, 3H), 2,25 - 1,94 (m, 4H), 1,84 (d, *J* = 8,0 Гц, 4H), 1,60 - 1,46 (m, 4H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 874,5 $(M+H)^+$.

[005467] **Пример 439: N-[3-(дифторметил)-1-[4-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (I-445)**



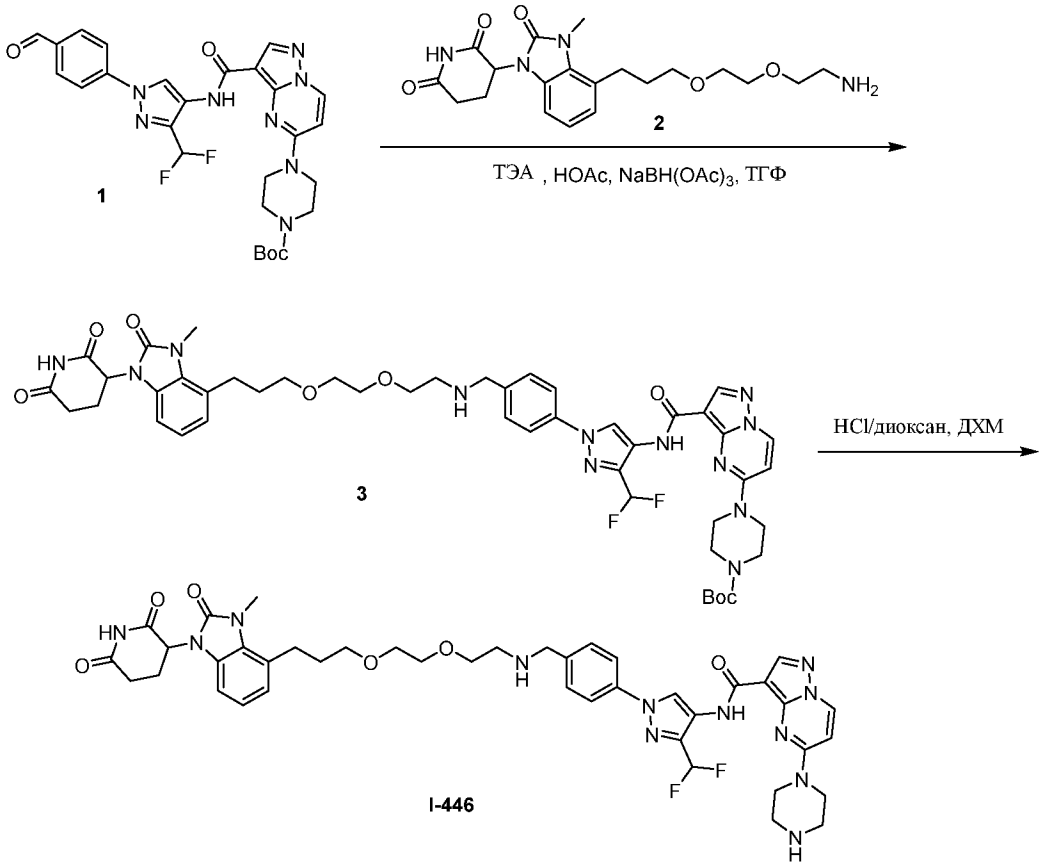
[005468] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (3)

[005469] К раствору 4-[4-[[5-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (66,3 мг, 113 мкмоль, из примера 436), 3-[5-[4-(4-аминобутокси)бутил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (50,0 мг, 113 мкмоль, HCl, промежуточное соединение OD) в ДМФА (3,00 мл) добавляли HATU (51,9 мг, 136 мкмоль) и DIEA (73,6 мг, 569 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (15 мл), фильтровали и остаток на фильтре концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг, 81% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 967,4 $(M+H)^+$.

[005470] Стадия 2 - N-[3-(дифторметил)-1-[4-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (**I-445**)

[005471] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2- оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 155 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 7,50 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 17%-41%, 8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (67,5 мг, 49% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,56 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 4H), 3,33 - 3,29 (m, 9H), 2,93 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,83 (m, 4H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 8H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 867,3 $(M+H)^+$.

[005472] **Пример 440: N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (I-446)**



[005473] Стадия 1 - Трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (3)

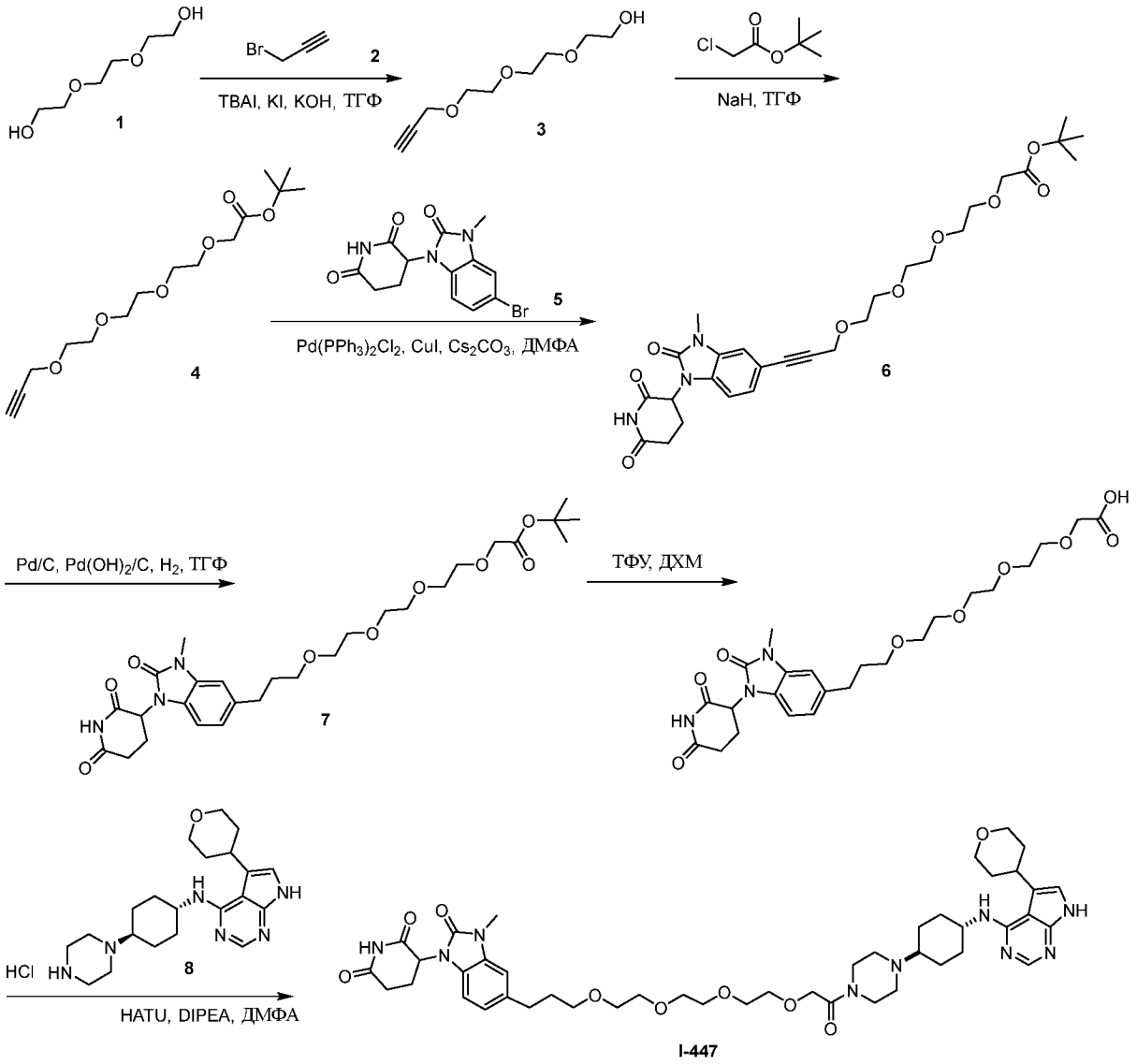
[005474] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (128 мг, 226 мкмоль, из примера 436), 3-[4-[3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 226 мкмоль, HCl, из промежуточного соединения IQ) в ТГФ (20,0 мл) добавляли ТЭА (45,9 мг, 453 мкмоль) и HOAc (40,8 мг, 680 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$

(144 мг, 680 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. После завершения смесь разбавляли с использованием H_2O (2,00 мл). Смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 83% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 955,3 $(M+H)^+$.

[005475] Стадия 2 - N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (**I-446**)

[005476] К раствору трет-бутил-4-[3-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 188 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 6 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 12%-33%, 7 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (89,5 мг, 53% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (t, *J* = 54 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,43 - 5,29 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 4H), 3,59 - 3,54 (m, 8H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 855,5 $(M+H)^+$.

[005477] **Пример 441: 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[2-[2-[2-[2-оксо-2-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-447)**



[005478] Стадия 1 -2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этокси]этанол (3)

[005479] К раствору 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола (10,0 г, 66,5 ммоль, 8,93 мл, № CAS 112-27-6) и 3-бромпроп-1-ина (7,92 г, 66,5 ммоль, 5,74 мл, № CAS 106-96-7) в ТГФ (100 мл) добавляли KI (1,66 г, 9,99 ммоль), TBAI (1,48 г, 4,00 ммоль) и KOH (3,74 г, 66,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, который разбавляли с использованием H_2O (50 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 80 мл), органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,0 г, 79% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,74 - 3,57 (m, 10H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,38 (t, J = 2,4 Гц, 1H).

[005480] Стадия 2 - Трет-бутил-2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]ацетат (5)

[005481] К раствору 2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этанола (4,0 г, 21,25 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (1,28 г, 31,8 ммоль, 60% чистота) при 0 °C, смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин, затем к смеси добавляли трет-бутил-2-хлорацетат (6,40 г, 42,5 ммоль, 6,10 мл, № CAS 107-59-5), реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь гасили с помощью H_2O (50 мл), и подвергали экстракции с использованием ЭА (2 X 100 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,60 г, 56% выход) в виде масла желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,20 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 12H), 2,42 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H).

[005482] Стадия 3 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (6)

[005483] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]ацетата (1,16 г, 3,84 ммоль) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (650 мг, 1,92 ммоль, промежуточное соединение HN) в ДМФА (10 мл) добавляли CuI (73,2 мг, 384 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (269 мг, 384 мкмоль) и Cs_2CO_3 (3,13 г, 9,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (550 мг, 51% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 10H), 3,34 (s, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,76 - 2,57 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 582,3 $(M+Na)^+$.

[005484] Стадия 4 - Трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетат (7)

[005485] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиэтокси]этокси]этокси]ацетата (550 мг, 982 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (250 мг, 915 мкмоль, 10% чистота) и Pd/C (250 мг, 915 мкмоль, 10% чистота), реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения остаток фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 90% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 508,2 $(M + H-56)^+$.

[005486] Стадия 5 -2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]уксусная кислота

[005487] К раствору трет-бутил-2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]ацетата (100 мг, 177 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1 мл), реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 95% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 508,3 $(M+H)^+$.

[005488] Стадия 6 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-[2-[2-[2-[2-оксо-2-[4-[4-[(5-тетрагидропиран-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]циклогексил]пиперазин-1-ил]этокси]этокси]этокси]этокси]пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (I-447)

[005489] К раствору 2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (15,0 мг, 24,1 мкмоль) и N-(4-пиперазин-1-илциклогексил)-5-тетрагидропиран-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (9,28 мг, 24,1 мкмоль, промежуточное соединение OP) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (15,5 мг, 120 мкмоль, 21,0 мкл) и HATU (11,0 мг, 28,9 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1,5 часов. После завершения смесь гасили с использованием H_2O (5 мл), затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 8%-32%, 8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,09 мг, 28%

выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 5,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,61 - 3,45 (m, 18H), 3,31 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 4H), 2,49 - 2,39 (m, 4H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,69 (m, 6H), 1,63 - 1,28 (m, 6H); ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 874,5 $(M+H)^+$.

[005490] **Таблица 23: Соединения, синтезированные согласно способу 12 с сочетанием различных аминов и кислот на стадии 1.**

Пример-№[a]	**I-№**	**Стадия 1 Промежуточный амин**	**Стадия 1 Промежуточная кислота**	**ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$**	**^{1}НЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ**
443	**I-448**	UD	OM	928,6	11,05 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,35 - 5,27 (m, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 8H), 3,29 (s, 3H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 5H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H)
444	**I-449**	UE	KR	929,1	11,09 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44-8,38 (m, 2H), 8,25-8,23 (m, 2H), 7,56(dd, J = 7,2 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,58 (bs, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,37-4,36 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 6H), 3,53-3,44 (m, 22H), 2,88 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H)

450	**I-455**	UX	KR	885,4	11,07 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,55 - 3,41 (m, 21H), 2,98 - 2,82 (m, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H)
451	**I-456**	VA	KR	855,4	11,08 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69 - 3,41 (m, 16H), 3,28 (s, 3H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H)
452	**I-457**	VK	KR	968,4	11,09 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 19H), 2,98 - 2,86 (m, 5H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,50 - 2,46 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 4H)

453	**I-458**	VO	FX	924,5	10,97 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,10 (m, 2H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 4H), 3,57 - 3,55 (m, 4H), 3,47 - 3,40 (m, 8H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,42 - 2,38 (m, 1H), 2,01 - 1,97 (m, 1H), 1,12 - 1,05 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,25 - 0,22 (m, 2H)
454	**I-459**	LG	FX	851,1	11,07 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 4H), 7,32 (t, *J* = 53,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,45 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 4H), 3,31 - 3,31 (m, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 4H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 4H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
455	**I-460**	LF	FX	851,5	10,84 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,64 (m, 4H), 7,26 - 6,94 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 6,75 - 6,70 (m, 2H), 6,65 - 6,61 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H), 2,95 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 4H), 0,87 - 0,80 (m, 1H), 0,25 - 0,19 (m, 2H), 0,02 -0,04 (m, 2H)

456	**I-461**	VR	VQ	882,4	11,06 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,14 (d, *J* =2,4 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 - 8,69 (m, 1H), 8,45 (dd, J = 8,8 Гц, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 2H), 7,49 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,60 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J* = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 4H), 3,54 - 3,49 (m, 4H), 3,42 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 1,11 - 1,04 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,27 - 0,17 (m, 2H)
457	**I-462**	PA	FX	868,4	11,20 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,66 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 2H), 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,45 - 7,18 (m, 2H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 3,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 8H), 3,53 - 3,51 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,88 - 2,85 (m, 1H), 2,75 - 2,58 (m, 4H), 2,15 - 2,14 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,09 - 1,06 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,26 - 0,22 (m, 2H)
458	**I-463**	VT	KR	841,4	11,08 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,57 - 3,50 (m, 8H), 3,48 - 3,40 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 4H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H)

459	**I-464**	VU	KR	841,3	11,08 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 2,8, 5,9 Гц, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 - 3,40 (m, 17H), 2,91 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,88 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 2H)
460[b]	**I-465**	RD	RX	866,4	11,07 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,29 - 6,98 (m, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 4H), 5,36 (d, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,66 - 3,45 (m, 22H), 2,96 - 2,84 (m, 3H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H)
461[b]	**I-466**	RD	2-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]-этокси]этокси]-этокси]уксусная кислота (синтезировано на стадиях 1-5 примера 441, I-447)	866,1	11,07 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,26 - 6,95 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 - 3,81 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 8H), 3,53 - 3,48 (m, 6H), 3,46 - 3,40 (m, 4H), 3,34 - 3,32 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 4H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 2H)

462[b]	**I-467**	RD	2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]этокси]-этокси]этокси]-этокси]уксусная кислота (синтезировано на стадиях 1-2 примера 161, I-161)	866,4	11,08 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,42 - 8,26 (m, 2H), 7,65 - 7,50 (m, 1H), 7,21 - 6,85 (m, 4H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,05 (d, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 7H), 3,64 - 3,51 (m, 18H), 3,44 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,99 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 2,14 - 1,92 (m, 1H)
463[b]	**I-468**	RD	2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-4-ил]амино]-этокси]этокси]-этокси]уксусная кислота (синтезировано на стадиях 1-2 примера 152, I-152)	822,2	11,08 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,05 (d, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 14H), 3,44 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 1H)
464[b]	**I-469**	RD	VW	778,3	11,07 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,27 - 6,90 (m, 3H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 5,33 - 5,29 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,96 - 3,75 (m, 7H), 3,61 (m, 6H), 3,54 - 3,53 (m, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1 H), 1,84 - 1,73 (m, 2H)

465	**I-470**	VR	VY	899,3	11,08 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,91 - 7,74 (m, 3H), 7,50 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,59 - 3,40 (m, 10H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H)
466	**I-471**	4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)-этокси]этокси]-этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (синтезировано на стадиях 1-2)	WB	801,1	10,5 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 8,05 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,57 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 7H), 3,61 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 10H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 2,93 - 2,88 (m, 4H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 1H)
467	**I-472**	HQ	WD	874,4	11,07 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,81 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 5,36 - 5,32 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57 - 3,44 (m, 13 H), 2,95 - 2,85 (m, 3H), 2,71 - 2,56 (m, 2 H), 2,03 - 1,92 (m, 1 H), 1,84 - 1,71 (m, 2H)

468	**I-473**	PP	FX	865,8	11,09 (s, 1H), 10,11 - 9,93 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,95 - 8,77 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,98 - 6,84 (m, 2H), 5,40 - 5,25 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 4H), 2,74 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 4H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
470	**I-475**	PY	FX	838,4	11,20 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 4H), 7,31 (t, *J* = 56 Гц, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 4H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 6H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
471	**I-476**	QA	FX	852,5	11,18 (s, 1H), 10,12 - 9,91 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 17,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 6,82 (m, 7H), 5,41 - 5,26 (m, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 4H), 3,39 - 3,36 (m, 3H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 3H), 2,89 - 2,75 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,93 - 1,65 (m, 4H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)

472	**I-477**	QI	FX	865,4	11,07 (s, 1H), 10,12 - 9,87 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 - 8,72 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 6,70 (m, 7H), 5,40 - 5,23 (m, 1H), 3,61 - 3,42 (m, 6H), 3,32 - 3,23 (m, 6H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 2,98 - 2,94 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,61 (m, 4H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H)
473	**I-478**	QK	FX	866,3	($CDCl_3$) 9,36 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,10 - 6,81 (m, 4H), 6,71 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,20 - 5,12 (m, 1H), 3,74 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 3,25 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,92 - 2,69 (m, 4H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 4H), 1,61 (s, 6H), 1,23 - 1,08 (m, 1H), 0,69 - 0,57 (m, 2H), 0,39 - 0,29 (m, 2H)
474	**I-479**	PY	FX	839,5	11,18 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,11 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,46 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 53,6 Гц, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 6H), 5,34 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 6H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)

476	**I-481**	OD	QW	983,3	11,07 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,00 (s, 4H), 7,67 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), .18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,38 - 5,21 (m, 1H), 4,41 - 4,31 (s, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,81 - 3,80 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 11H), 2,96 -2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 5H), 2,47 - 2,42 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 8H)
477	**I-482**	OD	QY	971,5	11,07 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62 - 8,53 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 3,35 - 3,27 (m, 11H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 4H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 8H)
478	**I-483**	RD	QZ	1001,6	9,36 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,52 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,35 (q, *J* = 8,4 Гц, 4H), 7,09 (t, *J* = 56 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,16 (dd, *J* = 5,6, 16,0 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 4H), 3,65 - 3,50 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,52 - 1,33 (m, 4H), 1,27 - 1,13 (m, 12H), 0,88 (s, 9H)

479[b]	**I-484**	RD	RA	1103,6 (M+Na)+	9,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H),8,83 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 5H), 7,27 - 6,97 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 7H), 3,66 - 3,48 (m, 20H), 2,43 (s, 4H), 2,05 (m, 1 H), 1,89 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)
480[b]	**I-485**	RD	RB	993,5	9,35 (s, 1H), 8,97 - 8,89 (m, 1H), 8,78 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,24 - 6,94 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 3H), 4,26 - 4,14 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,61 - 3,50 (m, 15H), 2,40 - 2,38 (m, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,85 (m, 1H), 0,86 (s, 9H)
482[b]	**I-487**	RR	RP	934,4	11,07 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,88 - 3,69 (m, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 4H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,47 (m, 3H)

483[b]	**I-488**	RW	RU	906,2	11,08 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (t, *J* = 54,8, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 3H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 5,43 - 5,20 (m, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 4H), 3,28 - 3,22 (m, 5H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,94 - 2,75 (m, 3H), 2,64 - 2,62 (m, 2H), 2,59 - 2,57 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H)
484	**I-489**	RT	CN	914,8	11,07 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,26 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,16 - 8,00 (m, 3H), 7,81 - 7,65 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,07 - 6,93 (m, 2H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 5,37 - 5,27 (m, 1H), 4,40 - 4,15 (m, 2H), 3,45 -3,27 (m, 10H), 3,06 - 2,80 (m, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,68 - 1,36 (m, 8H)
485[b]	**I-490**	RR	RU	906,5	11,07 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 3H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,53 (m, 3H), 1,17 - 0,95 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 2H)

486	**I-491**	RT	FX	893,5	11,08 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 54 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,40 - 5,25 (m, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 4H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,62 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,67 - 1,47 (m, 6H), 1,42 - 1,16 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
489	**I-494**	QI	CN	886,6	11,14 - 10,87 (m, 2H), 9,09 - 8,83 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,14 - 8,00 (m, 3H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,12 - 6,94 (m, 1H), 6,93 - 6,66 (m, 2H), 5,40 - 5,17 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,57 - 3,37 (m, 6H), 3,32 - 3,23 (m, 6H), 3,05 - 2,92 (m, 3H), 2,68 - 2,91 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (s, 1H), 1,89 - 1,59 (m, 4H)
490	**I-495**	QA	CN	873,6	11,19 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,02 - 8,91 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 - 8,00 (m, 3H), 7,80 - 7,66 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,16 - 6,75 (m, 3H), 5,42 - 5,24 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 6H), 3,28 - 3,21 (m, 3H), 3,01 - 2,92 (m, 3H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 1,91 - 1,64 (m, 4H)

499[b]	**I-504**	SI	RU	914,1	11,10 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,00 (m, 5H), 5,37 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Гц, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,95 (d, *J* = 13,2 Гц, 4H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 4H), 2,12 - 1,93 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,48 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,95 - 0,80 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
501	**I-506**	SL	FX	947,5	11,14 - 11,04 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,95 (m, 4H), 7,47 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,42 - 3,41 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,16 - 3,18 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,62 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 3H), 2,47 - 2,44 (m, 4H), 2,30 – 2,24 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,12 -1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)

503[b]	**I-508**	SM	RU	903,4	10,98 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 4H), 7,55 - 7,17 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 4H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,11 (t, *J* = 9,6 Гц, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
504[b]	**I-509**	SO	RU	903,4	10,99 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,71 (, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 8,00 - 7,96 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,72 - 5,58 (m, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,58 - 2,55 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,10 - 1,03 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,24 - 0,21 (m, 2H)

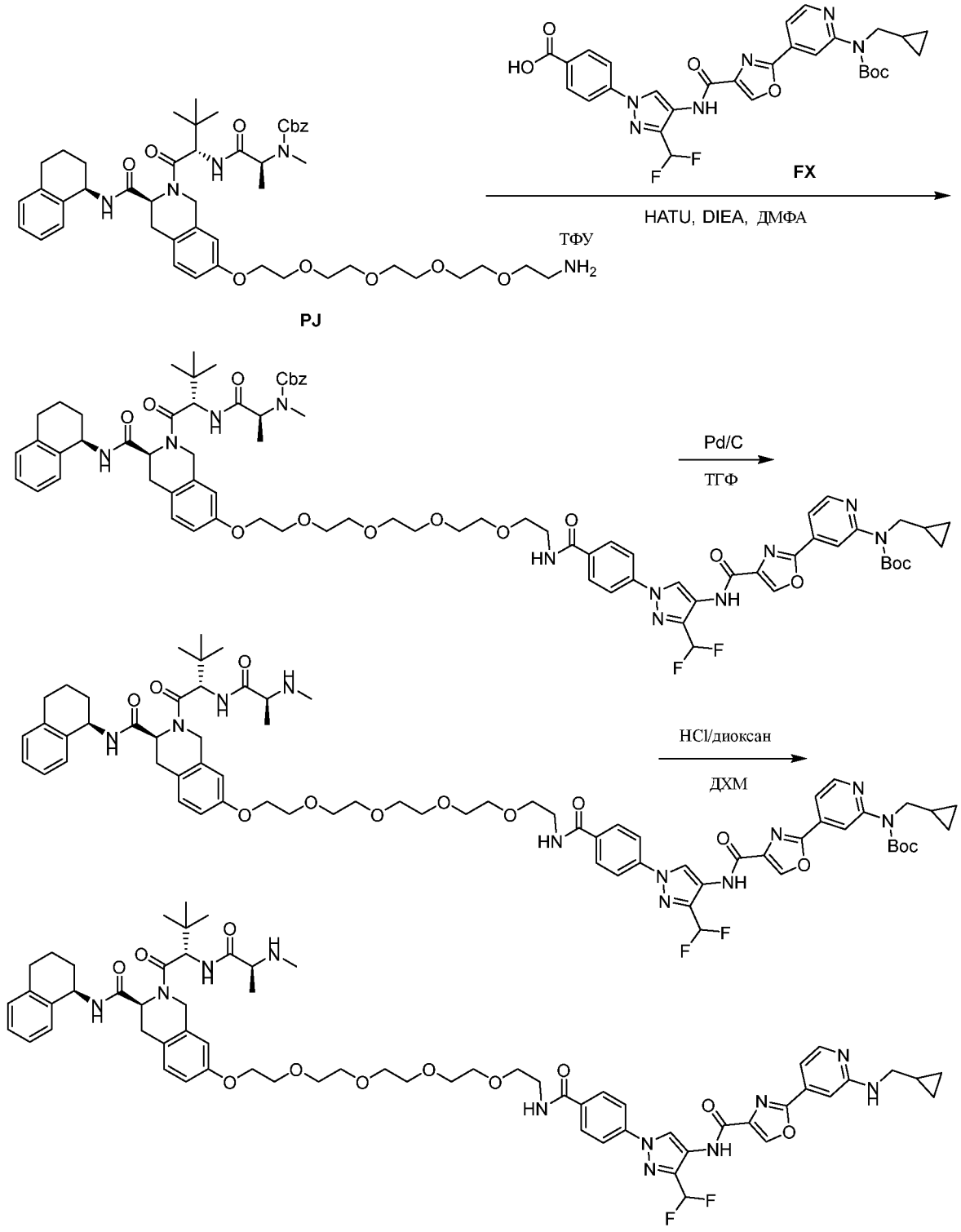
508[b]	**I-513**	TT	RU	906,6	11,08 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,93 -7,91 (m, 2H), 7,56 – 7,55(m, 2H), 7,47 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 7,00 - 6,82 (m, 3H), 5,37- 5,33 (m, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 3H), 3,57 (d, *J* = 2,8 Гц, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,97 - 2,75 (m, 5H), 2,74 - 2,56 (m, 4H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,50 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H)
509	**I-514**	TU	FX	906,3	11,07 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,01 - 7,84 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,30 (t , *J* = 54,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,00 - 6,80 (m, 3H), 5,43 - 5,27 (m, 1H), 3,57 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,21 - 3,15 (t, *J* = 6,0 Гц, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96 - 2,83 (m, 4H), 2,51 (s, 6H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,50 - 0,39 (m, 2H), 0,26 - 0,17 (m, 2H)
510[b]	**I-515**	SV	RU	895,5	10,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,64 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 54,4 Гц,1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 1,6, 6,9 Гц, 1H), 5,41 (dd, *J* = 5,2, 13,0 Гц, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 4H), 3,55 - 3,53 (m, 4H), 3,48 - 3,44 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (dd, *J* = 7,2, 8,7 Гц, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,23 (q, *J* = 4,8 Гц, 2H), -0,02 - -0,12 (m, 2H)

512	**I-517**	WN	FX	921,5	11,07 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,31 (t, *J* = 54 Гц, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 5H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,35 - 5,31 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 3H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 4H), 1,55 - 1,40 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,50 - 0,40 (m, 2H), 0,24 - 0,21 (m, 2H)

[a]Изменения во времени реакции для способа 12 были следующими: Стадию 1 проводили в интервале 0,5-12 ч, и стадию 2 в интервале 10 мин-17 ч. Если продукт стадии 1 не представлял собой осадк, для выделения продукта использовали стандартную обработку водой и экстракцию с использованием этилацетата. Снятие защиты на стадии 2 также может быть достигнуто при различных стандартных условиях, если не с помощью смеси HCl/диоксан в ДХМ, в том числе с использованием ТФУ в ДХМ при комнатной температуре. [b]На стадии 2 снятие защиты не требовалось. [c]Снятие защиты на стадии 2 достигали с использованием HBr/HOAc в ДХМ при комнатной температуре в течение 12 часов.

[005491] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза, аналогичных способу 12:**

Пример 514: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-519



[005492] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-

ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[005493] К смеси бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-1-[(3S)-7-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (30,0 мг, 30,3 мкмоль, ТФУ, промежуточное соединение PJ) и DIPEA (19,6 мг, 151 мкмоль, 26,4 мкл) в ДМФА (2 мл) добавляли 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойную кислоту (18,0 мг, 30,3 мкмоль, промежуточное соединение FX) и HATU (13,8 мг, 36,4 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (25,0 мг, 56% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1451,8 $(M+H)^+$.

[005494] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

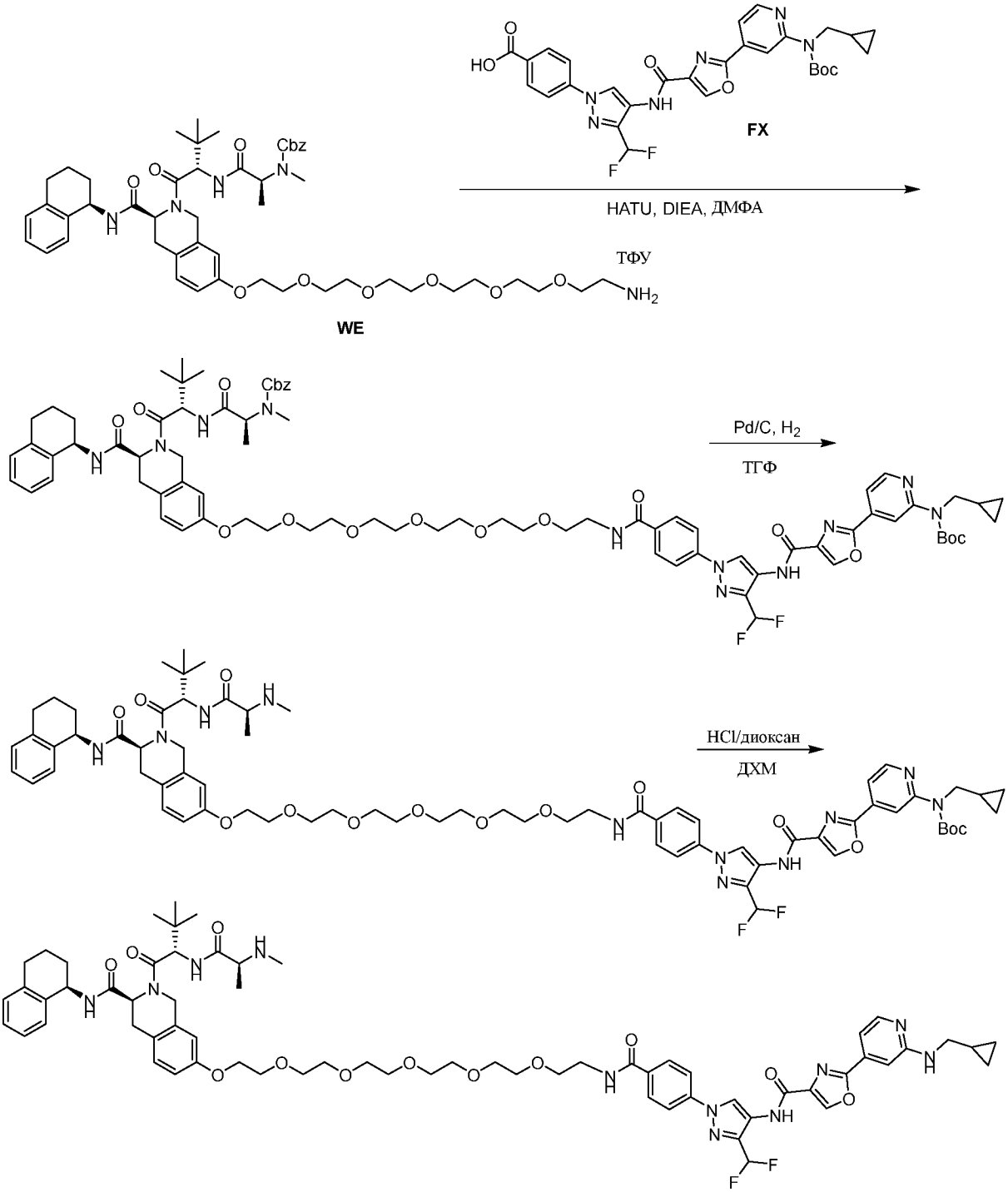
[005495] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (30,0 мг, 20,6 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (27,0 мг, 99% выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1316,6 $(M+H)^+$.

[005496] Стадия 3 -2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-

1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005497] К смеси трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат (27,0 мг, 20,5 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 5,13 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 13%-43%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10,7 мг, 42% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 8,06 - 7,95 (m, 4H), 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,48 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 6,97 (m, 7H), 6,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 4,99 - 4,81 (m, 2H), 4,79 - 4,61 (m, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,73 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 17H), 3,18 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 3H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,12 (s, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,12 - 0,99 (m, 10H), 0,98 - 0,88 (m, 3H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1216,6 $(M+H)^+$.

[005498] **Пример 515: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-520**



[005499] Стадия 1- Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-3-

(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[005500] К смеси бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-1-[(3S)-7-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2-2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (70,0 мг, 76,2 мкмоль, промежуточное соединение WE), 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (45,3 мг, 76,2 мкмоль, промежуточное соединение FX) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (29,6 мг, 229 мкмоль) и HATU (34,8 мг, 91,5 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь вливали в воду (20 мл). Водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (2 X 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 X 30 мл), сушили с использованием безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 57% выход) в виде твердого вещества черного цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1494,9 $(M+H)^+$.

[005501] Стадия 2- Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[005502] К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензил оксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-этилкарбамоил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (35,0 мг, 23,4 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 20 масс. %). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью газообразного H_2 три раза. Реакционную смесь перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C

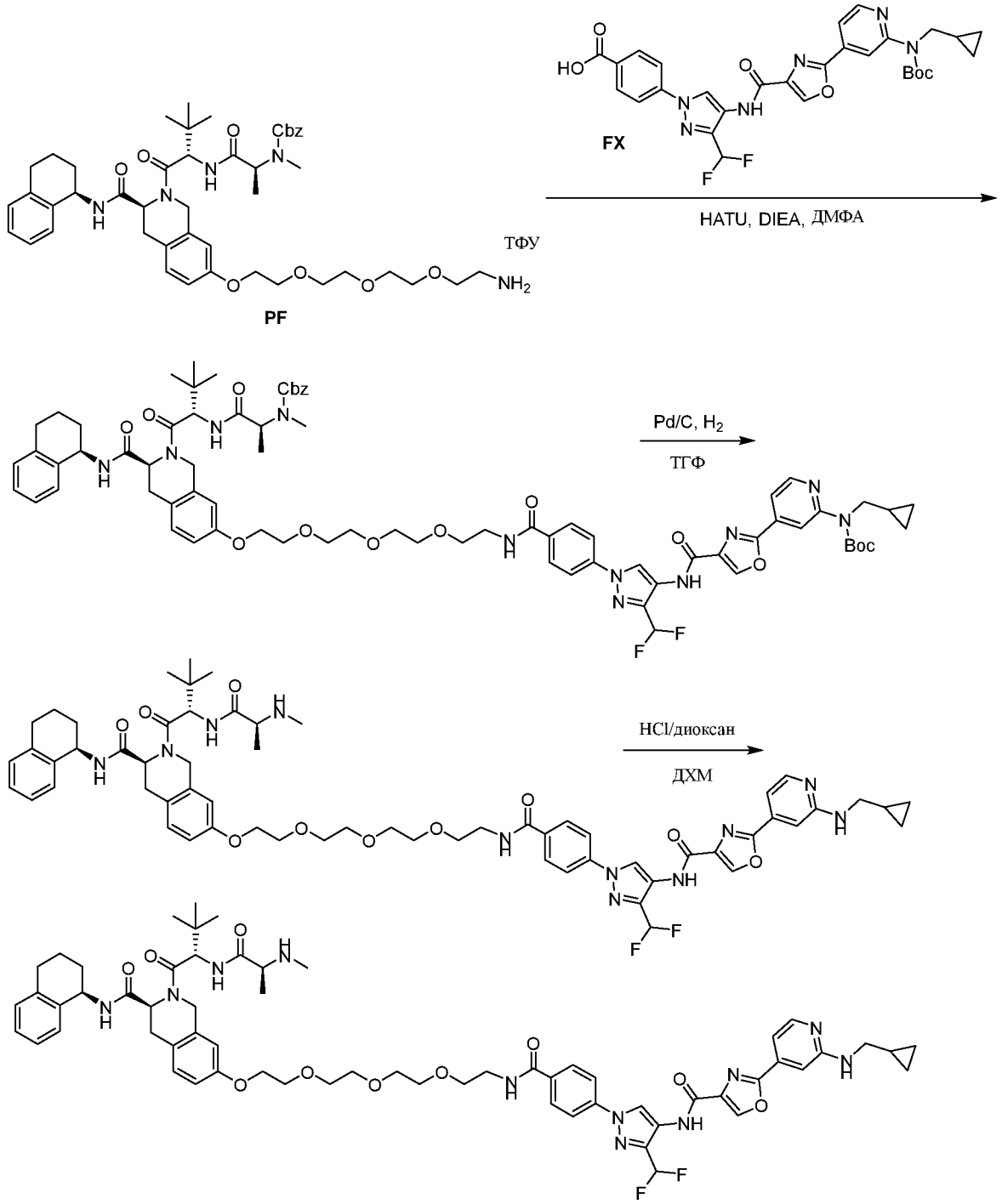
в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (32,0 мг, неочищенногое, количественный выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1360,6 $(M+H)^+$.

[005503] Стадия 3-2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005504] К смеси трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (32,0 мг, 23,5 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%: 16%-46%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8 мг, 6,17 мкмоль, 26% выход) в виде твердого вещества зеленого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1260,9 $(M+H)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,03 - 8,90 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 2H), 8,07 - 7,85 (m, 5H), 7,48 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 8H), 6,92 (s, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 5,01 - 4,82 (m, 2H), 4,80 - 4,61 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 18H), 3,19 - 3,17 (m, 4H), 3,00 - 2,97(m, 4H), 2,69 - 2,68(m, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 3H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,51 (m, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 10H), 0,94 (s, 2H), 0,47 - 0,45 (m, 2H), 0,23 - 0,22 (m, 2H).

[005505] **Пример 516: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]-**

фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-521



[005506] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-

ил]окси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[005507] К раствору бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-1-[(3S)-7-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (50 мг, 52,9 мкмоль, ТФУ, промежуточное соединение PF) и 4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]бензойной кислоты (31,5 мг, 52,9 мкмоль, промежуточное соединение FX) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (34,2 мг, 264 мкмоль, 46,1 мкл) и HATU (24,1 мг, 63,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1,5 часа. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (1 мл) и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40 мг, 53% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1406,7 $(M+H)^+$.

[005508] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]-фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[005509] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]-фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (40,0 мг, 28,4 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10 масс. %), реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 40 минут в атмосфере H_2. После завершения смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (35 мг, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1272,8 $(M+H)^+$.

[005510] Стадия 3 -2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-

1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]-фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005511] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этилкарбамоил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (35,0 мг, 27,5 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 2 мл), реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (23,0 мг, 71% выход, FA) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,71 - 8,60 (m, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,45 - 7,17 (m, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 8H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 5,09 - 4,47 (m, 6H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 3,55 (s, 9H), 3,48 - 3,45 (m, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 4H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 10H), 0,93 (s, 3H), 0,47 - 0,42 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1172,8$(M+H)^+$.

[005512] **Таблица 23: Соединения, синтезированные согласно способу 16 с восстановительным аминированием различных аминов альдегидами на стадии 1**

Пример-№	**I-№**	**Стадия 1 Промежуточный амин**	**Стадия 1 Промежуточный альдегид**	**ЖХМС (ЭР+) m/z $(M+H)^+$**	**1НЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ**

517	**I-522**	UE	LS	915,4	11,08 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 22H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H)
518	**I-523**	WI	GF	865,4	11,10 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,45 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,34 - 3,29 (m, 4H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,68 - 1,49 (m, 8H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H)
519	**I-524**	LP	LS	984,3	10,83 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 5H), 7,21 (s, 2H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,26 - 4,24 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 14H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 1,93 - 1,89 (m, 1H), 0,89 (s, 9H)

520	**I-525**	VE	LS	922,4	11,10 (s, 1H), 10,75 - 10,60 (m, 1H), 8,97 - 8,83 (m, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 2H), 7,60 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 7,02 - 6,81 (m, 3H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 4,39 - 4,04 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,54 (m, 4H), 3,52 - 3,49 (m, 3H), 2,99 - 2,77 (m, 13H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 2H)
521	**I-526**	VH	GY	1027,5	11,06 - 10,07 (m, 1H), 10,16 - 9,95 (m, 1H), 9,01 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 - 7,97 (m, 3H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 6,95 (m, 2H), 6,92 - 6,81 (m, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 1H), 4,50 - 3,99 (m, 6H), 3,27 - 3,20 (m, 4H), 3,02 - 2,65 (m, 15H), 2,37 - 1,69 (m, 3H), 1,58 - 1,39 (m, 1H), 1,23 (s, 4H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H)
522[b]	**I-527**	HQ	VI	749,0	11,70 - 11,64 (m, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,80 - 7,68 (m, 3H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 9H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 3H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 2H)

523	**I-528**	HQ	VM	885,4	11,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,54 - 3,51 (m, 6H), 3,47 - 3,44 (m, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,70 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,68 - 2,56 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H)
524	**I-529**	VO	GF	910,5	10,99 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,59 (, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,09 - 6,04 (m, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,56 - 3,52 (m, 12H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,69 - 2,66(m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,27 - 1,11 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,21 (m, 2H)
525	**I-530**	RI	GF	823,1	11,07 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 -3,48 (m, 2H), 3,47 -3,44 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,94 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,74 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,12 -

					1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
526	**I-531**	RH	GF	823,4	11,09 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,40 - 3,38 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
527	**I-532**	RH	JC	951,4	11,07 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 3H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,55 - 3,44 (m, 7H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 4H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 2H)

528	**I-533**	RI	JC	851,1	11,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,15 (m, 3H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,36 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,49 - 3,46 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H)
529	**I-534**	LG	JC	865,4	11,07 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,14 (m, 3H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 6H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 2H)
530	**I-535**	LF	JC	865,4	11,08 (s, 1H), 10,10 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,09 - 7,91 (m, 3H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,48 - 7,17 (m, 3H), 7,02 - 6,91 (m, 2H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 5,39-5,35 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,56 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 3,50 - 3,44 (m, 4H), 3,13 - 2,79 (m, 5H), 2,70 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,62 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 2H)

531[c]	**I-536**	OS	GF	934,5	11,08 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,43 - 7,14 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,10 - 6,93 (m, 4H), 6,88 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,35 - 5,33 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,81 - 3,79 (m, 11H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 2,93 - 2,91 (m, 4H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,59 - 2,58 (m, 2H), 2,59 - 2,57 (m, 1H), 2,39 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,26 (m, 2H), 2,01 - 1,98 (m, 1H), 1,79 1,76 (m, 2H), 1,9 - 1,06 (m, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 2H), 0,50 - 0,40 (m, 1H), 0,24 - 0,21 (m, 2H)
532[c]	**I-537**	OV	GF	934,5	11,10 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 - 7,18 (m, 3H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,43 - 5,30 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 2H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,76 - 3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 4H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 4H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 3H), 1,20 - 1,07 (m, 1H), 0,60 - 0,50 (m, 2H), 0,35 - 0,27 (m, 2H)
533	**I-538**	PA	OX	829,3	11,22 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,88 - 8,78 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 5H), 5,34 (d, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 5H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 7H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,78 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 1H), 0,52 - 0,40 (m, 2H), 0,29 - 0,17 (m, 2H)

534	**I-539**	VR	VZ	885,5	11,09 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 54,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 6H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 6H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
535[b]	**I-540**	PD	PB	865,3	10,85 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,05 (t, *J* = 54 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 2H), 6,80 - 6,74 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 4H), 2,36 - 2,31 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,40 - 1,21 (m, 4H), 1,18 - 1,07 (m, 4H), 1,02 - 0,84 (m, 1H), 0,79 (s, 3H), 0,25 - 0,19 (m, 2H), 0,02 - 0,04 (m, 2H)
536	**I-541**	HQ	WJ	860,4	11,10 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,26 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 5,37 - 5,34 (m, 1 H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,46 - 3,42 (m, 8H), 2,91 - 2,89 (m, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 4H), 1,99 - 1,98 (m, 1H), 1,79 (m, 2H)

537	**I-542**	PH	PG	836,5	11,61 - 10,80 (m, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 5H), 5,42 - 5,30 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,85 - 3,83 (m, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,68 - 2,64 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 4H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,17 - 0,97 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,28 - 0,19 (m, 2H)
538	**I-543**	WH	GF	852,3	11,09 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,59 - 3,57 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H)
539	**I-544**	SV	GY	902,5	11,02 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 5,47 - 5,38 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,61 - 3,58 (m, 2H), 3,58 - 3,56 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,99 - 2,91 (m, 4H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H)

540	**I-545**	PL	GF	852,4	11,09 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 4H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,19 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
544	**I-549**	PZ	GF	824,2	11,15 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,38 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 5,28 (d, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 8H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,62 (d, *J* = 2,0, 3,6 Гц, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 5H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,09 (td, *J* = 5,2, 10,4 Гц, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,07 - 0,96 (m, 1H), 0,45 - 0,37 (m, 2H), 0,21 - 0,14 (m, 2H)
545	**I-550**	PA	GF	854,4	11,16 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,42 - 7,10 (m, 4H), 7,08 - 6,99 (m, 3H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 3,50 - 3,48 (m, 6H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 4H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,08 - 1,06 (m, 1H), 0,51 - 0,40 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H)

546	**I-551**	JG	GF	854,3	11,21 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 54 Гц 1H), 7,14 - 7,06 (m, 4H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 8H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 6H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,18(m, 2H)
547	**I-552**	QC	GF	839,4	11,08 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,42 - 7,14 (m, 2H), 7,12 - 6,98 (m, 6H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 3,99 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 3,47 - 3,45 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 4H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
548[d]	**I-553**	QE	GF	1224,5	10,22 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,75 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,71 - 7,53 (m, 3H), 7,50 - 7,19 (m, 5H), 5,39 (dd, *J* = 3,2, 7,6 Гц, 1H), 4,47 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 2H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 3,92 - 3,72 (m, 7H), 3,61 - 3,55 (m, 7H), 3,55 - 3,48 (m, 14H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,79 - 1,52 (m, 4H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,26 - 1,23 (m, 3H), 1,19 - 1,00 (m, 5H), 0,58 - 0,52 (m, 2H), 0,35 - 0,29 (m, 2H)

549[d]	**I-554**	QF	GF	1136,5	10,00 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,14 (m, 6H), 7,13 - 6,99 (m, 3H), 5,38 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,05 - 3,60 (m, 16H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 5H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 4H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,11 - 0,84 (m, 7H), 0,45 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 0,22 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H)
550[d]	**I-555**	QG	GF	1180,5	9,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,41 - 5,35 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 14H), 3,59 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,53 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,35 - 0,84 (m, 11H), 0,50 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)
551[d]	**I-556**	QH	GF	1114,6 $(M+Na)^+$	9,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,69 - 7,41 (m, 6H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,01 (m, 4H), 5,38 (dd, *J* = 2,4, 7,6 Гц, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 4,18 - 4,15 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 6H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,19 - 2,16 (m, 4H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 5H), 0,90 - 0,85

					(m, 1H), 0,47 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)
552	**I-557**	QN	GF	911,5	10,97 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,90 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 5,15 - 5,02 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,31 - 4,29 (m, 1H), 4,27 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 8H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
553	**I-558**	QP	GF	823,4	10,96 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 3H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,27 (m, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,38 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 2H)

554	**I-559**	OD	QV	969,4	10,99 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 4,31 - 4,11 (m, 4H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 3,31 - 3,30 (m, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 6H), 2,46 - 2,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09 - 1,93 (s, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 6H)
555	**I-560**	OD	QX	957,4	11,07 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,47 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 8H), 3,31 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 6H), 2,23 (s, 6H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,66 - 1,44 (m, 8H)
558	**I-563**	PL	GY	873,5	11,10 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 1,2, 5,6 Гц, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,37 - 5,30 (m, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 4H), 4,04 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 4H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 2H)

559	**I-564**	RG	GY	914,2	11,13 - 10,94 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 5,25 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,24 (dd, *J* = 6,8, 9,6 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,52 - 3,50 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,05 - 3,02 (m, 4H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,66 (m, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,56 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,01 - 1,94 (m, 1H)
562	**I-567**	PZ	GY	845,3	11,01 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 4H), 2,62 (d, *J* = 4,8 Гц, 5H), 2,36 - 2,31 (m, 2H), 2,15 (dd, *J* = 5,2, 10,4 Гц, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 2H)
563	**I-568**	PA	GY	875,4	11,18 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,25 (d, *J* = 12,4 Гц, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,52- 3,50 (m, 6H), 3,38 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 6H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 2H)

567	**I-572**	RJ	GY	899,4	11,09 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 4,8Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,53 -7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 3H), 3,59 - 3,55 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,95 - 2,77 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 7H), 2,27 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 3H)
568	**I-573**	RJ	GF	878,5	11,07 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (t, *J* = 54,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,35 - 5,29 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,55 - 3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,72 - 2,57 (m, 9H), 2,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 3H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
569	**I-574**	RK	GF	878,2	11,08 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 3H), 2,72 - 2,56 (m, 9H), 2,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,12 - 0,98 (m, 1H), 0,49 - 0,38 (m, 2H), 0,26 - 0,17 (m, 2H)

570	**I-575**	RM	GY	913,5	11,22 - 10,08 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 3H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,89-6,84 (d, 1H), 5,42 - 5,27 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,96 - 3,67 (m, 3H), 3,35 - 3,33 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 4H), 2,26 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,12 - 1,88 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 2H)
571	**I-576**	RO	GY	913,5	11,08 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,35 - 5,30 (m, 1 H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75 - 3,73 (m, 1H), 3,45 - 3,44 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 5H), 2,27 - 2,25 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 3 H), 1,59 (m, 2H)
573	**I-578**	RT	GY	900,5	11,08 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,77 - 2,53 (m, 8H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 6H)

574	**I-579**	QN	GY	932,4	11,00 (s, 1H), 11,00 - 10,87 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 3H), 7,68 (dd, *J* = 7,2, 11,2 Гц, 3H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 5H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,51 (dd, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 6H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,59 (d, *J* = 19,6 Гц, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H)
575	**I-580**	TP	GF	862,4	10,99 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 - 8,08 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,46 - 7,02 (m, 8H), 5,70 - 5,57 (m, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 4H), 3,23 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 3,19 - 3,15 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 1H), 2,68 - 2,64 (m, 2H), 2,59 - 2,56 (m, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,17 (m, 2H)
576	**I-581**	SF	GF	862,4	10,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,39 (m, 4H), 7,32 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,71 - 5,58 (m, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,52 - 3,50 (m, 4H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 4H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,25 - 0,21 (m, 2H)

577[b]	**I-582**	YY	PB	886,6	11,11 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,31 - 7,00 (m, 7H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 7H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,76 -1,65 (m, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 1H), 1,18 - 1,01 (m, 3H), 0,50 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,18(m, 2H)
578	**I-583**	SL	GF	933,6	11,09 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,42 - 7,14 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 10 Гц, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,45 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,28 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 4H), 2,96 - 2,83 (m, 3H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 4H), 2,44 - 2,41 (m, 6H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 4H), 1,09 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)
579	**I-584**	SM	GF	889,4	11,00 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 6H), 7,28 (t, *J* = 54,4 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 1H), 4,73 - 4,62 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,86 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,82 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,35 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 2H), 2,07 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,20 (m, 2H)

580	**I-585**	SO	GF	889,4	11,00 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 5H), 7,43 - 7,14 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5,72 - 5,59 (m, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 5H), 2,92 - 2,73 (m, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,09 - 2,02(m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,24 - 0,19 (m, 2H)
582	**I-587**	SQ	GF	878,4	11,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,14 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 5,36 (dd, *J* = 5,6, 12,0 Гц, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 3H), 3,77 - 3,74, 3,57 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 4H), 2,71 - 2,54 (m, 6H), 2,36 - 2,32 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 1H), 0,51 - 0,37 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
583	**I-588**	SR	GF	878,2	11,09 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,45 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 4H), 3,62 - 3,45 (m, 6H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,04 - 2,79 (m, 4H), 2,76 - 2,58 (m, 4H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 3H), 1,13 - 1,01 (m, 1H), 0,51 - 0,40 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H)

584	**I-589**	SS	GF	865,0	11,20 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 4H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,51 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 6H), 2,56 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 3H), 1,11 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)
585	**I-590**	ST	GF	865,4	δ 11,20 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,44 - 6,99 (m, 7H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 2H), 2,75 - 2,54 (m, 8H), 2,34 - 2,31 (m, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 3H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H)
586	**I-591**	TW	GF	906,5	11,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,36 - 5,30 (m, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 3H), 2,55 - 2,53 (m, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,13 (m, 3H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 1H), 0,50 - 0,42 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H)

587	**I-592**	TY	GF	906,2	11,09 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,47 - 7,14 (m, 3H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H),7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 5H), 2,43 - 2,39 (m, 2H), 2,25 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 3H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,09 - 1,03 (m, 1H), 0,51 - 0,38 (m, 2H), 0,27 - 0,17 (m, 2H)
588	**I-593**	SQ	GY	899,4	11,08 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 - 7,96 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 2,95 - 2,80 (m, 7H),2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m , 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m , 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,78 - 1,73 (m, 2H)
590	**I-595**	SU	GF	888,4	10,86 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 6,94 - 6,88 (m, 3H), 6,85 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 6,68 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 5,73 - 5,59 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 8H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 2,96 - 29,4 (m, 2H), 2,77 - 2,73 (m, 1H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 2,43 - 2,40 (m,

					1H), 1,84 - 1,82 (m, 1H), 0,26 - 0,20 (m, 2H), 0,10 - 0,02 (m, 2H)
591	**I-596**	SV	GF	881,5	9,97 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 2H), 7,13 - 7,42 (t, *J* =5,2 Гц, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,89 - 6,97 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,41 - 5,38 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,51 - 3,53 (m, 6H), 3,45 - 3,40 (m, 4H), 3,17 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,73 - 2,80 (m, 2H), 2,69 - 2,71 (m, 2H), 2,66 - 2,68 (m, 2H), 1,95 - 2,02 (m, 1H), 1,77 - 1,84 (m, 2H), 1,03 - 1,10 (m, 1H), 0,42 - 0,47 (m, 2H), 0,19 - 0,23 (m, 2H)
592	**I-597**	2-(2-метокси-этокси)-этан-амин (№ CAS 31576-51-9)	GF	603,3	11,01 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 2H), 3,49 - 3,47 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H)

593	**I-598**	RR	GF	892,5	11,09 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 7H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H)
594	**I-599**	SZ	GF	892,2	11,08 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,8 Гц, 2H), 7,12 (t , *J* = 14,8 Гц, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,35 - 5,30 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Гц, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 2,76 - 2,68 (m , 1H), 2,69 - 2,66 (m , 1H), 2,63 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 2,40 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,68 (t, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,25 - 0,19 (m, 2H)

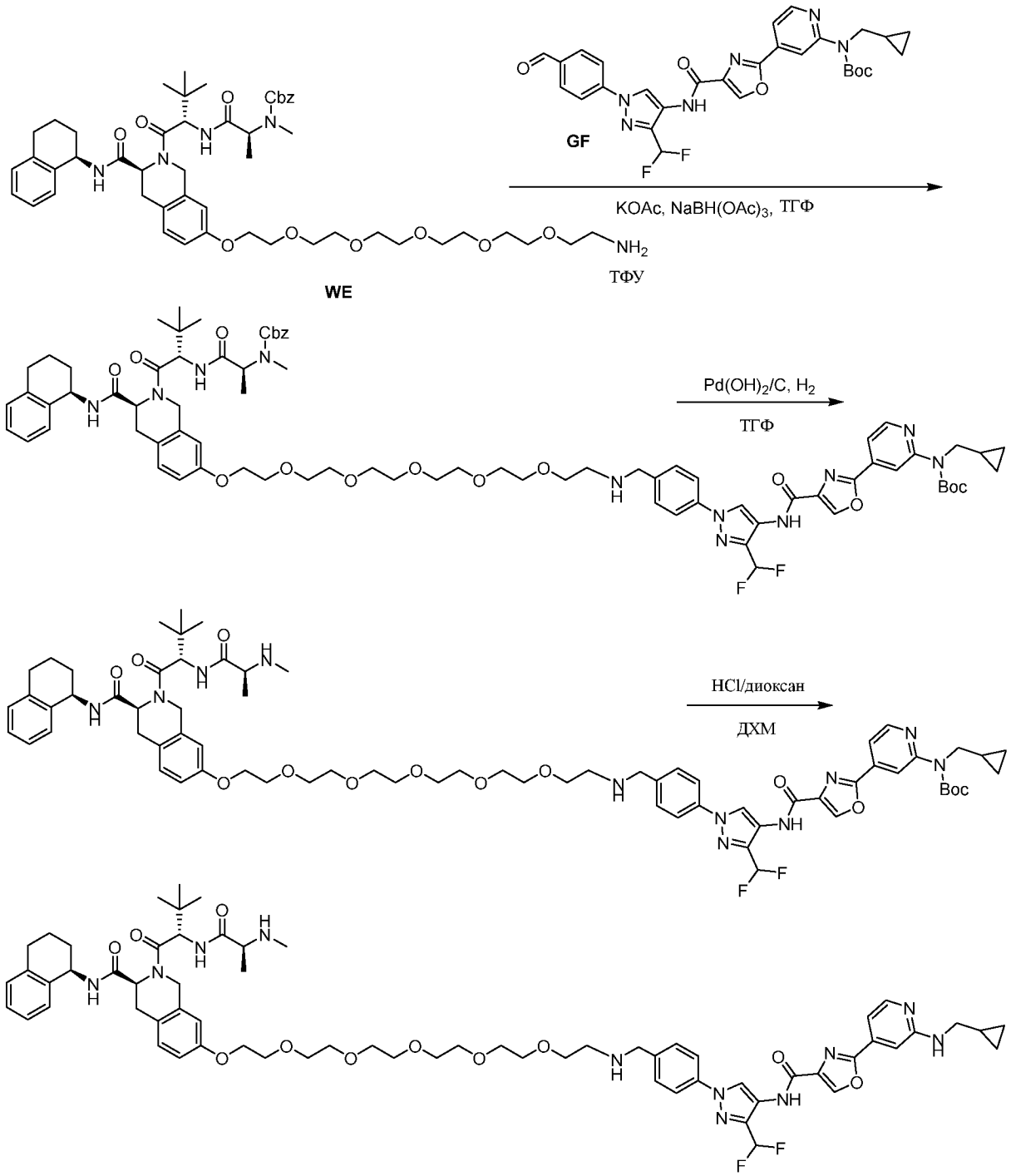
609	**I-614**	RK	JC	906,5	11,09 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,44 - 7,17 (m, 3H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 4H), 3,94 - 3,77 (m, 2H), 3,68 - 3,9 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,06 - 3,04 (m, 2H), 3,00 - 2,78 (m, 5H), 2,74 - 2,55 (m, 6H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H)
612	**I-617**	RK	TA	866,5	11,07 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,43 - 7,10 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,35 - 5,26 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 7H), 3,48 - 3,46 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,94 - 2,89 (m, 4H), 2,88 - 2,79 (m, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 4H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 3H)

[a]Для способа 16, когда амин представляет собой соль HCl, ТЭА добавляли к соли свободного основания, с последующим добавлением HOAc для доведения pH до значения 3-4. KOAc также может быть использован вместо комбинации ТЭА/HOAc. Для снятия защиты на стадии 2 могут быть использованы другие стандартные условия снятия защиты, в том числе часто с использованием ТФУ. Стадии 1-2 проводили в интервале 0,5-48 часов. [b]На стадии 2 снятие защиты не требовалось. [c]На стадии 1 промежуточные соединения OS нагревали при 80 °C в течение 1 часа с использованием HOAc и 4A MS, затем добавляли NaBH3CN и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. [d]На стадии 2 снятие защиты проводили с использованием HBr/HOAc в ТГФ при комнатной температуре в течение 96-160 часов. Для примера 617 реакцию I-622 проводили в ДХМ с использованием HBr/HOAC в течение 12 часов. [e]На стадии 2 снятие защиты проводили с использованием $ZnBr_2$ в ДХМ при комнатной температуре.

[005513] **Дополнительные примеры с использованием способов синтеза,**

аналогичных способу 16:

Пример 675: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]-фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-680



[005514] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-этиламино]метил]фенил]-3-

(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[005515] К раствору бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-1-[(3S)-7-[2-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (100 мг, 96,9 мкмоль, ТФУ, промежуточное соединение WE) и трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (56,1 мг, 96,9 мкмоль; промежуточное соединение GF) в ТГФ (4 мл) добавляли KOAc (19,0 мг, 194 мкмоль) и $NaBH(OAc)_3$ (41,1 мг, 194 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 17 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90,0 мг, 63% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1481,7 $(M+H)^+$.

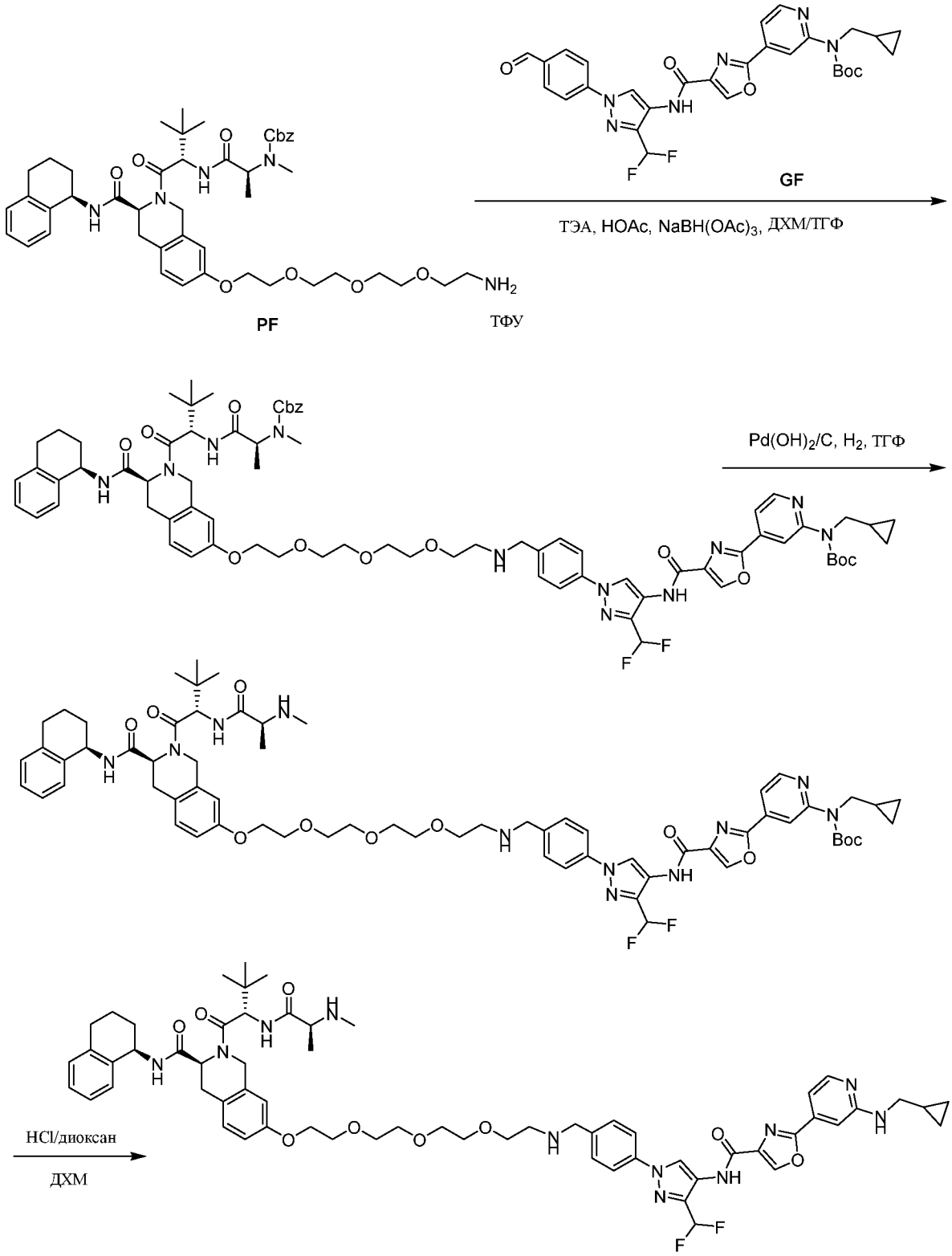
[005516] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]-этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

[005517] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-этиламино]метил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметилкарбамата (40 мг, 27,0 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,1 г, 20 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (35,0 мг, 96% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1346,8 $(M+H)^+$.

[005518] Стадия 3 - 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005519] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (30,0 мг, 22,3 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 12%-39%, 9 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,00 мг, 14% выход, FA) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 2H), 8,03 - 7,89 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (t, J = 54,8 Гц 1H), 7,12 - 7,01 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 1H), 5,19 - 4,86 (m, 2H), 4,78 - 4,62 (m, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 21H), 3,18 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 4H), 2,21 - 2,12 (m, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,49 (m, 2H), 1,10 (d, J =6,8Гц, 3H), 1,07 - 1,05 (m, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 9H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,27 - 0,18 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1246,8 $(M+H)^+$.

[005520] **Пример 676: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-681**



[005521] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-

[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамат

[005522] К раствору бензил-N-[(1S)-2-[[(1S)-1-[(3S)-7-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (150 мг, 158 мкмоль, ТФУ, промежуточное соединение PF) и трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-(4-формилфенил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (91,9 мг, 158 мкмоль, промежуточное соединение GF) в ТГФ (30 мл) добавляли ТЭА (16,0 мг, 158 мкмоль, 22,1 мкл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 30 минут, затем к смеси добавляли HOAc (25,6 мг, 426 мкмоль, 24,3 мкл) и $NaBH(OAc)_3$ (67,3 мг, 317 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь гасили с использованием H_2O (0,5 мл) и затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (90 мг, 40% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 1392,3 $(M+H)^+$.

[005523] Стадия 2 - Трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамат

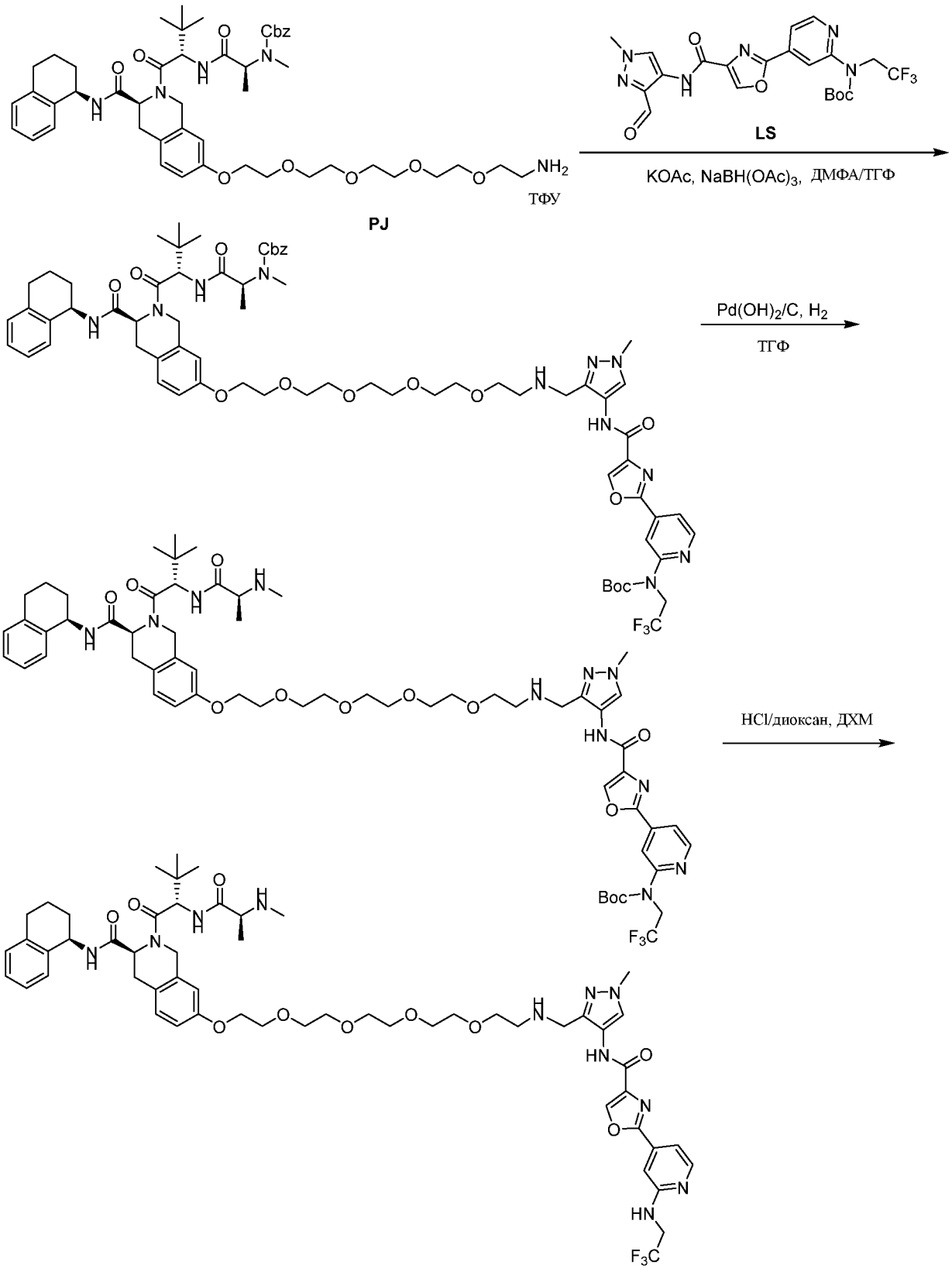
[005524] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[1-[4-[[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]-3-(дифторметил)пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(циклопропилметил)карбамата (70,0 мг, 50,2 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (50 мг, 3,59 мкмоль, 10 масс. %), и реакционную

смесь перемешивали при 25 °C в течение 40 мин в атмосфере газообразного H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%: 32%-50%, 6 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (20 мг, 31% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1258,8 $(M+H)^+$.

[005525] Стадия 3 -2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005526] К раствору трет-бутил-N-(циклопропилметил)-N-[4-[4-[[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]карбамата (20 мг, 15,8 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%: 12%-42%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,57 мг, 8,0% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 8,02 - 7,87 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (t, J = 54,8 Гц, 1H), 7,11 - 6,92 (m, 8H), 6,90 - 6,73 (m, 2H), 4,96 - 4,82 (m, 2H), 4,74 - 4,58 (m, 2H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 - 3,69 (m, 4H), 3,67 - 3,61 (m, 9H), 3,16 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 3H), 2,70 - 2,65 (m, 4H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 2,13 (s, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,52 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 3H), 1,04 - 0,89 (m, 9H), 0,47 - 0,41 (m, 2H), 0,24 - 0,18 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1158,7$(M+H)^+$.

[005527] **Пример 677: N-[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]-1-метилпиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-682**


Cbz
NH2
ТФУ
PJ
LS
KOAc, NaBH(OAc)3, ДМФА/ТГФ
Pd(OH)2/C, H2
ТГФ
HCl/диоксан, ДХМ
Boc
CF3
F3C

[005528] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005529] К раствору бензил-N-[(1*S*)-2-[[(1*S*)-1-[(3*S*)-7-[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-3-[[(1*R*)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-1-метил-2-оксо-этил]-N-метилкарбамата (55,0 мг, 55,7 мкмоль, ТФУ, промежуточное соединение PJ) и трет-бутил-N-[4-[4-[(3-формил-1-метилпиразол-4-ил)карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (27,5 мг, 55,7 мкмоль, промежуточное соединение LS) в смешанном растворителе ДМФА (1 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли KOAc (10,9 мг, 111 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. $NaBH(OAc)_3$ (23,6 мг, 111 мкмоль) затем к смеси добавляли и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (35,0 мг, 46% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1352,7 $(M+H)^+$.

[005530] Стадия 2 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005531] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-2-[[(2S)-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (30,0 мг, 22,2 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,05 г, 20 масс. %). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия 0,1% FA), в результате

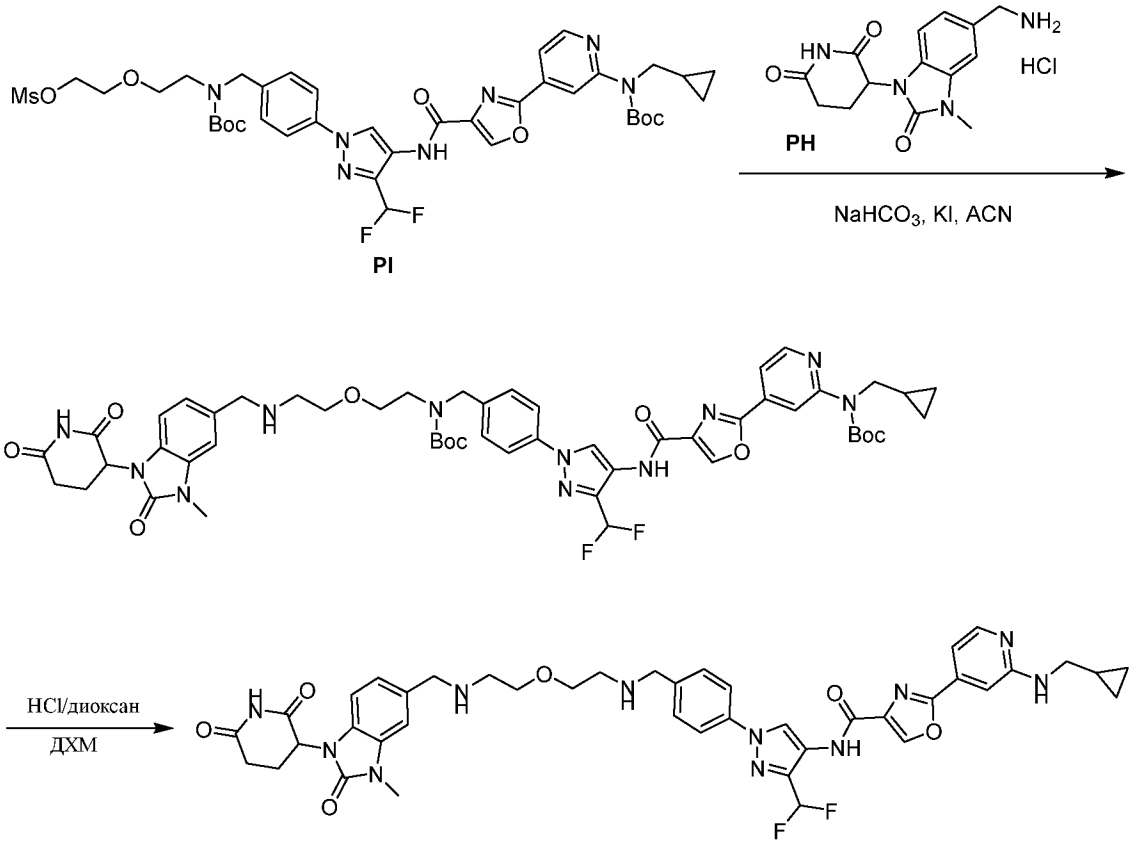
чего получали указанное в заголовке соединение (15,0 мг, 56% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1218,8 (M+H)$^+$.

[005532] Стадия 3 - N-[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(3S)-2-[(2S)-3,3-диметил-2-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1R)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]-1-метилпиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

[005533] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(3*S*)-2-[(2*S*)-3,3-диметил-2-[[(2*S*)-2-(метиламино)пропаноил]амино]бутаноил]-3-[[(1*R*)-тетралин-1-ил]карбамоил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]окси]этокси]этокси]этокси]этокси]этиламино]метил]-1-метилпиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (14,0 мг, 11,5 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 17%-41%, 8 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,00 мг, 15% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 - 7,16 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 2H), 5,23 - 4,92 (m, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 2H), 4,71 - 4,60 (m, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 3H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,79 - 3,56 (m, 16H), 3,00 - 2,93 (m, 3H), 2,75 - 2,71 (m, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 6H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,57 -1,49 (m, 1H), 1,13 - 1,07 (m, 3H), 1,07 - 1,04 (m, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 9H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 1118,7 (M+H)$^+$.

[005534] **Дополнительные примеры:**

[005535] **Пример 679: 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-684**



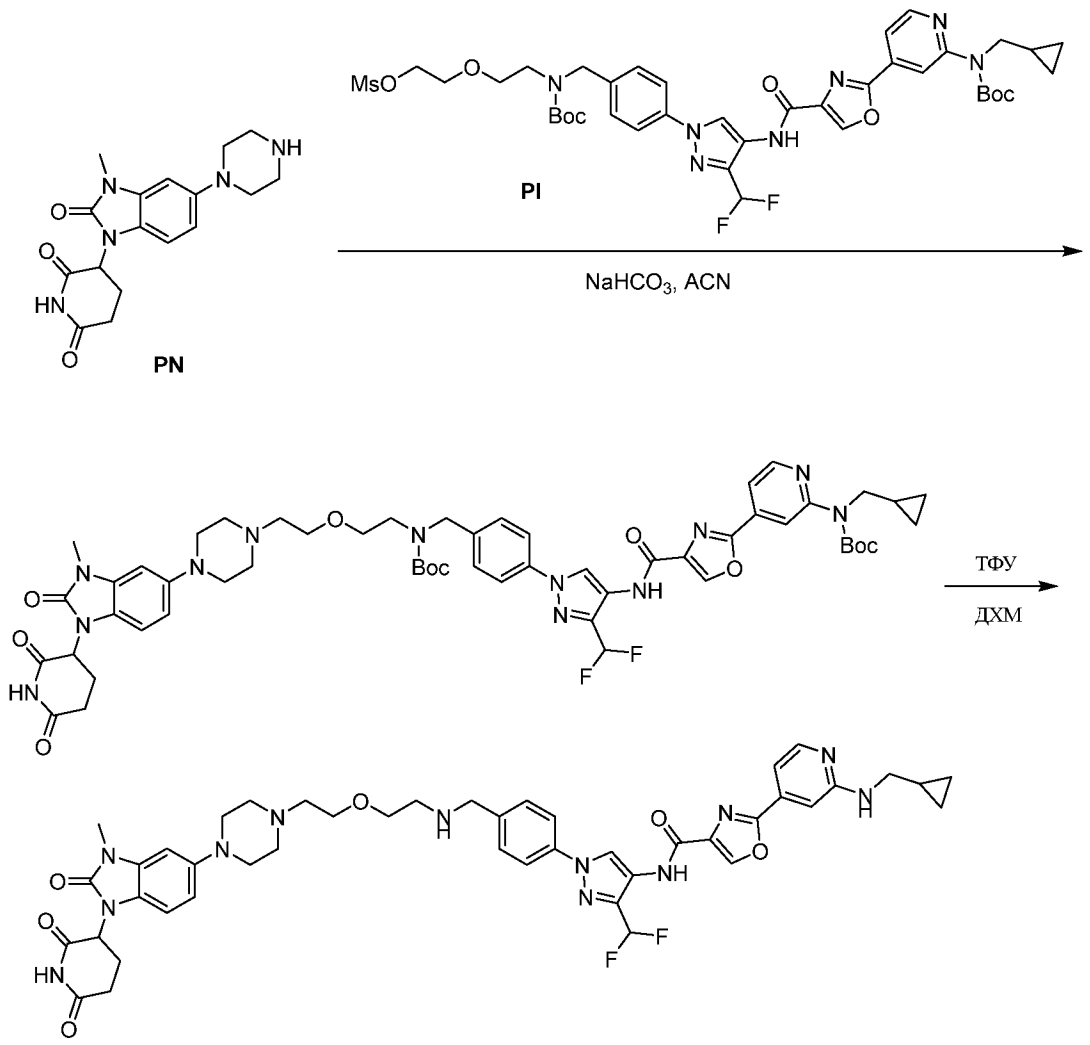
[005536] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-[2-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]этокси]этил]карбамат

[005537] К раствору 2-[2-[трет-бутоксикарбонил-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]амино]этокси]этилметансульфоната (200 мг, 236 мкмоль, промежуточное соединение PI) и 3-[5-(аминометил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (160 мг, 492 мкмоль, HCl, промежуточное соединение PH) в ACN (10 мл) добавляли KI (39,2 мг, 236 мкмоль) и $NaHCO_3$ (59,5 мг, 709 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 48 часов. После завершения реакционную смесь разбавляли ACN (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (FA, 0,1%), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (60,0 мг, 24% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 1038,6 $(M+H)^+$.

[005538] Стадия 2 - 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005539] К раствору трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-[2-[2-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]метиламино]этокси]этил]карбамата (50,0 мг, 48,1 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; B%: 9%-29%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (6,50 мг, 14% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 9,37 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,78 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,12 (m, 4H), 5,47 - 5,32 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,30 - 3,23 (m, 6H), 3,16 - 3,06 (m, 4H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,18 - 1,07 (s, 1H), 0,62 - 0,48 (m, 2H), 0,36 - 0,25 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 838,4 $(M+H)^+$.

[005540] **Пример 680: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этиламино]метил]фенилпиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-685**



[005541] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-[2-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамат

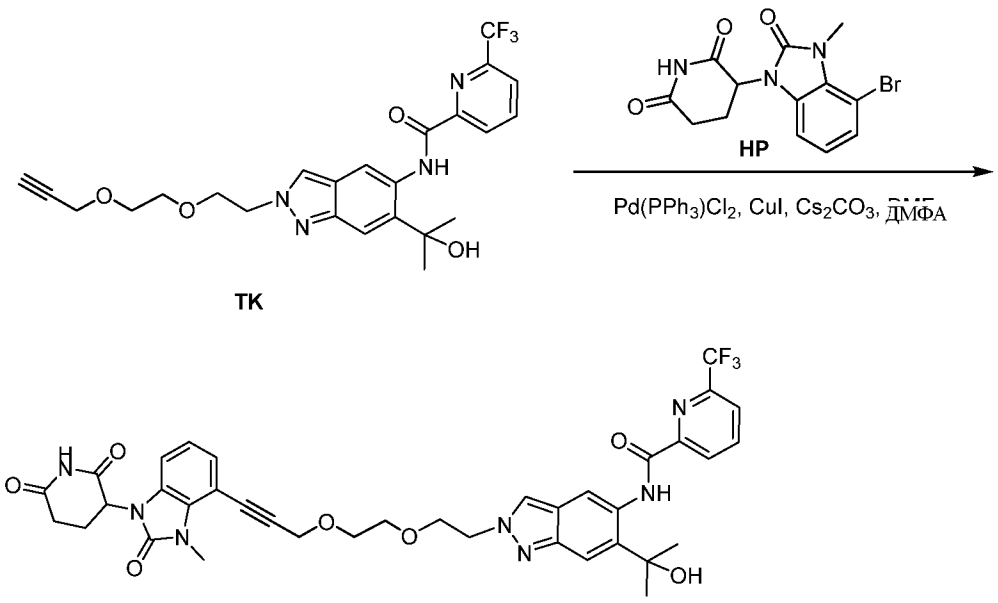
[005542] К раствору 3-(3-метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (50,0 мг, 146 мкмоль, промежуточное соединение PN), 2-[2-[трет-бутоксикарбонил-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]амино]этокси]этилметансульфоната (148 мг, 175 мкмоль, промежуточное соединение PI) в CH_3CN (8 мл) добавляли $NaHCO_3$ (36,7 мг, 437 мкмоль) и затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь

концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (30,0 мг, 15% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 1093,6 $(M+H)^+$.

[005543] Стадия 2 - 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[2-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этиламино]метил]фенилпиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид

[005544] К раствору трет-бутил-N-[[4-[4-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]-4-пиридил]оксазол-4-карбонил]амино]-3-(дифторметил)пиразол-1-ил]фенил]метил]-N-[2-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этокси]этил]карбамата (20,0 мг, 18,3 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. Затем смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%FA)-ACN]; B%: 1%-31%,10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение(13,6 мг, 83% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,96 - 11,11 (m, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,23 - 8,34 (m, 3H), 8,04 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,65 - 7,77 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J =1,6 Гц, 1 H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,20 Гц, 1H), 5,26 (dd, J = 13,2 Гц, 1H), 4,23 - 4,30 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,67 - 2,69 (m, 2H), 2,61 - 2,65 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,96 - 2,01 (m, 1H), ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 893,5 $(M+H)^+$.

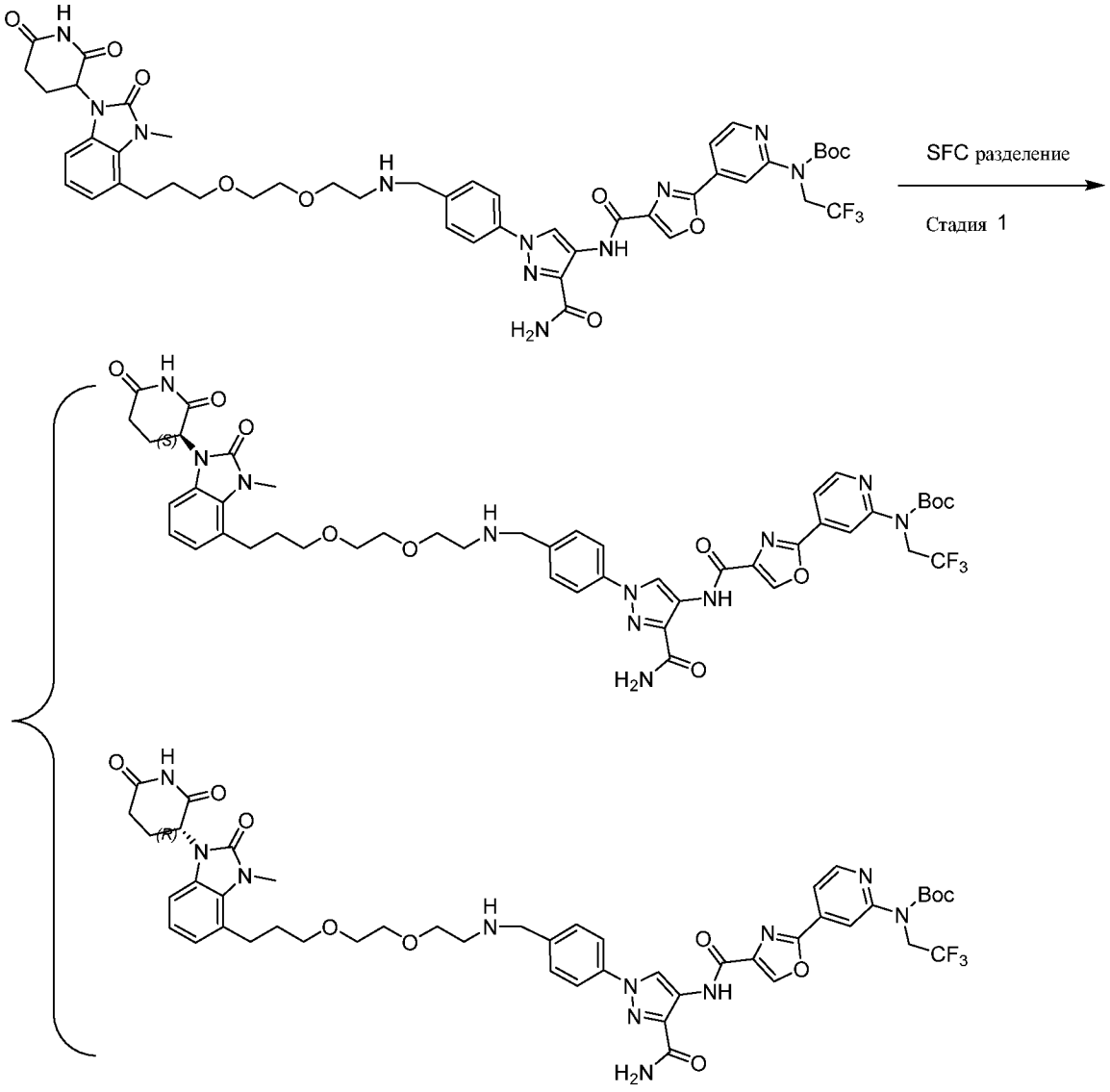
[005545] **Пример 683: N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инокси]этокси]этил]-6-(1-гидрокси-1-метил-этил)индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид, I-688**

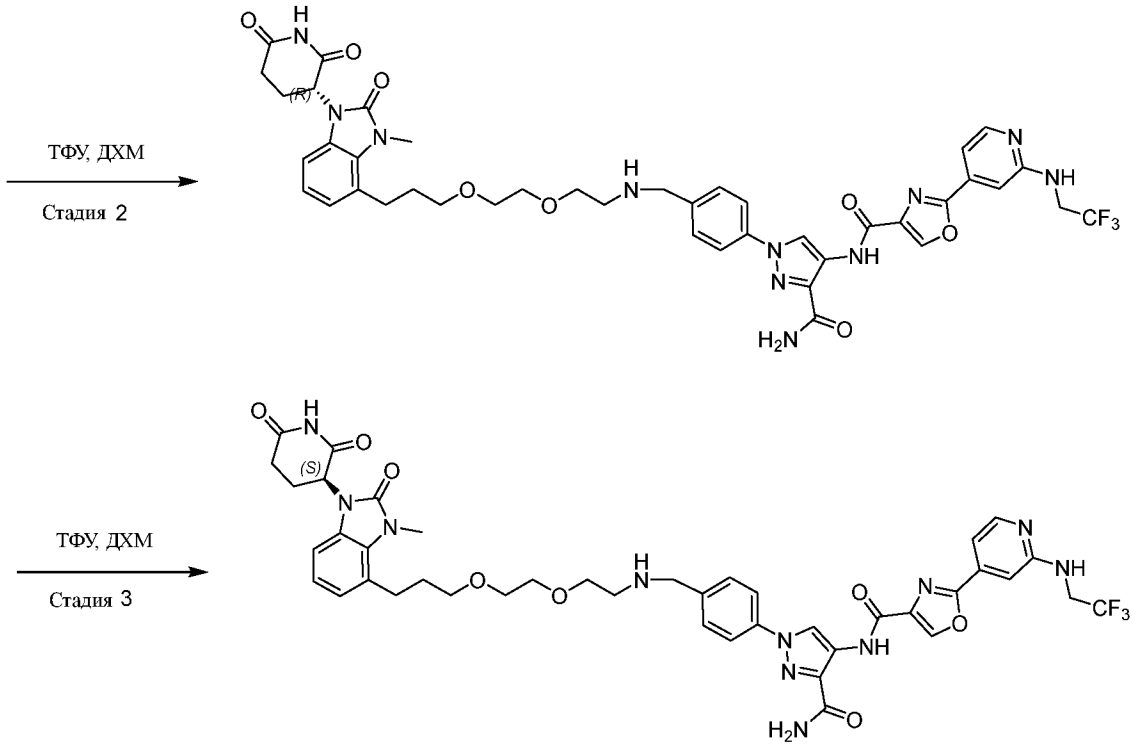


[005546] Смесь N-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (300 мг, 611 мкмоль, промежуточное соединение TK), 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (130 мг, 384 мкмоль, промежуточное соединение HP), CuI (15,0 мг, 78,7 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (54,0 мг, 76,9 мкмоль), Cs_2CO_3 (630 мг, 1,93 ммоль) и 4Å молекулярных сит (100 мг) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакционную смесь охлаждали до 20 °C и затем фильтровали. Остаток на фильтре промывали с использованием ЭА (10 мл) и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (74,2 мг, 25% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,41 - 5,36 (m, 1H), 4,57 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 7H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,61 (s, 6H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 748,1 $(M+H)^+$.

[005547] **Примеры 684 и 685: N-[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1R)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-**

ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-686 и N-[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1S)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид, I-690





[005548] Стадия 1 - Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1S)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат и Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1R)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

[005549] Трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (190 мг, 192 мкмоль, пример 324, I-329) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм,10 мкм); подвижная фаза: [0,1% DEA,IPA]; B%: 70%-70%,5,7 мин; 100 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1S)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (95 мг, 50% выход) в виде твердого вещества

белого цвета и трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1R)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат (95 мг, 50% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 988,5 $(M+H)^+$ для обоих изомеров.

[005550] Стадия 2 - N-[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1R)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

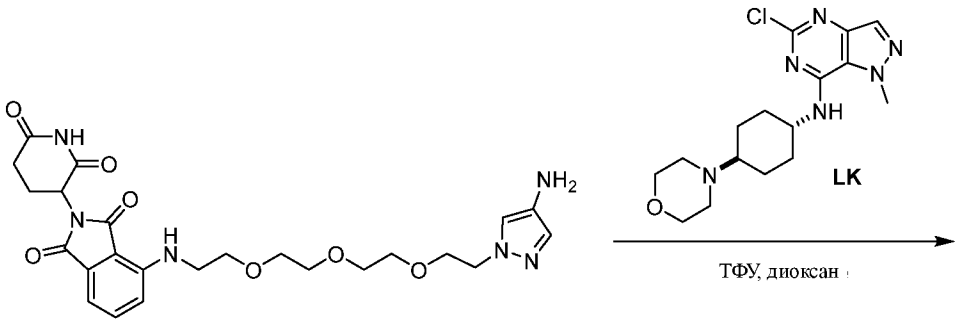
[005551] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1R)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (75,0 мг, 75,9 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1,15 г, 10,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 16%-43%, 9 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (36,6 мг, 52% выход, ЭИ 81%, соль FA) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 11H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,72 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 888,2 $(M+H)^+$.

[005552] Стадия 3 - N-[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1S)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]-2-[2-(2,2,2-трифторэтиламино)-4-пиридил]оксазол-4-карбоксамид

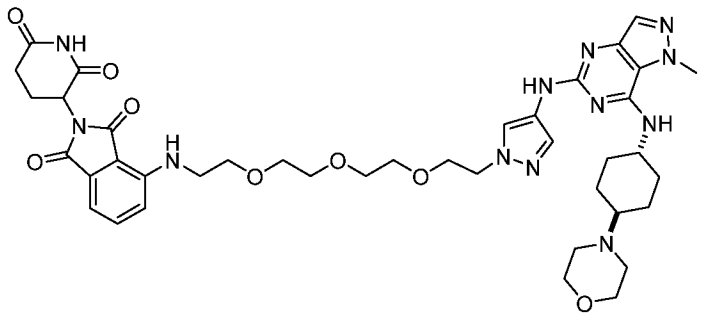
[005553] К раствору трет-бутил-N-[4-[4-[[3-карбамоил-1-[4-[[2-[2-[3-[(1S)-1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]карбамоил]оксазол-2-ил]-2-пиридил]-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (75,0 мг, 75,9 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли

ТФУ (1,15 г, 10,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% FA)-ACN]; B%: 16%-46%, 10 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (38,0 мг, 51% выход, значение ЭИ = 85%, соль FA) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 11H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,72 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 888,2 $(M+H)^+$.

[005554] **Пример 686: 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[2-[4-[[1-метил-7-[(4-морфолиноциклогексил)амино]пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион, I-691**



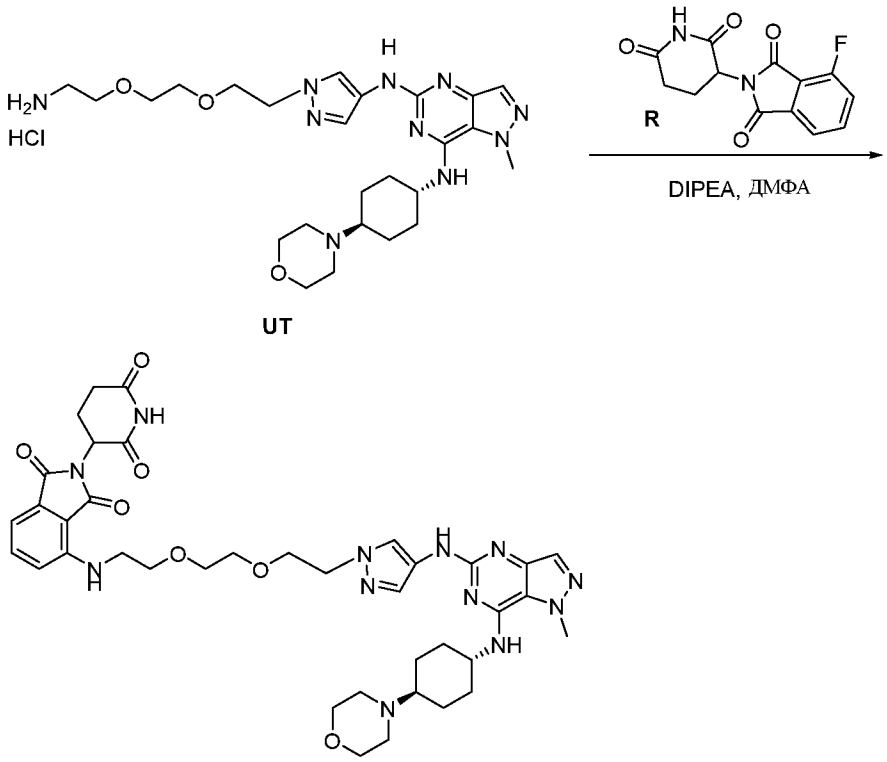
UK



[005555] К раствору 5-хлор-1-метил-N-(4-морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-

d]пиримидин-7-амина (100 мг, 285 мкмоль, промежуточное соединение LK), 4-[2-[2-[2-[2-(4-аминопиразол-1-ил)этокси]этокси]этокси]этиламино]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (220 мг, 427 мкмоль, промежуточное соединение UK) в диоксане (6 мл) добавляли ТФУ (650 мг, 5,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 7%-28%, 7 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (26,0 мг, 11% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,56 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,72 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 4H), 3,57 - 3,49 (m, 12H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 4H), 2,57 -2,53 (m, 2H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 2,10 - 2,06 (m, 2H), 2,03 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР$^+$) *m/z* 829,5 $(M+H)^+$.

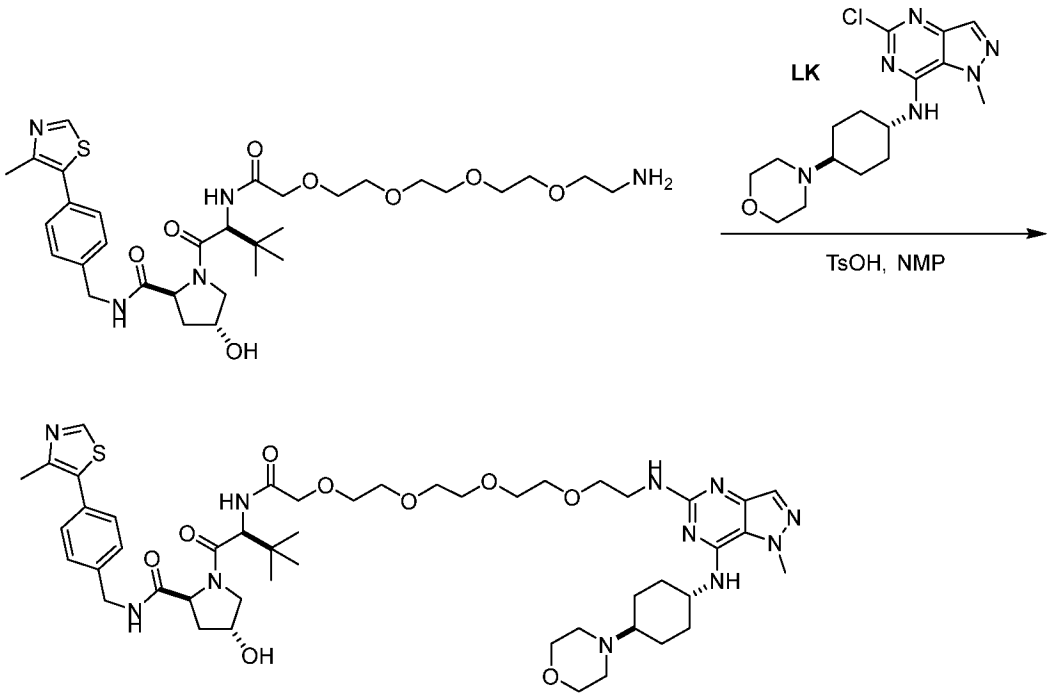
[005556] Пример 687: 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-[2-[2-[2-[4-[[1-метил-7-[(4-морфолиноциклогексил)амино]пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]пиразол-1-ил]этокси]этокси]этиламино]изоиндолин-1,3-дион, I-692



[005557] К раствору N5-[1-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]пиразол-4-ил]-1-метил-N7-(4-морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-диамина (60,0 мг, 106 мкмоль, HCl, промежуточное соединение UT) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (29,3 мг, 106 мкмоль, промежуточное соединение R) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (68,6 мг, 530 мкмоль, 92,4 мкл). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 9%-30%, 7 мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (13,2 мг, 15% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,55 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,17 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,74 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 14H), 2,94 - 2,78 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,13 - 1,82 (m, 6H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 785,4 (M+H)$^+$.

[005558] **Пример 688: (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-диметил-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[[1-метил-7-[(4-**

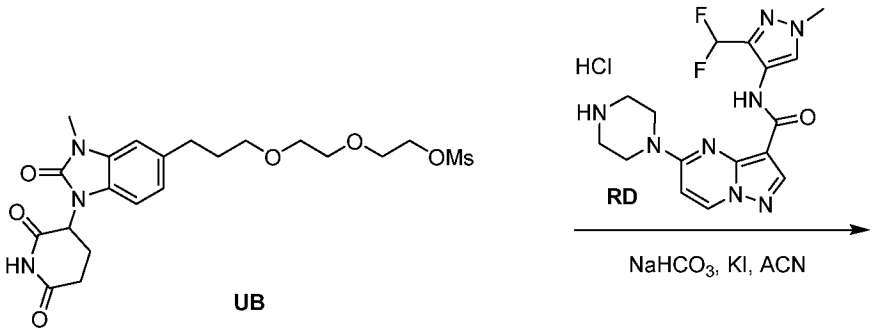
морфолиноциклогексил)амино]пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил]амино]этокси]этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]бутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид, I-693

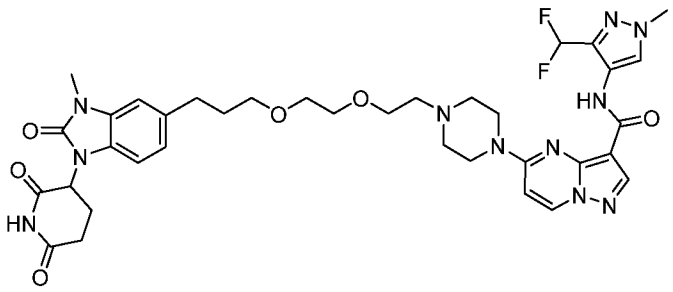


[005559] К раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (30,0 мг, 45,1 мкмоль, промежуточное соединение ME), 5-хлор-1-метил-N-(4-морфолиноциклогексил)пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амина (14,4 мг, 41,0 мкмоль, промежуточное соединение LK) в NMP (2,00 мл) добавляли TsOH (707 мкг, 4,11 мкмоль). Смесь перемешивали при 150 °C в течение 6 часов при воздействии микроволновым излучением. После завершения смесь концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%- 58%, мин). Остаток was повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 30%-54%, мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2,39 мг, 5% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,59 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 6,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,96 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 6H), 3,56 - 3,48 (m, 14H), 2,49 - 2,45 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 3H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 978,7(M+H)$^+$.

[005560] **Пример 689: N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]-5-[4-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид, I-694**

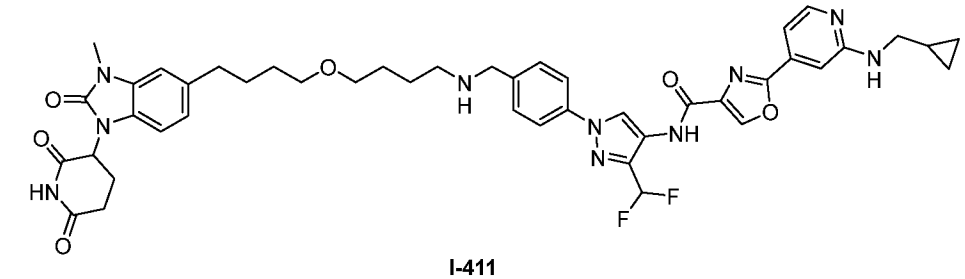




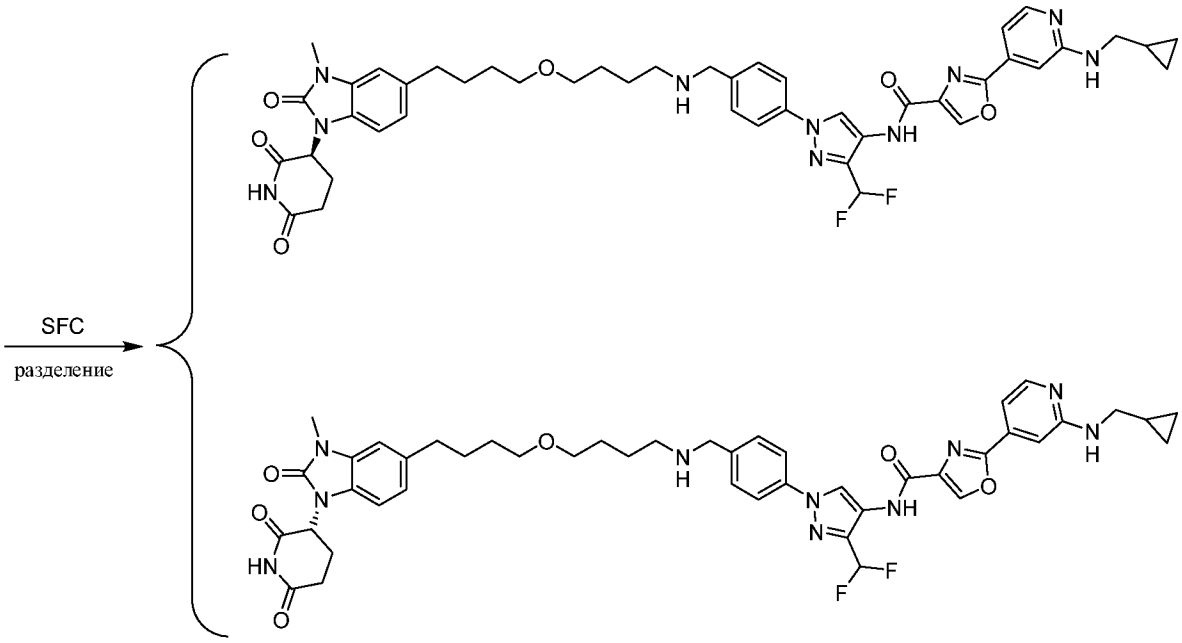
[005561] К смеси 2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этилметансульфоната (70 мг, 144 мкмоль, промежуточное соединение UB) и N-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-ил]-5-пиперазин-1-ил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (59,7 мг, 144 мкмоль, HCl, промежуточное соединение RD) в ACN (3 мл) добавляли $NaHCO_3$ (36,4 мг, 434 мкмоль) и KI (2,40 мг, 14,4 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили водой (15 мл), и затем подвергали экстракции с использованием ЭА (4 X 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток. Указанный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (8,68 мг, 10,7 мкмоль, 7% выход, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,22 - 6,91 (m, 3H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 5,32 (dd, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 - 3,70 (m, 4H), 3,58 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,53 (m, 10H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 764,1 $(M+H)^+$.

[005562] **Примеры 694 и 695: 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-699 и 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид, I-700**



I-411



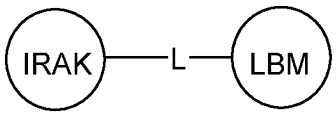
[005563] 2-[2-(Циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид (50,0 мг, 54,9 мкмоль, соль FA, пример 406, I-411) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 70%-70%, 13,7 мин; 160 мин), в результате чего получали 2 энантиомера. Затем два этих энантиомера очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 11%-41%), в результате чего получали, соответственно, 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид (3,40 мг, 12% выход, значение ЭИ = 91 %) в виде твердого вещества белого цвета и 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-[(3R)-2,6-

диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамид (3,80 мг, 14% выход, значение ЭИ = 77 %) в виде твердого вещества белого цвета. Абсолютная конфигурация энантиомеров была назначена произвольно. Характеристики 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,42 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 3H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 5,33 (d, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,21 - 3,16 (m, 3H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 6H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 6H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 865,5(M+H)$^+$. Характеристики 2-[2-(циклопропилметиламино)-4-пиридил]-N-[3-(дифторметил)-1-[4-[[4-[4-[1-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]бутокси]бутиламино]метил]фенил]пиразол-4-ил]оксазол-4-карбоксамида: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,16 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 6H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 6H), 1,11 - 0,99 (m, 1H), 0,47 - 0,39 (m, 2H), 0,23 - 0,17 (m, 2H); ЖХ-МС (ИЭР$^+$) m/z 865,5(M+H)$^+$.

[005564] Несмотря на то, что авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых используются соединения и способы согласно настоящему изобретению. Следовательно, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые были представлены в качестве примеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

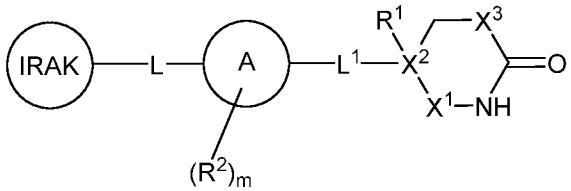
IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с одной или более из IRAK-1, -2, -3 или -4;

L представляет собой бивалентный фрагмент, который соединяет IRAK с LBM; и

LBM представляет собой связывающийся с лигазой фрагмент.

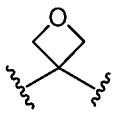
2. Соединение по п. 1, где LBM представляет собой связывающийся с цереблоном фрагмент, связывающийся с VHL фрагмент, связывающийся с лигазой E3 IAP фрагмент или связывающийся с лигазой E3 MDM2 фрагмент.

3. Соединение по п. 2, где LBM представляет собой связывающийся с цереблоном фрагмент, и указанное соединение имеет формулу **I-l′**:



I-l′

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где:

X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

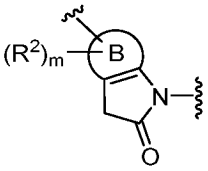
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

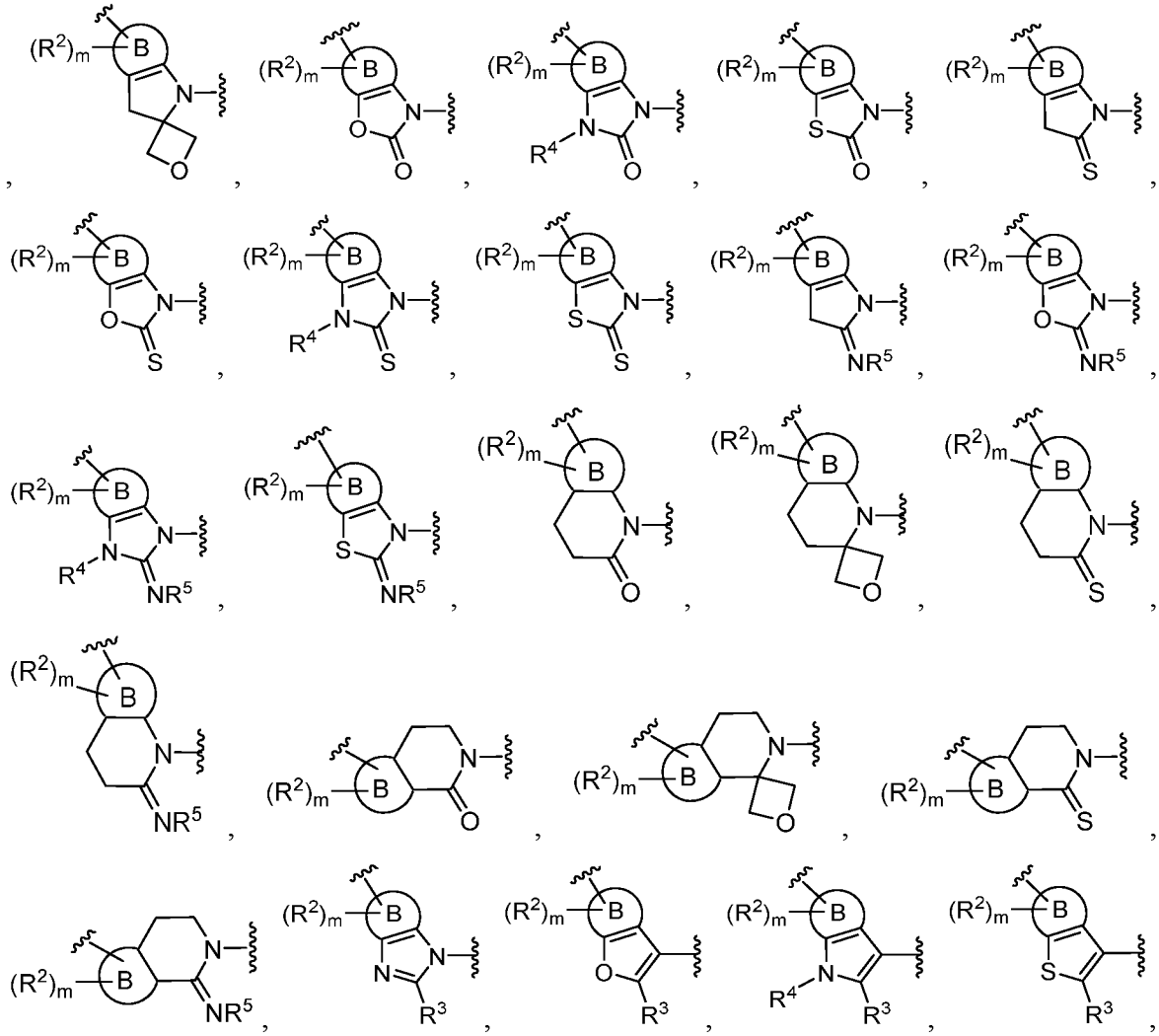
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR,

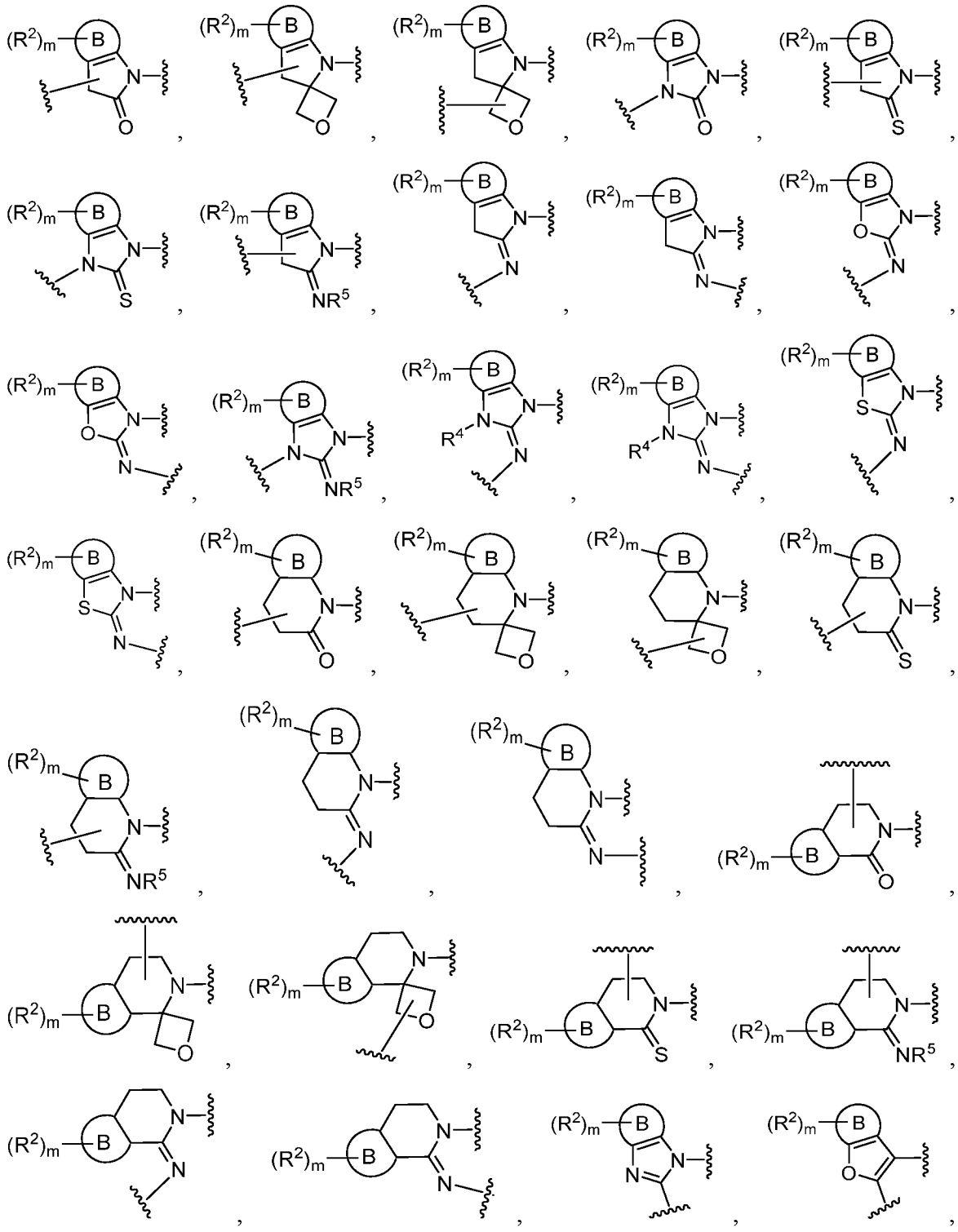
–S(O)R, –$S(O)_2$R, –$N(R)_2$, -$Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

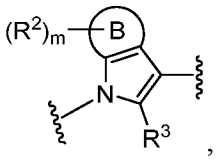
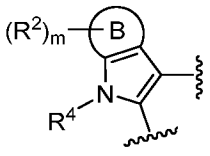
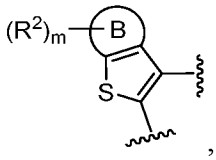
каждый R^2 независимо представляет собой водород, –R^6, галоген, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2$R, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или –$N(R)S(O)_2$R;

кольцо A представляет собой би- или трициклическое кольцо, выбранное из









или

, где

кольцо B представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

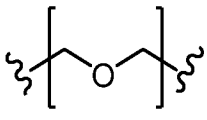
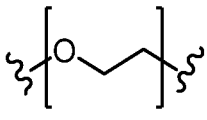
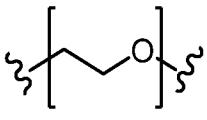
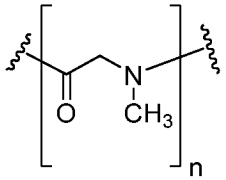
R^3 выбран из водорода, галогена, –OR, $–N(R)_2$ или –SR;

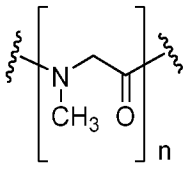
каждый R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,


,

,

,

или


, где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

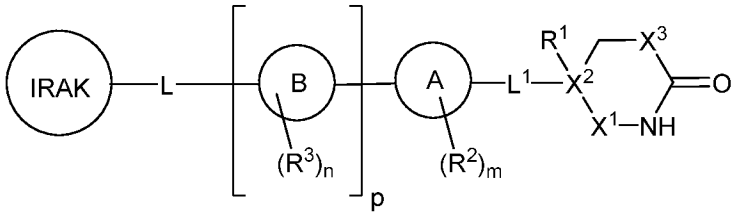
каждый из n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3

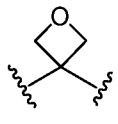
гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

4. Соединение по п. 2, где LBM представляет собой связывающийся с цереблоном фрагмент, и указанное соединение представляет собой соединение формулы **I-m′**:



I-m′

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

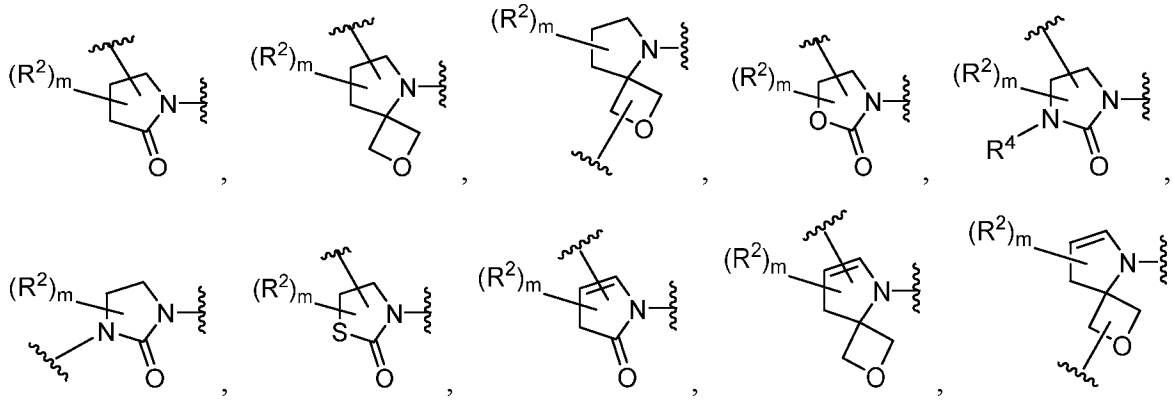
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

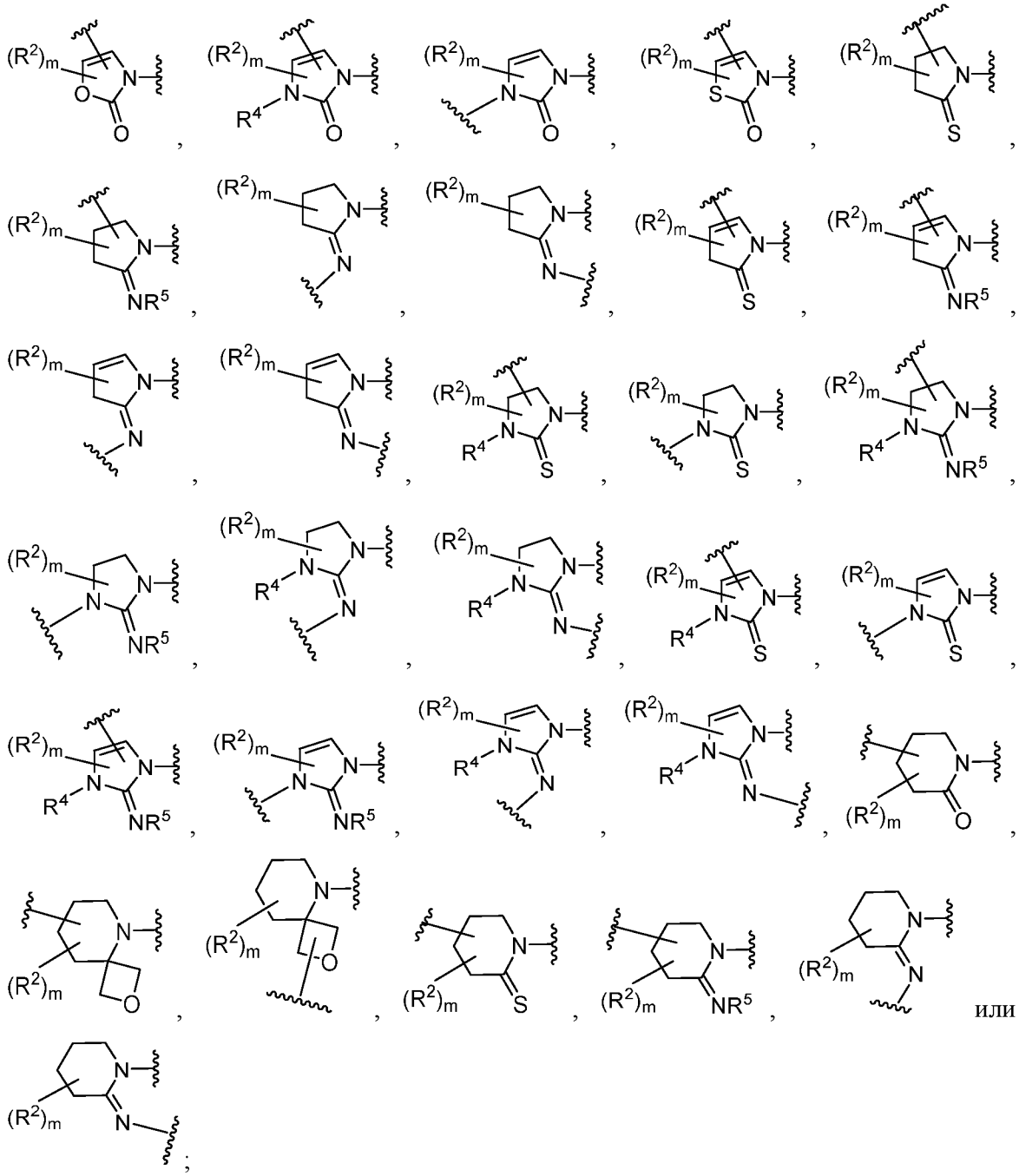
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из





каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

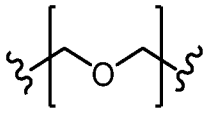
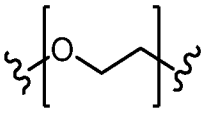
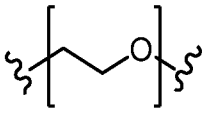
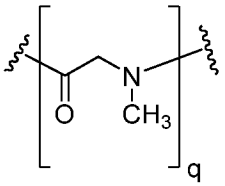
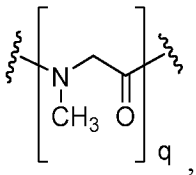
кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного

гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

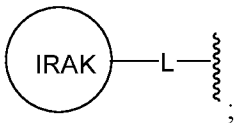
L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного

или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1, при этом, когда p равен 0, связь, соединяющая кольцо A и кольцо B, присоединена к 

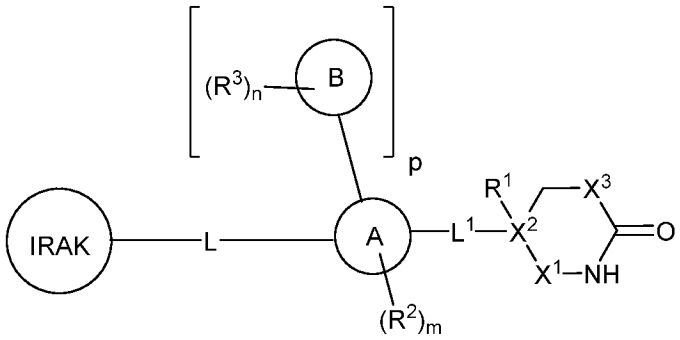
;

каждый из q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

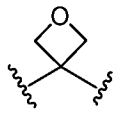
две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

5. Соединение по п. 2, где LBM представляет собой связывающийся с цереблоном фрагмент, и указанное соединение представляет собой соединение формулы **I-n′**:



I-n′

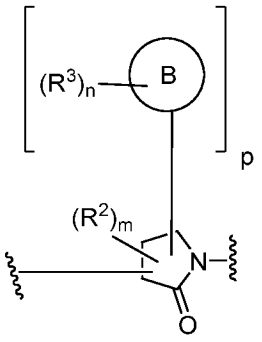
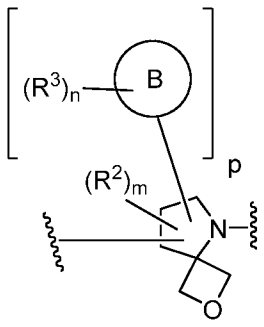
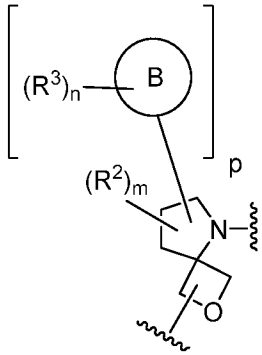
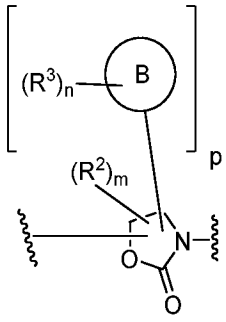
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

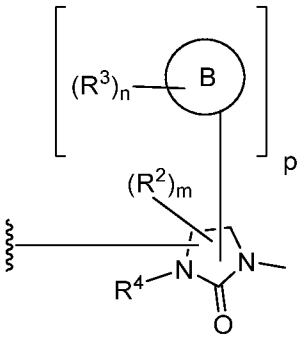
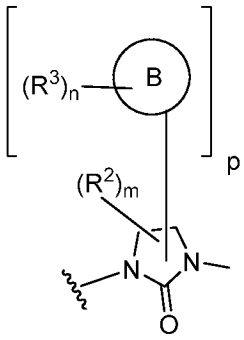
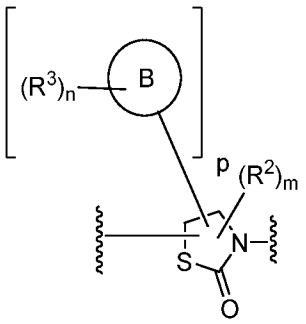
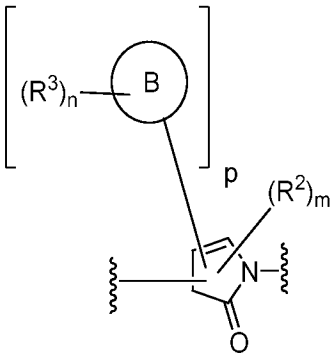
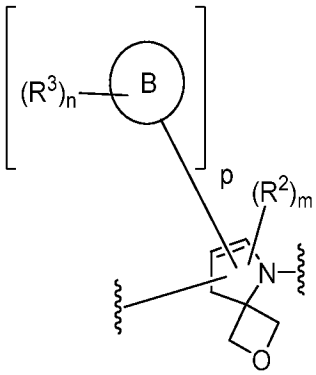
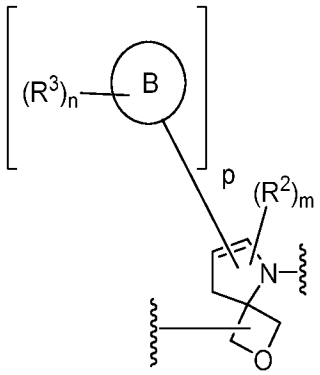
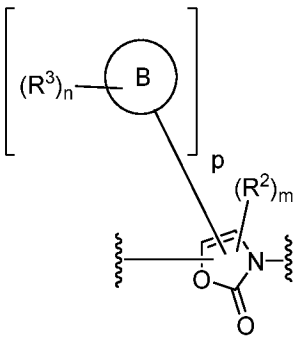
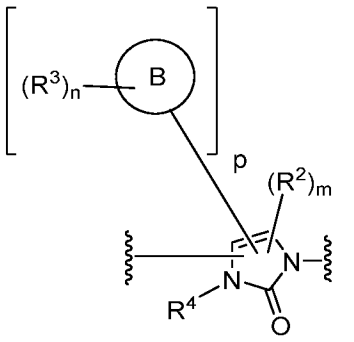
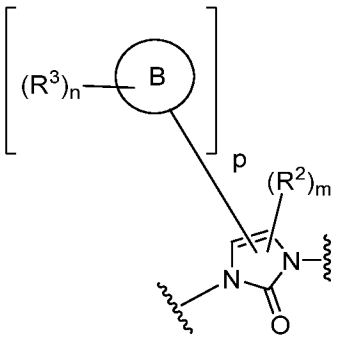
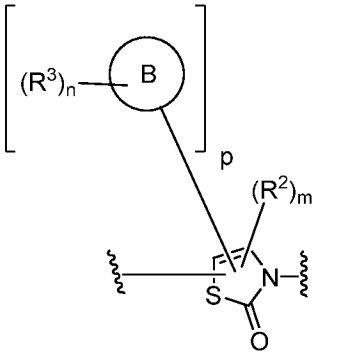
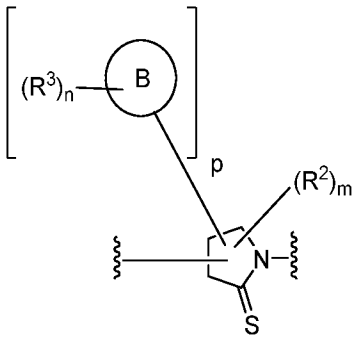
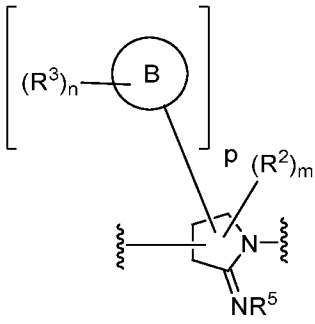
X^1 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)– или  ;

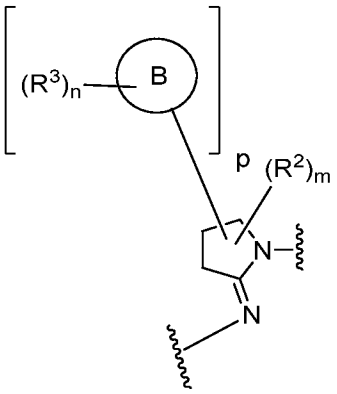
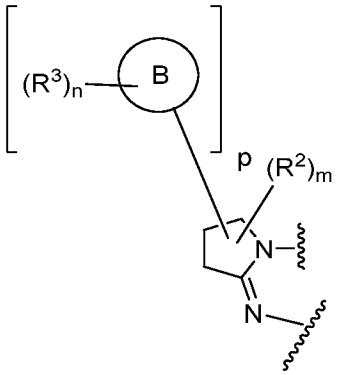
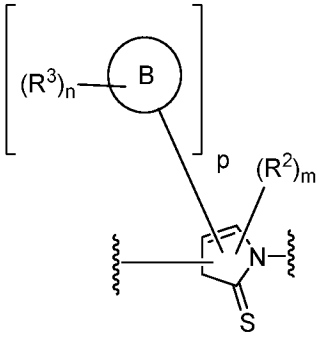
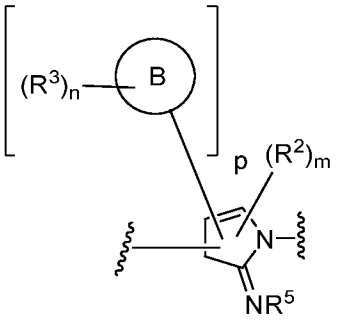
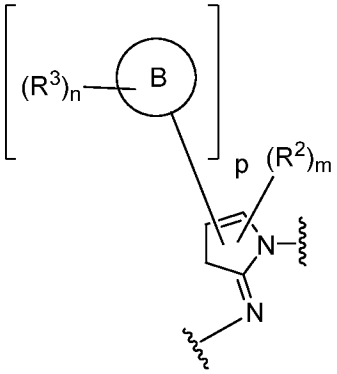
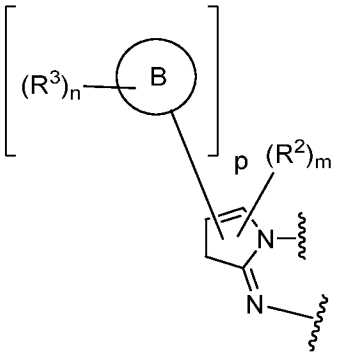
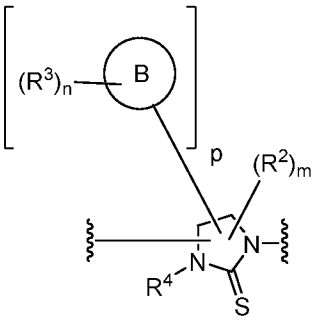
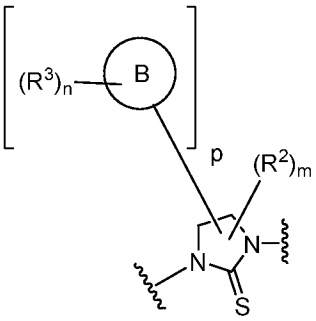
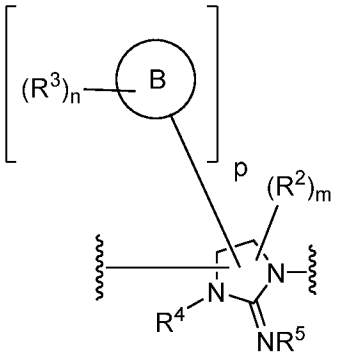
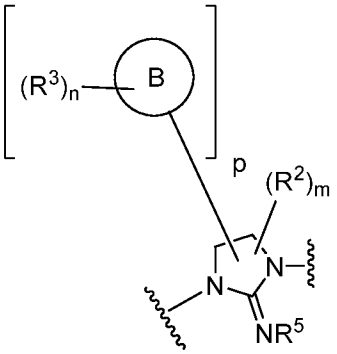
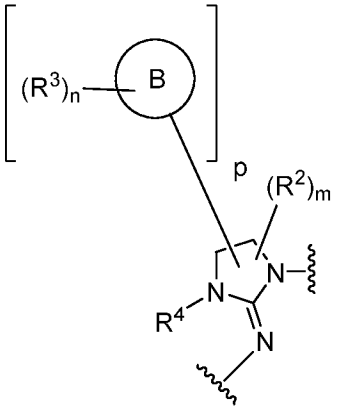
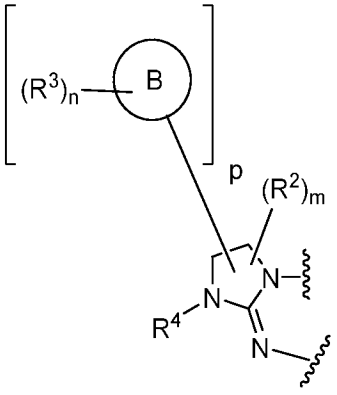
X^2 представляет собой атом углерода или атом кремния;

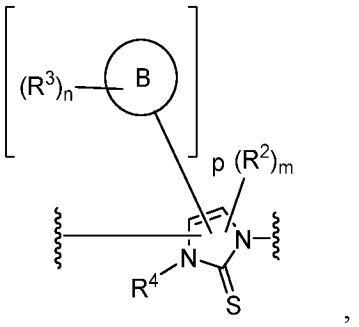
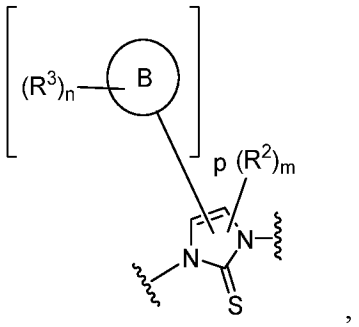
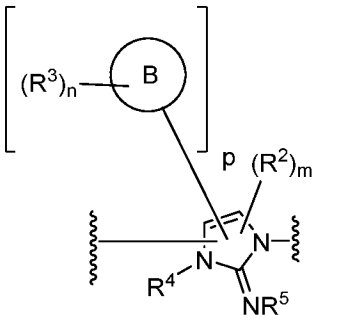
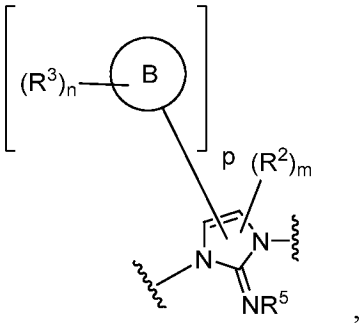
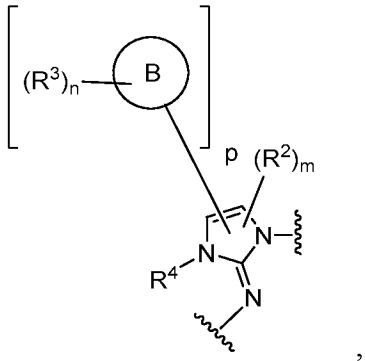
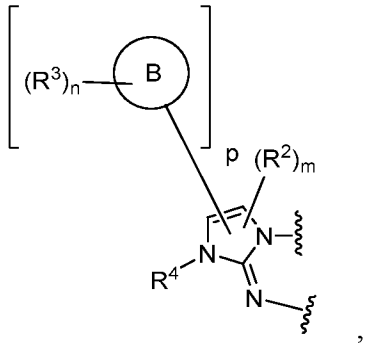
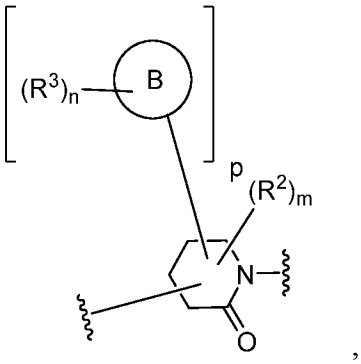
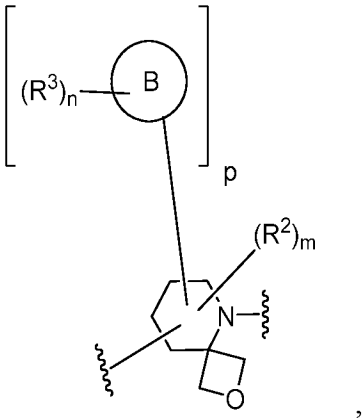
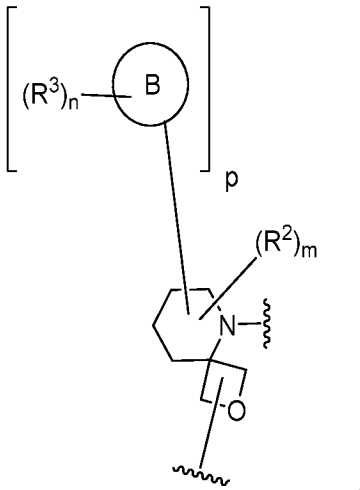
X^3 представляет собой бивалентный фрагмент, выбранный из $–CH_2–$ или $–Si(R_2)–$;

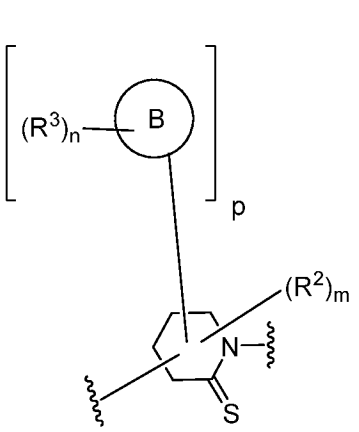
R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

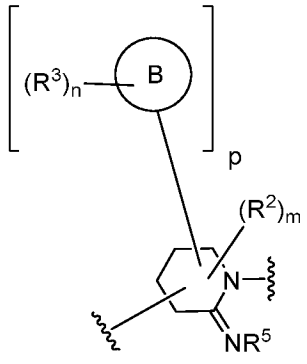
кольцо A представляет собой моно- или бициклическое кольцо, выбранное из  ,  ,  ,  ,

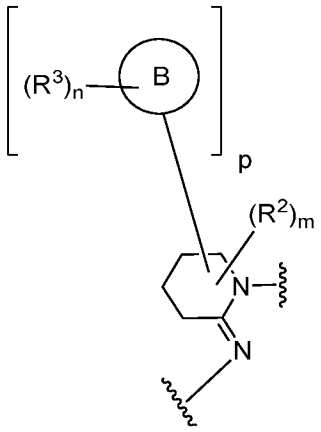

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

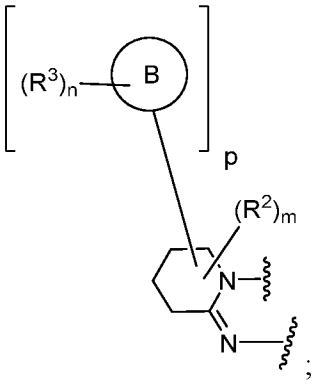

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


или


;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

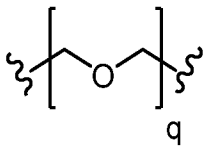
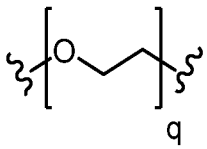
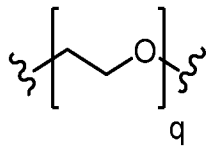
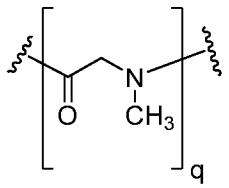
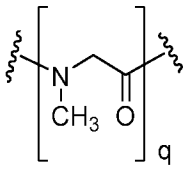
кольцо B выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, $–R^6$, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или –CN;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца,

содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или бивалентную, насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  или  , где:

каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатомов, независимо выбранные из азота, кислорода и серы, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0 или 1;

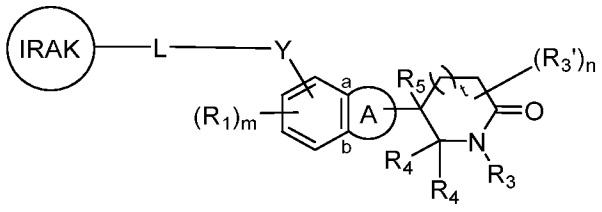
каждый из q независимо представляет собой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членного насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

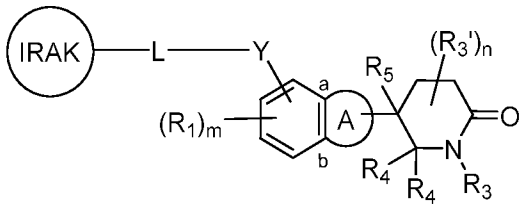
две группы R при одном и том же атоме азота необязательно объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, в дополнению к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы.

6. Соединение по п. 1, где LBM представляет собой связывающийся с цереблоном фрагмент, и указанное соединение выбрано из соединений любой из следующих формул:

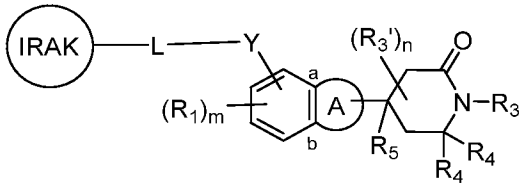
(*i*)



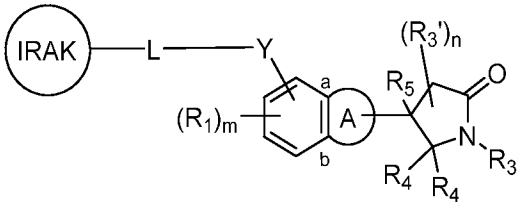
I-a-1



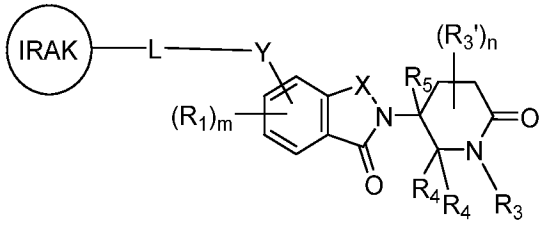
I-a-2



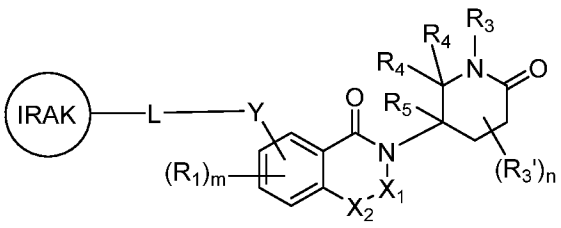
I-a-3



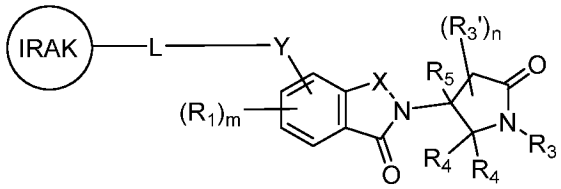
I-a-4



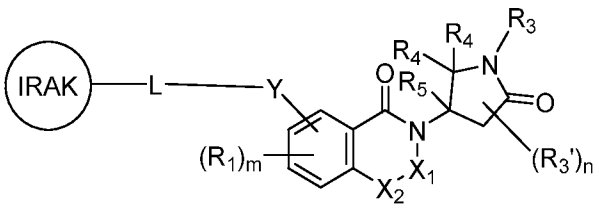
I-a-5



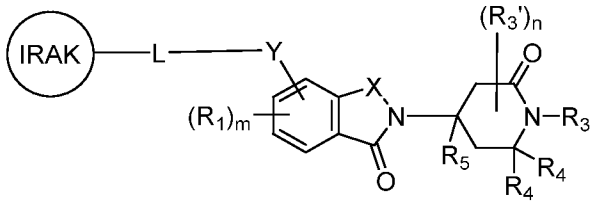
I-a-6



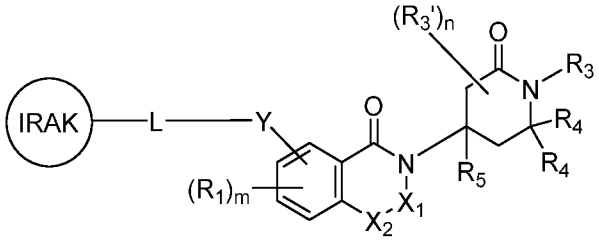
I-a-7



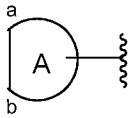
I-a-8



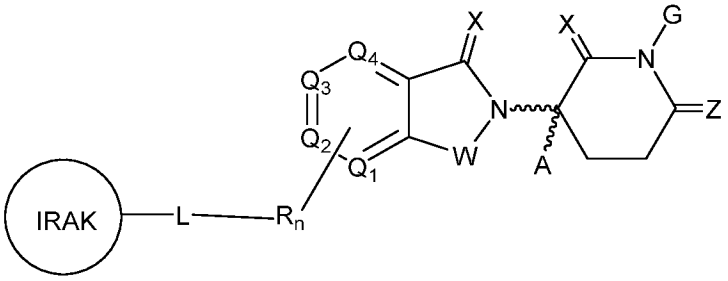
I-a-9



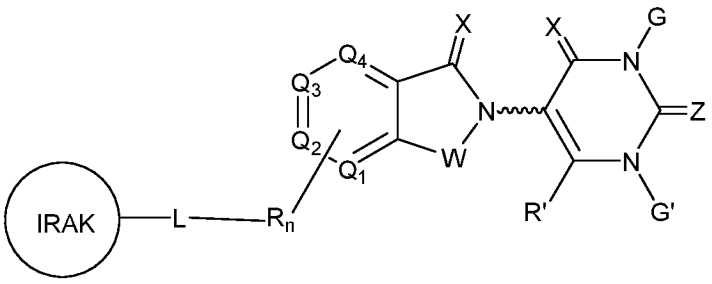
I-a-10

или их фармацевтически приемлемых солей, и где каждая из переменных  , X, X_1, X_2, Y, R_1, R_3, R_3', R_4, R_5, t, m и n является такой, как определено и описано в US 2018/0134684, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки;

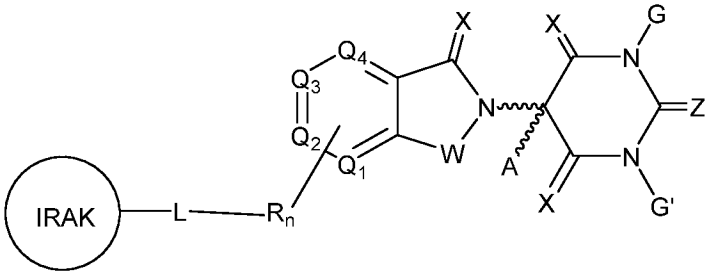
(*ii*)



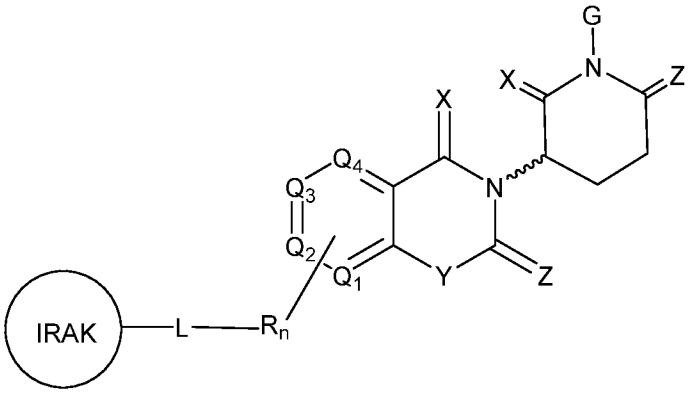
I-h-1



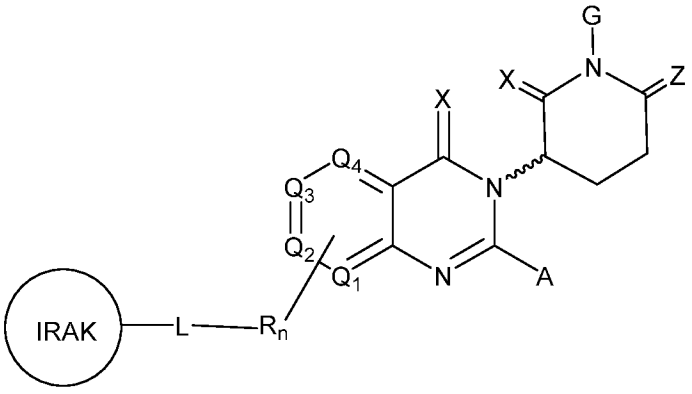
I-h-2



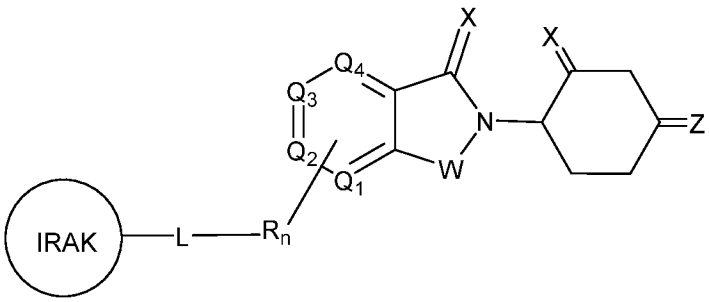
I-h-3



I-h-4



I-h-5



I-h-6

или их фармацевтически приемлемых солей, где

W независимо выбран из группы CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH и N-алкила;

X независимо выбран из группы O, S и H_2,

Y независимо выбран из группы NH, N-алкила, N-арила, N-гетарила, N-циклоалкила, N-гетероциклила, O и S;

Z независимо выбран из группы O, и S или H_2, за исключением того, что оба X и Z не могут представлять собой H_2;

G и G′ независимо выбраны из группы H, алкила, OH, CH_2-гетероциклила, необязательно замещенного R′, и бензила, необязательно замещенного R′;

Q1-Q4 представляет собой углерод C, замещенный группой, независимо выбранной из R′, N или N-оксида;

A независимо выбран из группы H, алкила, циклоалкила, Cl и F;

R включает, но не ограничивается ими, —CONR′R″, —OR′, —NR′R″, —SR′, —SO_2R′, —SO_2NR′R″, —CR′R″—, —CR′NR′R″—, -арил, -гетарил, -алкил, -циклоалкил, -гетероциклил, —P(O)(OR′)R″, —P(O)R′R″, —OP(O)(OR′)R″, —OP(O)R′R″, —Cl, —F, —Br, —I, —CF_3, —CN, —NR′SO_2NR′R″, —NR′CONR′R″, —CONR′COR″, —NR′C(=N—CN)NR′R″, —C(=N—CN)NR′R″, —NR′C(=N—CN)R″, —NR′C(=C—NO_2)NR′R″, —SO_2NR′COR″, —NO_2, —CO_2R′, —C(C=N—OR′)R″, —CR′=CR′R″, —CCR′, —S(C=O)(C=N—R′)R″, —SF_5 и —OCF_3;

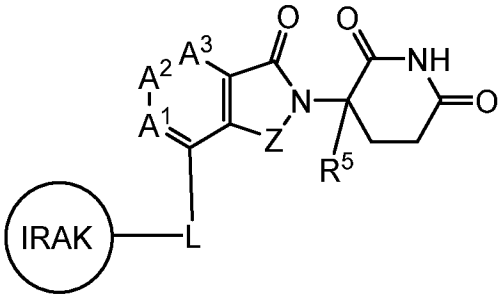
R′ и R″ независимо выбраны из связи, H, алкила, циклоалкила, арила, гетарила, гетероциклила;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

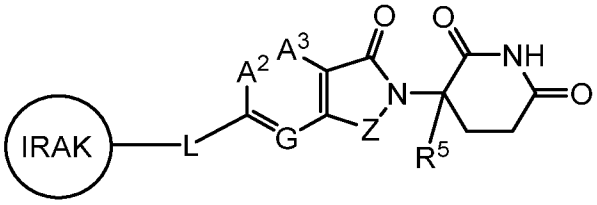
〰 представляет собой связь, которая может быть стереоспецифичной ((R) или (S)) или нестереоспецифичной; и

R_n включает 1-4 независимые функциональные группы или атома; или

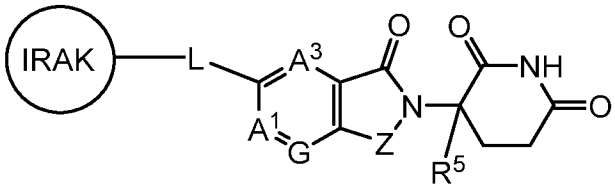
(*iii*)



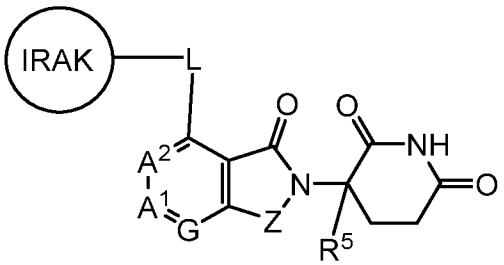
I-j-1



I-j-2



I-j-3



I-j-4

или их фармацевтически приемлемых солей, где

A^1 выбран из группы, состоящей из -C(R^{16a})= и -N=;

A^2 выбран из группы, состоящей из -C(R^{16b})= и -N=;

A^3 выбран из группы, состоящей из -C(R^{16c})= и -N=;

G выбран из группы, состоящей из -C(R^{16d})= и -N=;

Z выбран из группы, состоящей из $-CH_2$ и -C(=O)-;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и фтора;

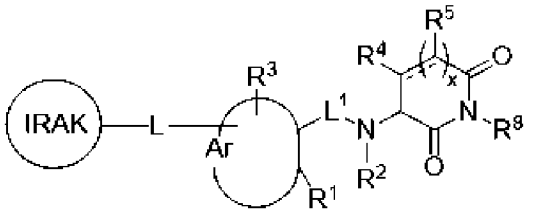
R^{16a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкила;

R^{16b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкила;

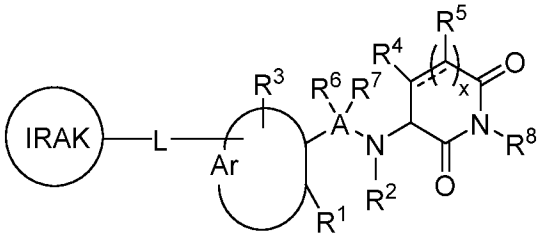
R^{16c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкила; и

R^{16d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1_4} алкила; или

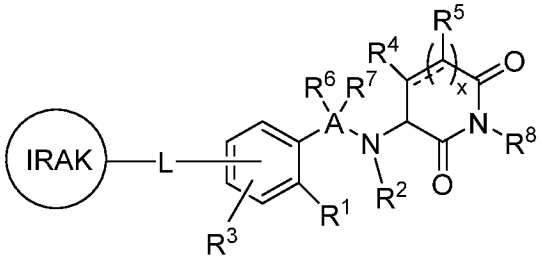
(*iv*)



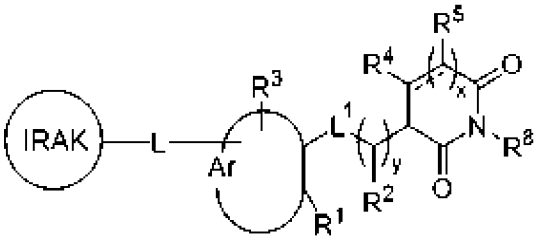
I-o



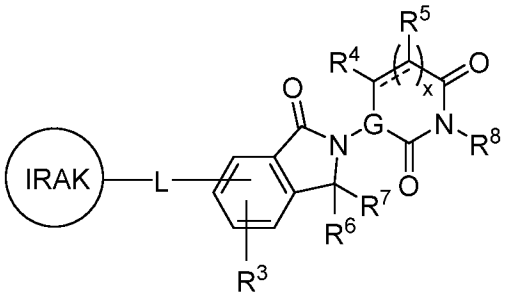
I-p



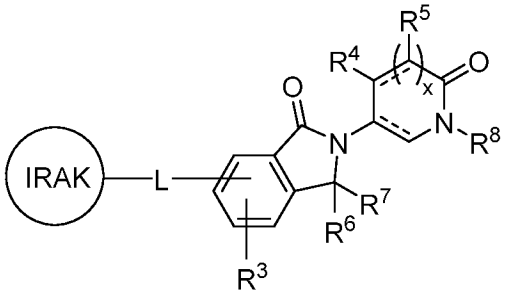
I-q



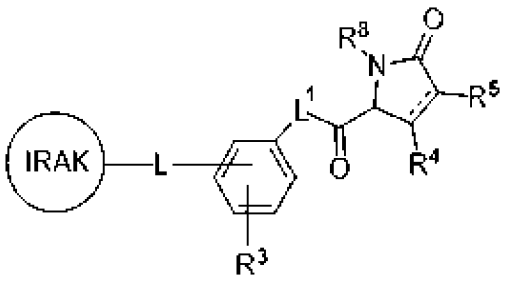
I-r



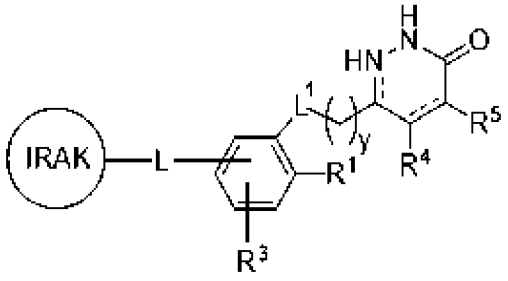
I-s



I-t



I-u



I-v

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

Ar представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил;

L^1 отсутствует или представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из -SO_2, -SO_2R'; $SO_2R'R''$,- $SO_2NR'R''$; -$SO_2NR'R''C(=O)$; -$NR'SO_2R''$; -$R'SO_2NR'R'''$; -C(=O); -$C(=O)R'$; -$OC(=O)R'$; - $C(=O)NR'R''$; -$NR'C(=O)R''$; -$NR'C(=O)R''C(=O)$; -OR'; -$NR'R''$; -SR'; -N_3-$C(=O)OR'$; - $O(CR'R'')rC(=O)R'$; -$O(CR'R'')rNR''C(=O)R'$; -$O(CR'R'')rNR''SO_2R'$; -$OC(=O)NR'R''$; -$NR'C(=O)OR''$ и замещенного или незамещенного C_1-C_6 алифатического алкила;

где R', R'' и R''' индивидуально выбраны из водорода; замещенного или незамещенного алкила; замещенного или незамещенного алкенила; замещенного или незамещенного простого эфира; замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила или замещенного или незамещенного амина; и r представляет собой целое число от 1 до 6;

A представляет собой C, S; замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил или их комбинации;

G включает C, S, N, замещенный или незамещенный C1-C8 алкил или их комбинации;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила,

замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинаций;

R^1, R^2 и R^3 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, алкоксила, сульфгидрила, имино, амидо, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, циано, силила, простого эфира, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, замещенного или незамещенного амина, замещенного или незамещенного амида, нитро, сложного эфира, морфолино, диоксолана, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила; замещенного или незамещенного гетероциклила; замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкилгетероарила и их комбинации; или

где R^1 и R^2 объединены с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца; и при этом, когда R^1 и R^2 объединены с образованием 5-7-членного гетероциклического кольца, Ar необязательно не конденсирован с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, а представляет собой заместитель указанного 5-7-членного гетероциклического кольца;

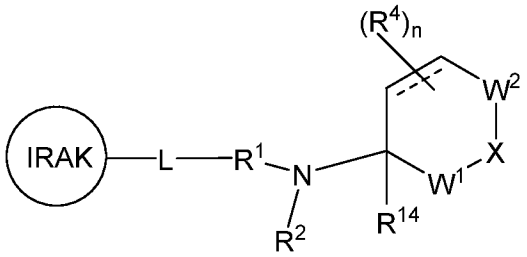
R^4 и R^5 индивидуально выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, азида, простого эфира, алкоксила, сульфгидрила, алкилтио, сульфонила, сульфонамидо, кетона, альдегида, сложного эфира, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила и их комбинаций;

R^6 и R^7 индивидуально представляют собой =O, водород, C_1-C_8 алкил, или R^6 и R^7 объединены с образованием =O;

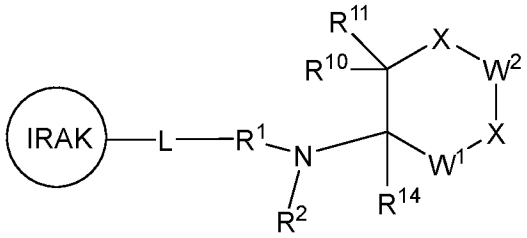
R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкилгалогенида, замещенного или незамещенного аралкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, гетероциклила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила и их комбинаций; и

x равен 0, 1 или 2; или

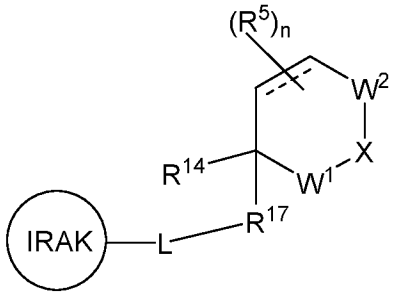
(*v*)



I-z-1



I-z-2



I-z-3

или их фармацевтически приемлемых солей, где

W^1 представляет собой CR^6R^7, C=O, C=S, $C{=}CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oалкил, P(O)NHалкил, $P(O)N(алкил)_2$, P(O)алкил, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

W^2 представляет собой CR^8R^9, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oалкил, P(O)NHалкил, P(O)N(алкил)$_2$, P(O)алкил, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

X независимо выбран из NH, NR^3, CH_2, CHR^3, $C(R^3)_2$, O и S;

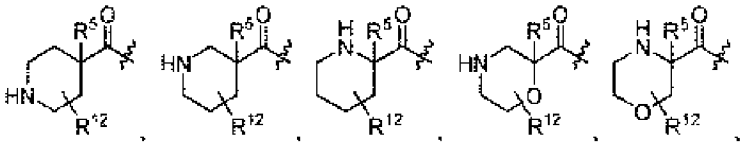
n равен 0, 1, 2 или 3;

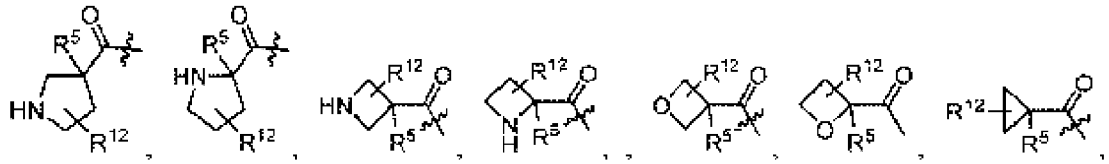
=== представляет собой одинарную или двойную связь;

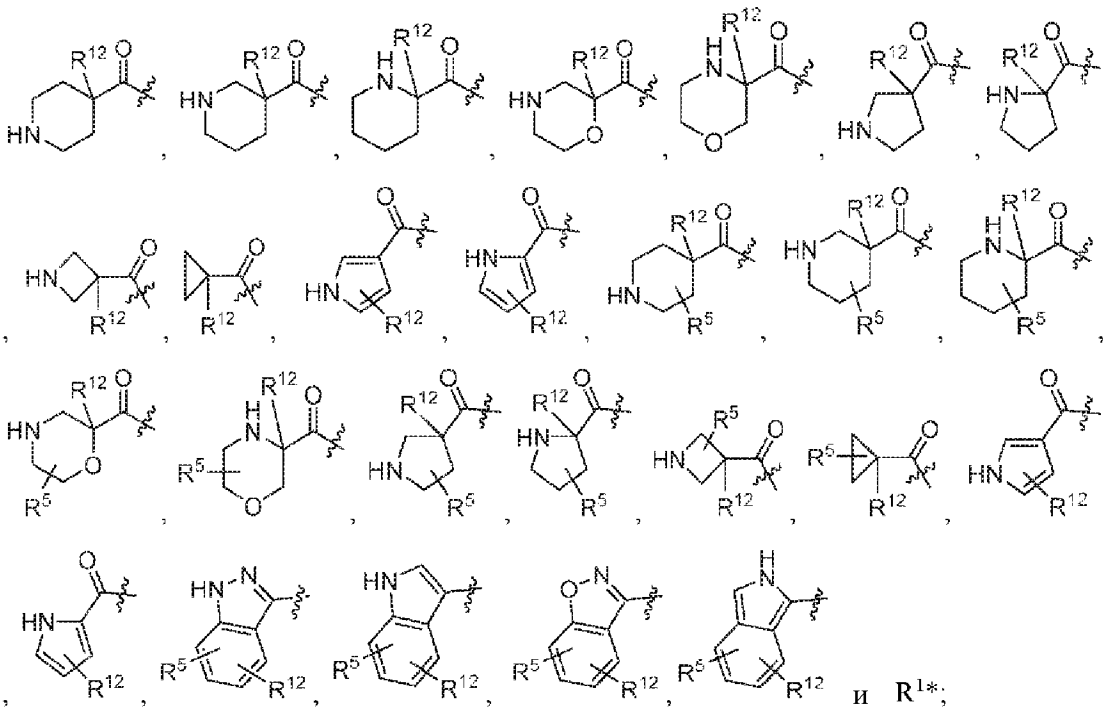
при этом, когда === представляет собой одинарную связь, n равен 0, 1, 2 или 3;

при этом, когда === представляет собой двойную связь, n равен 0, 1 или 2;

R^1 выбран из:

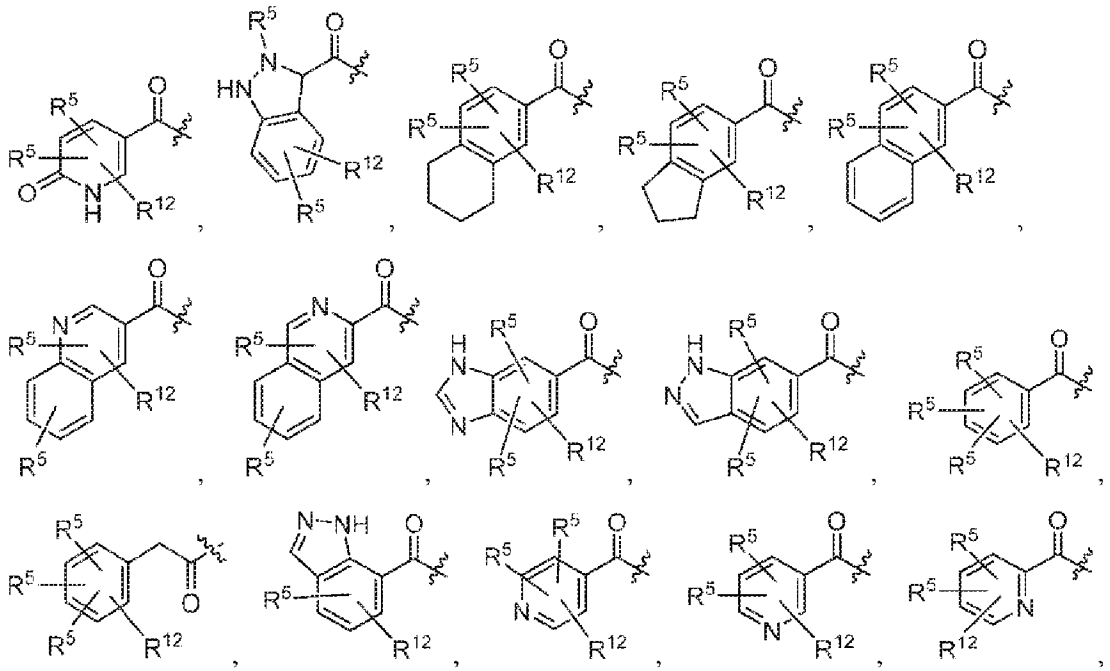


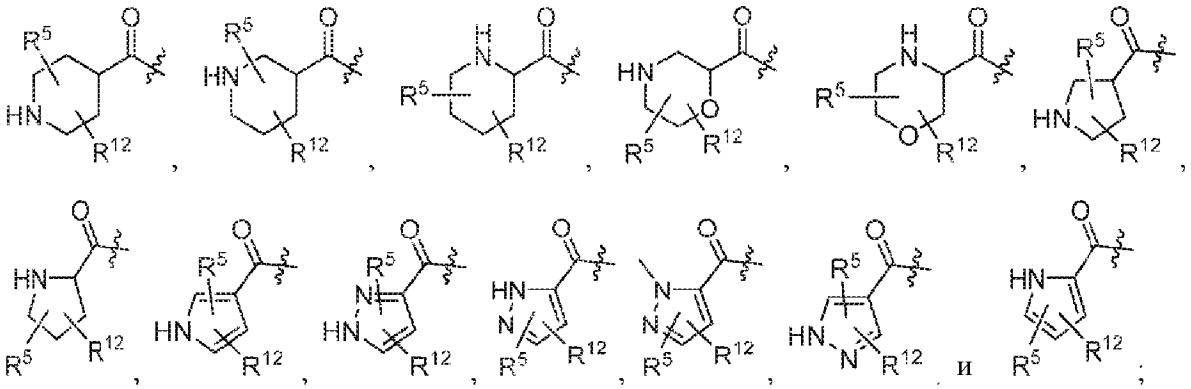




и R^{1*};

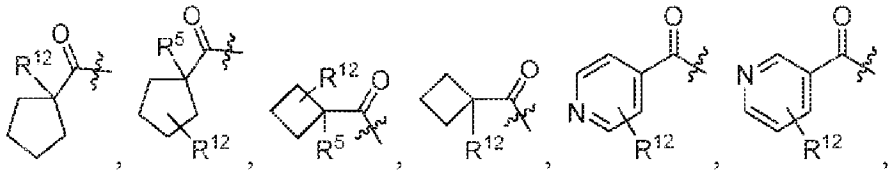
или R^1 выбран из:

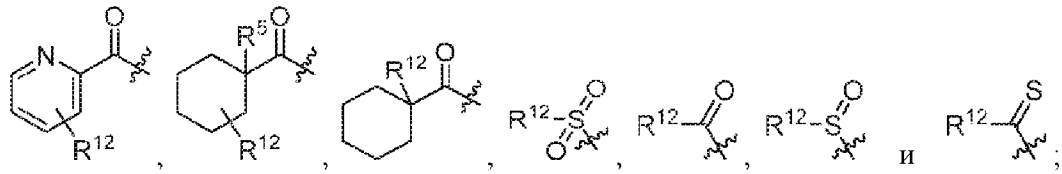




R^2 представляет собой алкил, водород, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероарил или гетероциклическую группу;

или R^1 и R^2 объединены с образованием 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10-членных гетероцикло- или гетероарильных соединений, причем указанные гетероцикло- или гетероарильные соединения замещены R^{12} в любом желаемом положении, при этом указанные гетероцикло- или гетероарильные соединения необязательно дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^5;

R^{1*} выбран из 



R^3 в каждом случае выбран из алкила, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)алкила, -C(O)Oалкила, алкена и алкина, алифатической группы, гетероалифатической группы, арила, гетероарила и гетероалкила;

R^4 в каждом случае выбран из алкила, алкена, алкина, галогена, гидроксила, алкокси, азида, амино, циано, -NH(алифатической группы), -N(алифатической группы)$_2$, -$NHSO_2$(алифатической группы), -N(алифатической группы)SO_2алкила, -$NHSO_2$(арила, гетероарила или гетероциклической группы), -N(алкил)SO_2(арила, гетероарила или гетероциклической группы) -$NHSO_2$алкенила, -N(алкил)SO_2алкенила, -$NHSO_2$алкинила, -N(алкил)SO_2алкинила и галогеналкила;

алифатической группы, гетероалифатической группы, арила, гетероарила, гетероалкила и карбоциклической группы;

или два заместителя R^4 совместно с атомом (-ами) углерода, с которыми они связаны, могут образовывать 3, 4, 5 или 6-членное кольцо; R^5 и R^{14} в каждом случае выбраны из водорода, алкила, алкена, алкина, галогена, гидроксила, алкокси, азида, амино, циано, -NH(алифатической группы), -N(алифатической группы)$_2$, -$NHSO_2$(алифатической группы), -N(алифатической группы)SO_2алкила, -$NHSO_2$(арила, гетероарила или гетероциклической группы), -N(алкил)SO_2(арила, гетероарила или гетероциклической группы) -$NHSO_2$алкенила, -N(алкил)SO_2алкенила, -$NHSO_2$алкинила, -N(алкил)SO_2алкинила и галогеналкила; алифатической группы, гетероалифатической группы, арила, гетероарила, гетероалкила и карбоциклической группы;

или R^5 независимо выбран из C(O)R^4, циано, арила, арилокси, гетероцикло, гетероарила, арилалкила, алкокси, гидроксила, O-арилалкила или циклоалкила;

R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода, алкила, алифатической группы, гетероалифатической группы, гидроксила, алкокси, амина, -NH(алифатической группы) и -N(алифатической группы)$_2$;

или R^6 и R^7 совместно атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоцикл, или 4-, 5- или 6-членный спирогетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^8 и R^9 совместно с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный спирокарбоцикл, или 4-, 5- или 6-членный спирогетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^{10} и R^{11} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6- членный спирокарбоцикл или 4-, 5- или 6-членный спирогетероцикл содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

или R^6 и R^8 образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^6 и R^{10} образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^8 и R^{10} образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^{14} и R^6 образуют 3, 4, 5 или 6-углеродное конденсированное кольцо;

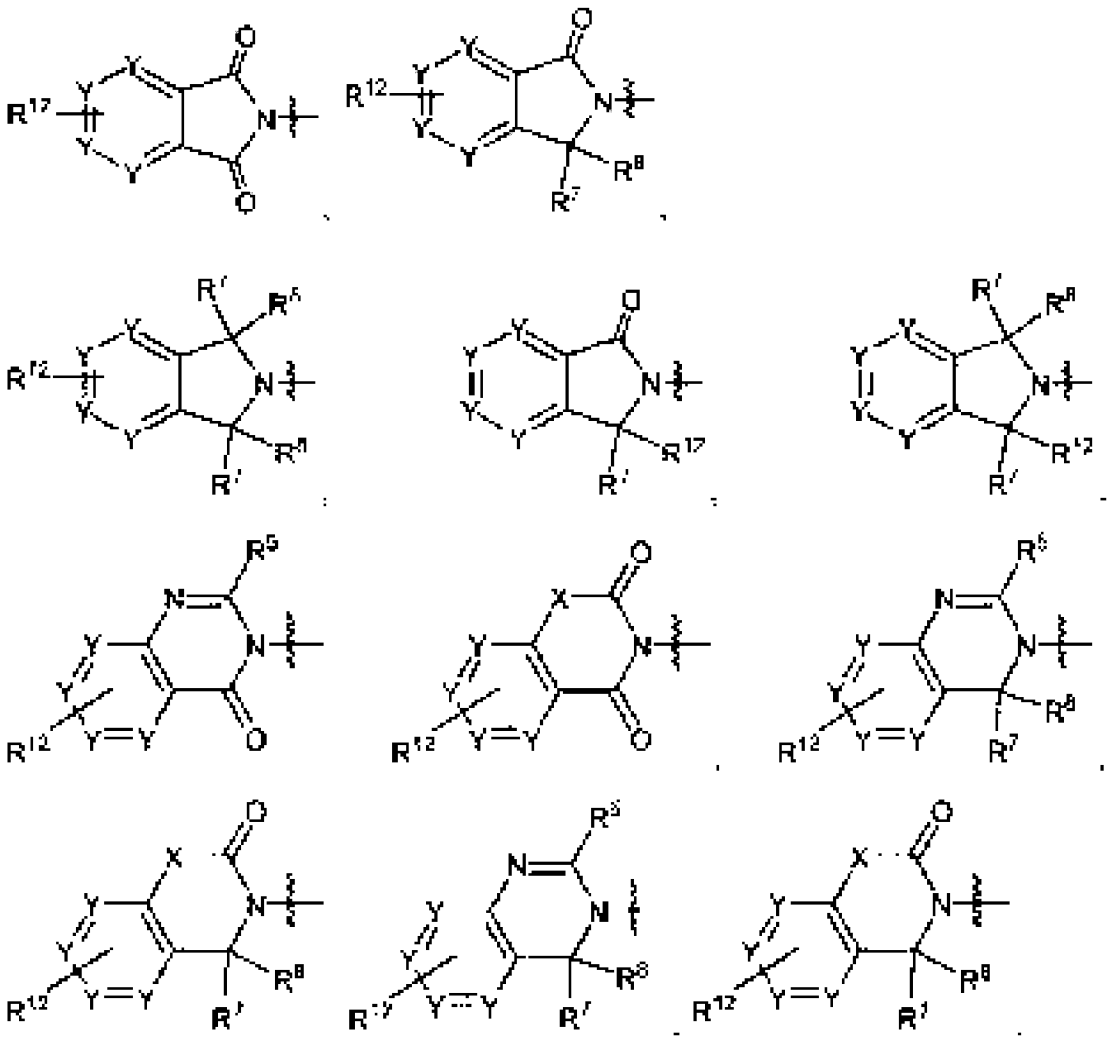
или R^{14} и R^{10} образуют 3, 4, 5 или 6-углеродное конденсированное кольцо;

или R^{14} и R^8 образуют 1 или 2-углеродное мостиковое кольцо;

или R^{14} и R^4 образуют 3, 4, 5 или 6-углеродное конденсированное кольцо, где R^5 находится при альфа-углероде по отношению к R^{14}, или 1, 2, 3 или 4-углеродное мостиковое кольцо, где R^5 не находится при альфа-углероде по отношению к R^{14};

R^{12} представляет собой L;

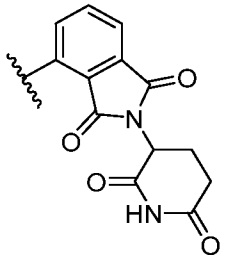
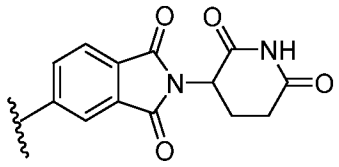
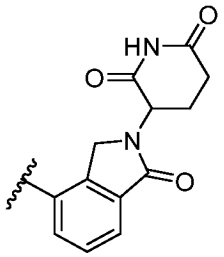
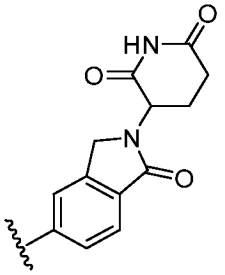
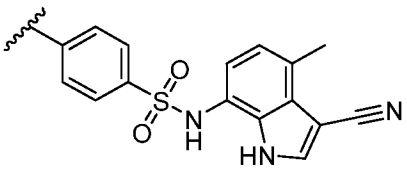
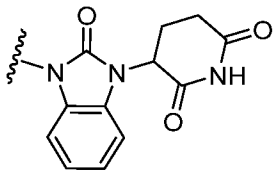
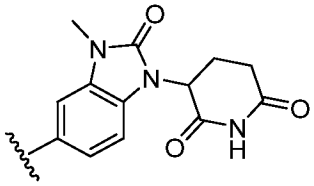
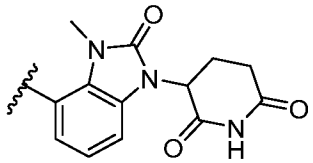
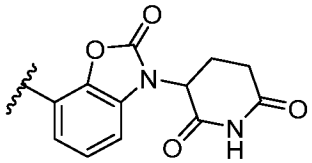
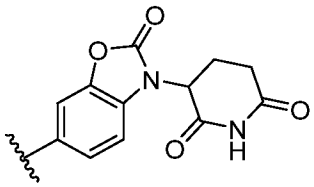
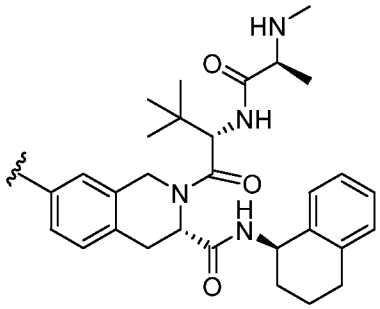
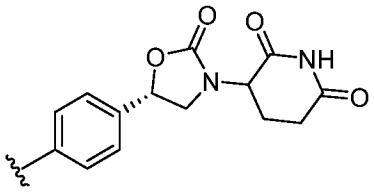
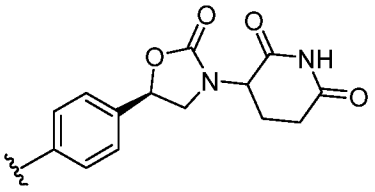
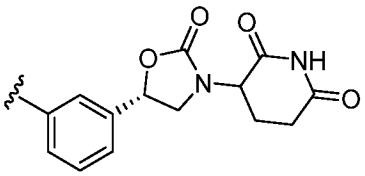
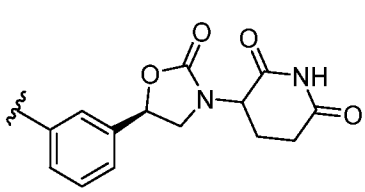
R^{17} выбран из:

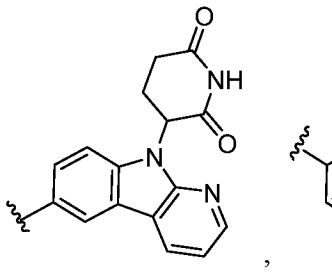
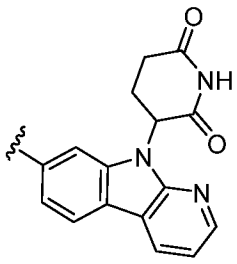
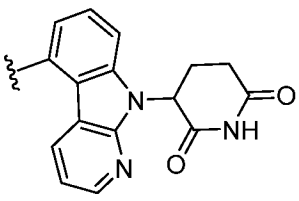
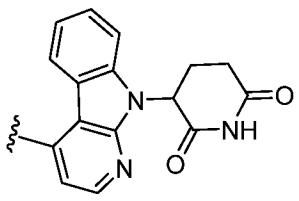
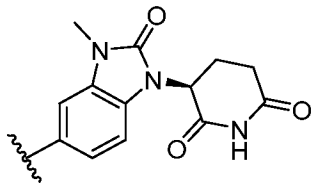
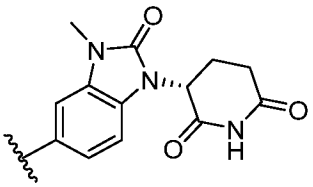
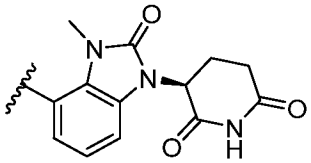
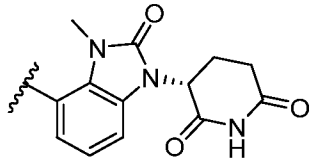


Y независимо выбран из N, CH или CR^{101}, где 0, 1, 2 или 3 группы Y представляют собой N;

R^{101} в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, алкена, алкина, галогеналкила, алкокси, гидроксила, арила, гетероарила, гетероцикла, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклоалкила, арилокси, гетероарилокси, CN, -COOалкила,

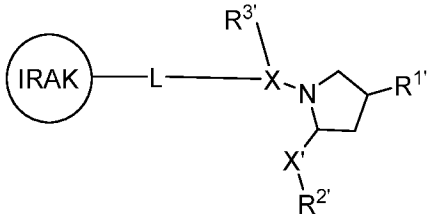
COOH, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, NH_2, NHалкила, N(алкила)$_2$, алифатической группы и гетероалифатической группы.

7. Соединение по п. 2, где связывающийся с лигазой цереблоном фрагмент (LBM) выбран из группы, состоящей из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

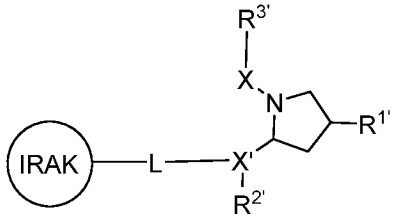

,

,

,

,

,

,

и

.

8. Соединение по п. 2, где LBM представляет собой связывающийся с убиквитинлигазой E3 VHL фрагмент, и указанное соединение выбрано из соединений любых из следующих формул:

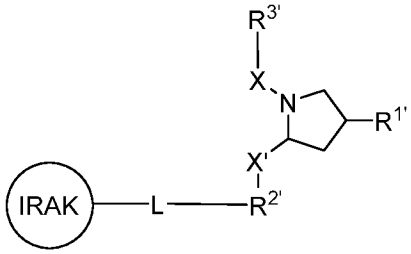
(1)



I-b-3



I-b-4

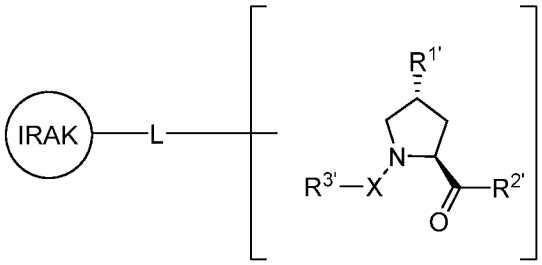


I-b-5

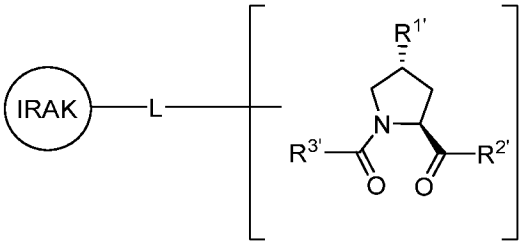
или их фармацевтически приемлемых солей, где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X и X'

является такой, как определено и описано в US 2014/0356322, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки; или

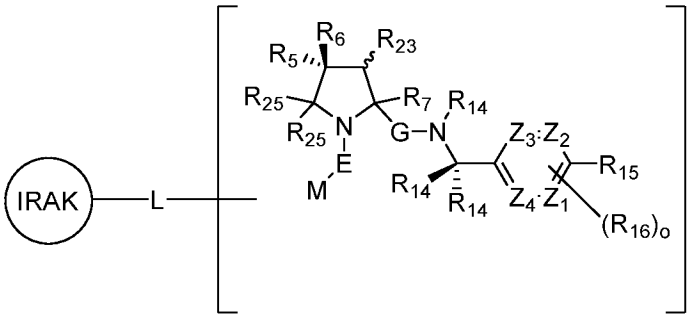
(2)



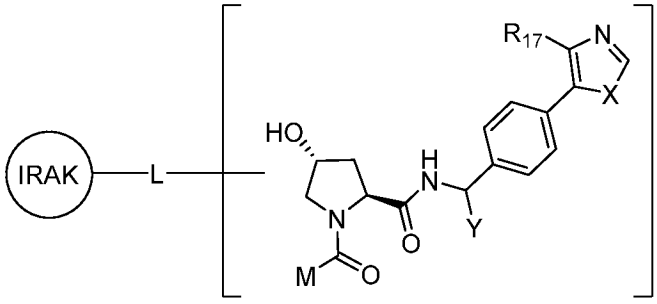
I-f-1



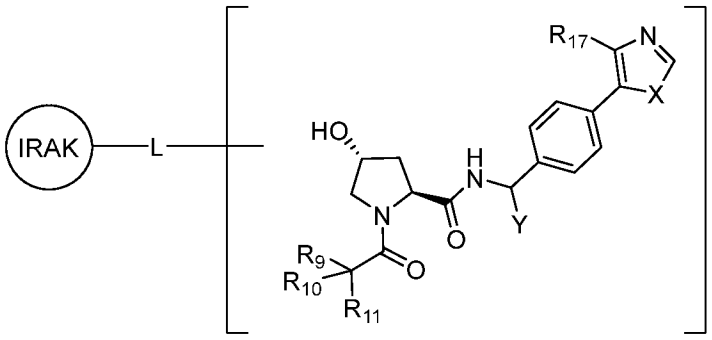
I-f-2



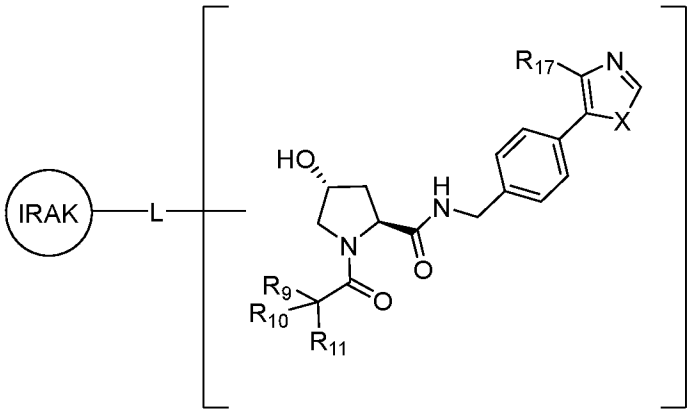
I-f-3



I-f-4



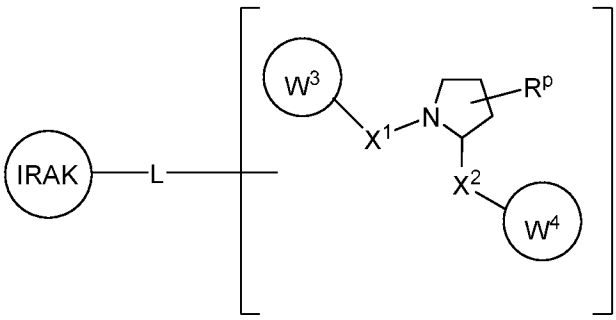
I-f-5



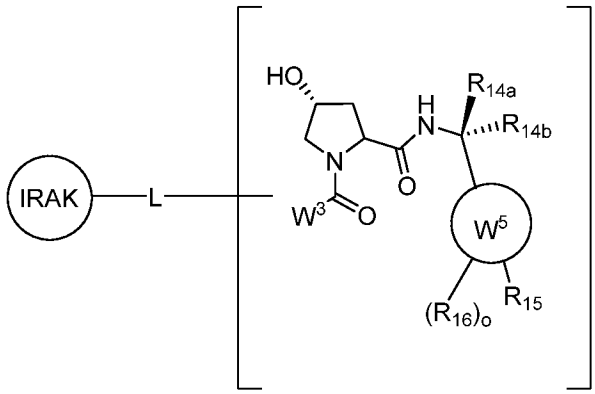
I-f-6

или их фармацевтически приемлемых солей, где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{25}, E, G, M, X, X', Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 и o является такой, как определено и описано в US 2016/0272639, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки; или

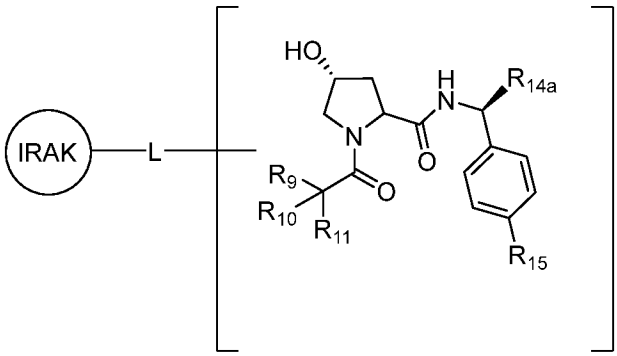
(3)



I-g-1



I-g-2



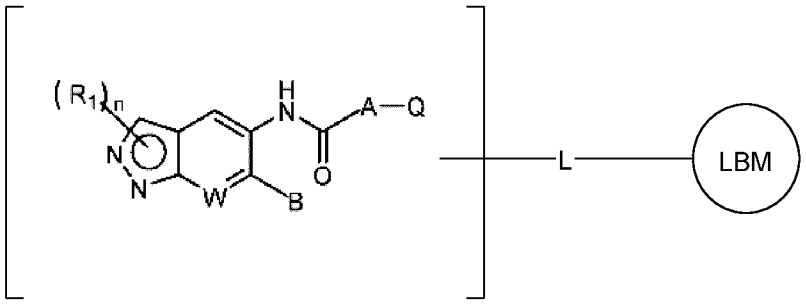
I-g-3

или их фармацевтически приемлемых солей, где каждая из переменных R^p, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, R_{14b}, R_{15}, R_{16}, W^3, W^4, W^5, X^1, X^2 и o является такой, как определено и описано в US 2016/0214972, полное содержание указанного источника включено в настоящем описании посредством ссылки.

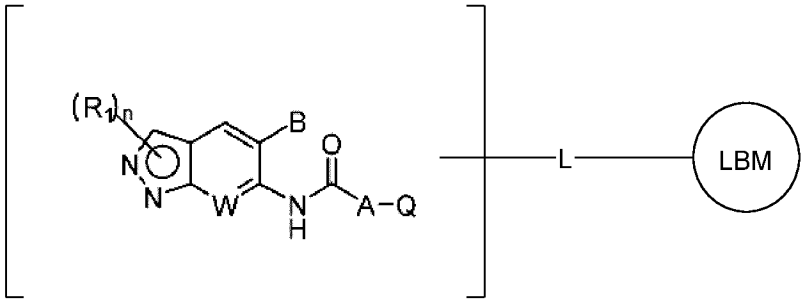
9. Соединение по п. 2, где IRAK представляет собой связывающийся с IRAK фрагмент, способный связываться с IRAK4.

10. Соединение по п. 9, где указанное соединение выбрано из соединений любой из следующих формул:

(a)



I-dd-1



I-dd-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный циклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный арил-NR_x—, необязательно замещенный гетероарил-NR_x—, необязательно замещенный циклоалкил-O—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-O—, необязательно замещенный арил-O— или необязательно замещенный гетероарил-O—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_z;

B представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкокси, —NR_aR_b, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный

гетероарил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероаралкил, необязательно замещенный циклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR_x—, необязательно замещенный арил-NR_x—, необязательно замещенный гетероарил-NR_x—, необязательно замещенный циклоалкил-O—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-O—, необязательно замещенный арил-O—, необязательно замещенный гетероарил-O—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_y;

Q отсутствует или представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный (гетероарил)алкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, —NR_3R_4, —O—R_3 или —S—R; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_z;

W представляет собой N или CH;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный (гетероарил)алкил-, необязательно замещенный алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил или —$(CH_2)_m$—R_2; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой галоген, гидрокси, алкокси, амино, нитро, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил;

R_2 представляет собой водород, —NR_aR_b, алкокси, гидрокси, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_y;

каждый R_3 и R_4 независимо выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного аралкила,

необязательно замещенного (циклоалкил)алкила, необязательно замещенного (гетероарил)алкила и необязательно замещенного (гетероциклоалкил)алкила; где, например, каждый необязательный заместитель независимо выбран из алкила, галогена, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила, алкокси, алкоксиалкила, амино, нитро, циклоалкила, (циклоалкил)алкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, (гетероциклоалкил)алкила, гетероарила и (гетероарил)алкила;

каждый R_a и R_b независимо выбран из водорода, алкила, аминоалкила, ацила и гетероциклила; или R_a и R_b объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного кольца;

R_x представляет собой водород, алкил, гидрокси, гидроксиалкил, ацил или циклоалкил;

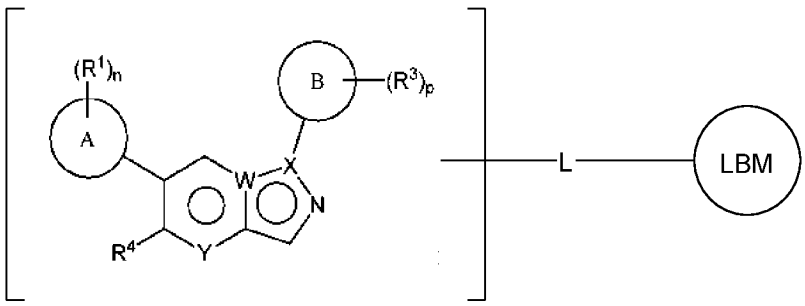
каждый R_y и R_x независимо выбран из гидрокси, гидроксиалкила, галогена, алкила, оксо, галогеналкила, алкокси, алкенилокси, амино, нитро, циано, —SH, —S(алкила), глицината, сложного эфира, тиосложного эфира, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (циклоалкил)алкила, (гетероциклоалкил)алкила, аралкила и (гетероарил)алкила; причем необязательно указанные гидрокси, гидроксиалкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, галогена, алкенила, амино, нитро, циклоалкила и (циклоалкил)алкила; или

R_y и R_z объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием алкильной цепи, содержащей 1-10 атомов углерода; где необязательно 1-3 атома углерода заменены на O, NH или S;

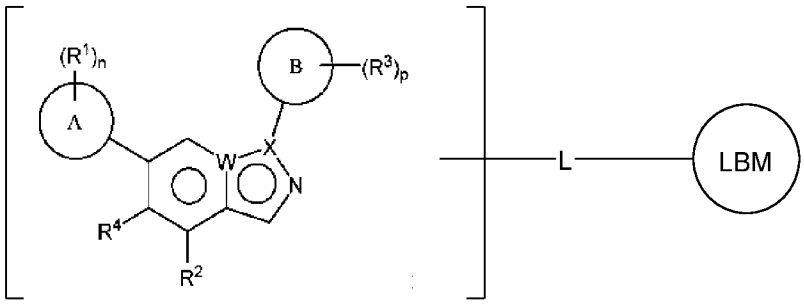
m равен 1, 2 или 3; и

n равен 1 или 2; или

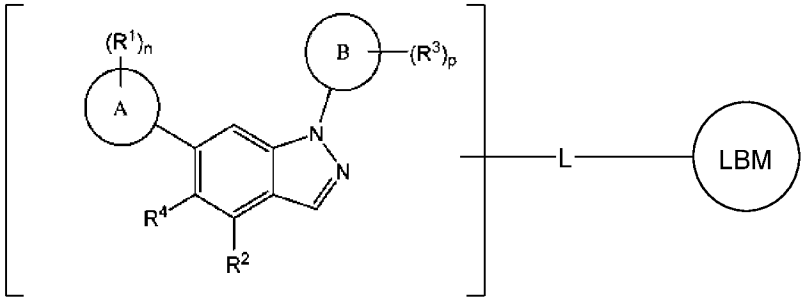
(b)



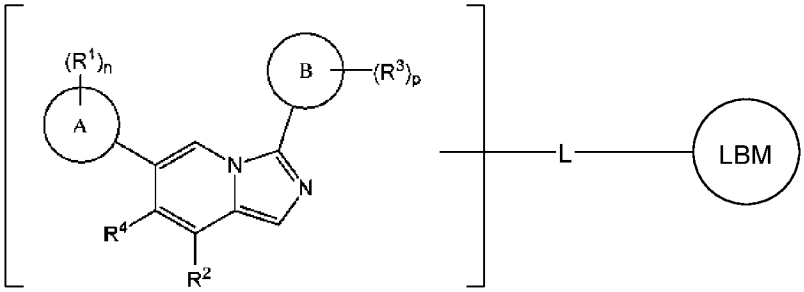
I-ee-1



I-ee-2



I-ee-3



I-ee-4

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1 или 2;

один из W и X представляет собой N, а другой из W и X представляет собой C;

Y представляет собой N или C—R^2;

R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{1a})$=$NR(OR^{1a})$, —$C(R^{1a})$=$N(R^{1a})$, —$C(O)R^{1a}$, —$C(O)_2R^{1a}$, —$C(O)N(R^{1a})_2$, —NO_2, —$N(R^{1a})_2$, —$N(R^{1a})C(O)R^{1a}$, —

$N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$, —$N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$, —$N(R^{1a})S(O)_2R^{1a}$, —OR^{1a}, —$OC(O)R^{1a}$, —$OC(O)N(R^{1a})_2$, —SR^{1a}, —$S(O)R^{1a}$, —$S(O)_2R^{1a}$, —$S(O)N(R^{1a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{1a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{10}; или два заместителя R^1, совместно с находящимися между ними атомами, образуют C_{5-7}циклоалкил или насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, где указанные C_{5-7}циклоалкил или насыщенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещены одним или более R^{15};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоциклил и 3-6-членный моноциклический гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{10};

R^{10} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{10a})$=$NR(OR^{10a})$, —$C(R^{10a})$=$N(R^{10a})$, —$C(O)R^{10a}$, —$C(O)_2R^{10a}$, —$C(O)N(R^{10a})_2$, —NO_2, —$N(R^{10a})_2$, —$N(R^{10a})C(O)R^{10a}$, —$N(R^{10a})C(O)_2R_{10a}$, —$N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, —$N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$, —$OR^{10a}$, —$OC(O)R^{10a}$, —$OC(O)N(R^{10a})_2$, —$SR^{10a}$, —$S(O)R^{10a}$, —$S(O)_2R^{10a}$, —$S(O)N(R^{10a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{10a})_2$;

R^{10a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{15a})$=$NR(OR^{15a})$, —$C(R^{15a})$=$N(R^{15a})$, —$C(O)R^{15a}$, —$C(O)_2R^{15a}$, —$C(O)N(R^{15a})_2$, —NO_2, —$N(R^{15a})_2$, —$N(R^{15a})C(O)R^{15a}$, —$N(R^{15a})C(O)_2R^{15a}$, —$N(R^{15a})C(O)N(R^{15a})_2$, —$N(R^{15a})S(O)_2R^{15a}$, —$OR^{15a}$, —$OC(O)R^{15a}$, —$OC(O)N(R^{15a})_2$, —$SR^{15a}$, —$S(O)R^{15a}$, —$S(O)_2R^{15a}$, —$S(O)N(R^{15a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{15a})_2$;

R^{15a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^2 выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-7-членного карбоциклила, 3-7-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{2a})$=$NR(OR^{2a})$, —$C(R^{2a})$=$N(R^2)$, —

$C(O)R^{2a}$, —$C(O)_2R^{2a}$, —$C(O)N(R^{2a})_2$, —NO_2, —$N(R^{2a})_2$, —$N(R^{2a})C(O)R^{2a}$, —$N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, —$N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, —$N(R^{2a})S(O)_2R^{2a}$, —OR^{2a}, —$OC(O)R^{2a}$, —$OC(O)N(R^{2a})_2$, —SR^{2a}, —$S(O)R^{2a}$, —$S(O)_2R^{2a}$, —$S(O)N(R^{2a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{2a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-7-членный карбоциклил и 3-7-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{20};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним или более R^{20};

R^{20} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-7}циклоалкила, 3-7-членного насыщенного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{20a})$=$NR(OR^{20a})$, —$C(R^{20a})$=$N(R^{20a})$, —$C(O)R^{20a}$, —$C(O)_2R^{20a}$, —$C(O)N(R^{20a})_2$, —NO_2, —$N(R^{20a})_2$, —$N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, —$N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, —$N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, —$N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, —$OR^{20a}$, —$OC(O)R^{20a}$, —$OC(O)N(R^{20a})_2$, —$SR^{20a}$, —$S(O)R^{20a}$, —$S(O)_2R^{20a}$, —$S(O)N(R^{20a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{20a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-7}циклоалкил и 3-7-членный насыщенный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{25};

R^{20a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен R^{25};

R^{25} выбран из галогена и —OR^{25a};

R^{25a} выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^3 выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{3a})$=$NR(OR^{3a})$, —$C(R^{3a})$=$N(R^{3a})$, —$C(O)R^{3a}$, —$C(O)_2R^{3a}$, —$C(O)N(R^{3a})_2$, —NO_2, —$N(R^{3a})_2$, —$N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, —$N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, —$N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, —$N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, —OR^{3a}, —$OC(O)R^{3a}$, —$OC(O)N(R^{3a})_2$, —SR^{3a}, —$S(O)R^{3a}$, —$S(O)_2R^{3a}$, —$S(O)N(R^{3a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{3a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{30};

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, 3-6-членного карбоциклила и 3-6-членного гетероциклила, где указанные C_{1-6}алкил, 3-6-членный карбоциклил и 3-6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{30};

R^{30} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, —CN, —$C(R^{30a})$=$NR(OR^{30a})$, —$C(R^{30a})$=$N(R^{30a})$, —$C(O)R^{30a}$, —$C(O)_2R^{30a}$, —$C(O)N(R^{30a})_2$, —NO_2, —$N(R^{30a})_2$, —$N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, —$N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, —$N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, —$N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, —$OR^{30a}$, —$OC(O)R^{30a}$, —$OC(O)N(R^{30a})_2$, —$SR^{30a}$, —$S(O)R^{30a}$ $S(O)_2R^{30a}$, —$S(O)N(R^{30a})_2$ и —$S(O)_2N(R^{30a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-6-членный карбоциклил, 3-6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{35};

R^{30a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4}алкила, где C_{1-4}алкил необязательно замещен одним или более R^{35};

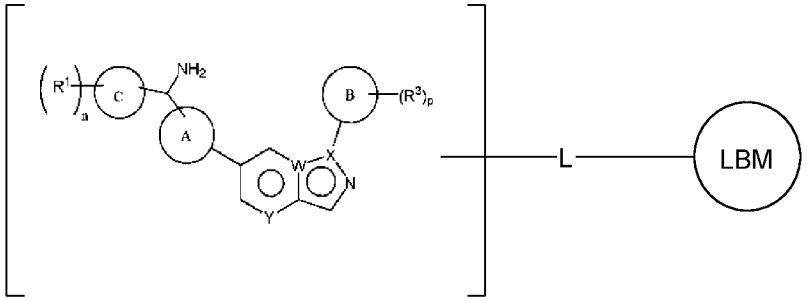
R^{35} в каждом случае независимо выбран из галогена и —OR^{35a};

R^{35a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

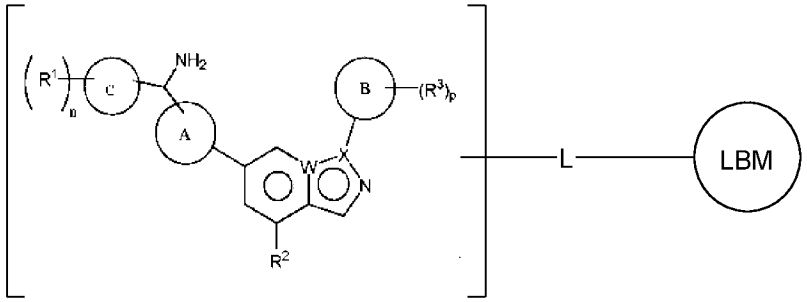
R^4 выбран из H, галогена, C_{1-6}алкила, $N(R^{4a})_2$ и —OR^{4a}; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; или

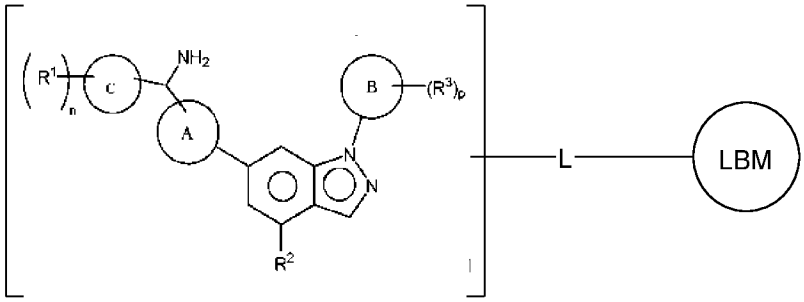
(c)



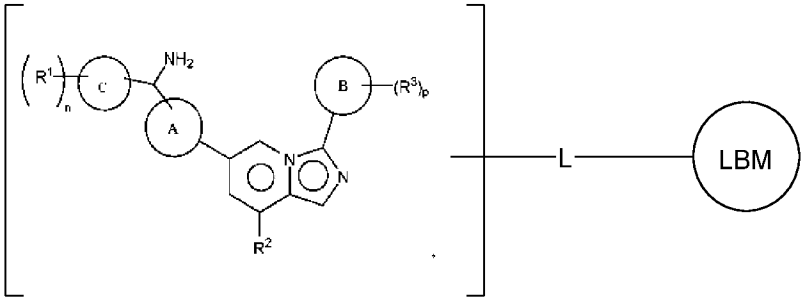
I-ff-1



I-ff-2



I-ff-3



I-ff-4

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

кольцо B выбрано из фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

кольцо C представляет собой 3-6-членный карбоциклил,

n равен 1, 2 или 3;

p равен 0, 1 или 2;

один из W и X представляет собой N, а другой из W и X представляет собой C;

Y представляет собой N или C-R^2;

R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, галогена, -CN, -$C(R^{la})$=$NR(OR^{la})$, -$C(R^{la})$=$N(R^{la})$, -$C(O)R^{la}$, -$C(O)_2R^{la}$, -$C(O)N(R^{la})_2$, -NO_2, -$N(R^{la})_2$, -$N(R^{la})C(O)R^{la}$, -$N(R^{la})C(O)_2R^{la}$, -$N(R^{la})C(O)N(R^{la})_2$, -$N(R^{la})S(O)_2R^{la}$, -OR^{la}, -$OC(O)R^{la}$, - $OC(O)N(R^{la})_2$, -SR^{la}, -$S(O)R^{la}$, -$S(O)_2R^{la}$, -$S(O)N(R^{la})_2$ и -$S(O)_2N(R^{la})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил и C_{2-6}алкинил необязательно замещены одним или более R^{10};

R^{la} в каждом случае независимо выбран из H или C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним или более R^{10};

R^{10} в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, -$C(R^{10a})$=$NR(OR)^{10a}$, -$C(R^{10a})$=$N(R^{10a})$, -$C(O)R^{10a}$, -$C(O)_2R^{10a}$, -$C(O)N(R^{10a})_2$, -NO_2, -$N(R^{10a})_2$, -

$N(R^{10a})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$, $-OR^{10a}$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)N(R^{10a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{10a})_2$;

R^{10a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним или более галогенами;

R выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-7-членного карбоциклила, 3-7-членного гетероциклила, галогена, -CN, $-C(R^{2a})=NR(OR^{2a})$, $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$, $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2a}$, $-OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2a}$, $-OC(O)N(R^{2a})_2$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)N(R^{2a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-7-членный карбоциклил и 3-7-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{20};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним или более R^{20};

R^{20} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-7}циклоалкила, 3-7-членного насыщенного гетероциклила, галогена, -CN, $-C(R^{20a})=NR(OR^{20a})$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$, $-C(O)R^{20a}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-N0_2$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-OC(O)R^{20a}$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)N(R^{20a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-7}циклоалкил и 3-7-членный насыщенный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{25};

R^{20a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила, где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен R^{25};

R^{25} выбран из галогена и $-OR^{25a}$;

R^{25a} выбран из H и C_{1-6}алкила;

R выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, 3-6-членного насыщенного гетероциклила, галогена, -CN, $-C(R^{3a})=NR(OR^{3a})$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)N(R^{3a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, где указанный C_{1-6}алкил, C_{2-}

$_{6}$алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{30};

R^{3a} в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, 3-6-членного карбоциклила и 3-6-членного гетероциклила, где указанные C_{1-6}алкил, 3-6-членный карбоциклил и 3-6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{30};

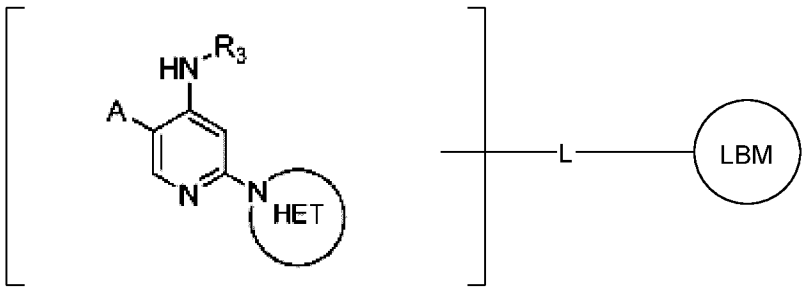
R^{30} в каждом случае независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, 3-6-членного карбоциклила, 3-6-членного гетероциклила, галогена, -CN, -$C(R^{30a})$=$NR(OR^{30a})$, -$C(R^{30a})$=$N(R^{30a})$, -$C(O)R^{30a}$, -$C(O)_2R^{30a}$, -$C(O)N(R^{30a})_2$, -NO_2, -$N(R^{30a})_2$, -$N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, -$N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, -$N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, -$N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, -$OR^{30a}$, -$OC(O)R^{30a}$, -$OC(O)N(R^{30a})_2$, -$SR^{30a}$, -$S(O)R^{30a}$, -$S(O)_2R^{30a}$, -$S(O)N(R^{30a})_2$ и -$S(O)_2N(R^{30a})_2$, где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, 3-6 членный карбоциклил, 3-6-членный гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{35};

R^{30a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4}алкила, где C_{1-4}алкил необязательно замещен одним или более R^{35};

R^{35} в каждом случае независимо выбран из галогена и -OR^{35a}; и

R^{35a} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; или

(d)



I-gg-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

HET представляет собой гетероарил, выбранный из пирроло[2,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-d]пиримидинила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразоло[3,4-d]пиримидинила, имидазоло[4,5-b]пиридинила и имидазоло[4,5-d]пиримидинила, где указанный гетероарил присоединен к пиридинильной группе в соединении

формулы (I) через кольцевой атом азота в указанном гетероариле, и где указанный гетероарил замещен 0-2 R_b;

A представляет собой пиразолил, имидазолил, триазолил, изоксазолил, оксадиазолил или дигидроизоксазолил, каждый из которых замещен R_a;

R_3 представляет собой C_{2-3} алкил, C_{2-3} фторалкил, C_{3-4} гидроксиалкил или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и пиразолила, где указанная циклическая группа замещена 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, C_{1-2} алкила и $—CH_2CHF_2$;

R_a представляет собой:

(i) H, F, C_1, —OH, —CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-5} гидроксифторалкил, C_{2-4} алкенил, C_{1-6}аминоалкил, $—(CH_2)_{1-3}NHR_y$, $—(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$, $—CH_2CH(OH)$(фенил), $—CH(CH_2OH)$(фенил), $—CH_2CH(OH)CH_2$(фенил), $—CH_2CH(OH)CH_2O$(метоксифенил), $—CH_2CH(NH_2)CH_2$(фенил), $—(CH_2CH_2O)_4H$, $—(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}$алкил), $—CH_2C(O)(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2C(O)NR_yR_y$, $—(CH_2)_{1-3}NR_yC(O)(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $—C(O)NH_2$, $—CH_2NR_yC(O)NH_2$, $—(CH_2)_{1-2}NR_yC(O)O(C_{1-2}$ алкил), $—(CR_yR_y)_{1-5}OC(O)CH_2NR_yR_y$, $—CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $—CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $—CH_2S(O)_2$(фенил) или —NH(аминоциклогексил); или

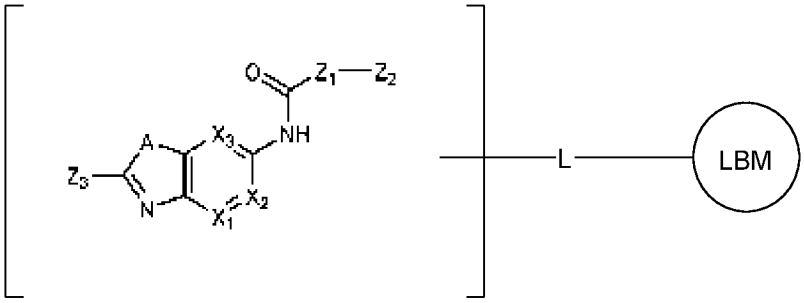
(ii) $—(CH_2)_{0-3}R_Z$ или $—(CH_2)_{0-1}C(O)R_Z$, где R_Z представляет собой C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пирролидинонил, морфолинил, пирролидинил, фенил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, диоксопиримидинил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]тиазолил, 1,3-диоксоланил или 8-азабицикло[3.2.1]октанил, каждый из которых замещен 0-4 заместителями, независимо выбранными из F, —CN, —OH, $—NR_yR_y$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} гидроксиалкила, $—CH($фенила$)_2$, $—O(C_{1-4}$ алкила), $—C(O)(C_{1-4}$ алкила), $—C(O)(C_{1-4}$ дейтероалкила), $—C(O)(C_{1-5}$ гидроксиалкила), $—C(O)(C_{1-3}$ фторалкила), $—C(O)(C_{3-6}$циклоалкила), $—C(O)O(C_{1-3}$ алкила), $—C(O)NR_yR_y$, —C(O)(фенила), —C(O)(пиридинила), $—C(O)CH_2(C_{3-6}$ циклоалкила), $—C(O)O(C_{1-4}$ алкила), $—NH(C_{1-4}$ алкила), $—NH(C_{1-3}$ фторалкила), $—NHC(O)CH_3$, $—NHC(O)O(C_{1-3}$ алкила), —

$NHC(O)OC(CH_3)_3$, —$S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), —$OS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), метилоксадиазолила и пиримидинила;

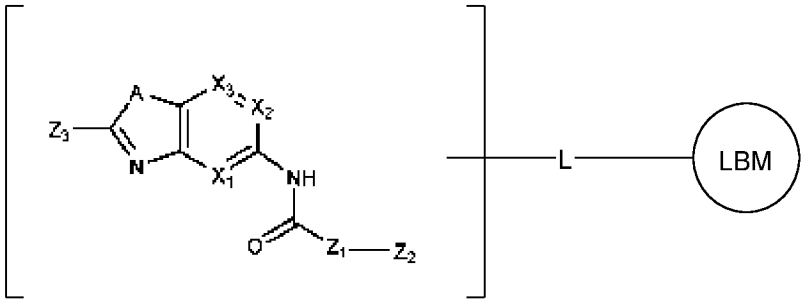
каждый R_b независимо выбран из H, Cl, —CN, —NH_2 и —$C(O)NH_2$, где указанный гетероарил присоединен к пиридинильной группе через атом азота в указанном гетероариле; и

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил; или

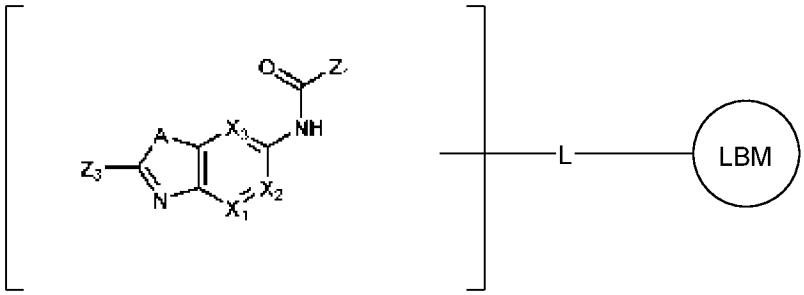
(e)



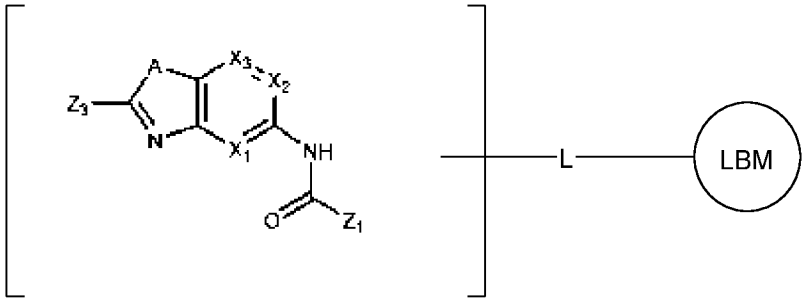
I-hh-1



I-hh-2



I-hh-3



I-hh-4

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

каждый X_1, X_2 и X_3 независимо представляют собой CR^2 или N;

A представляет собой O, S, S(O) или $S(O)_2$;

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-, необязательно замещенный аралкил-, необязательно замещенный гетероаралкил-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-, необязательно замещенный арилокси-, необязательно замещенный гетероарилокси-, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси-, необязательно замещенный циклоалкилокси-, необязательно замещенный арил-NR′—, необязательно замещенный гетероарил-NR′—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR′—, необязательно замещенный циклоалкил-NR′—, необязательно замещенный арил-S—, необязательно замещенный гетероарил-S—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-S—, необязательно замещенный циклоалкил-S—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-NR′—, необязательно замещенный аралкил-NR′—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-NR′—, необязательно замещенный гетероаралкил-NR′—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный аралкил-S—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный гетероаралкил-S—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный аралкил-O—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный гетероаралкил-O—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_X;

Z_2 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилокси-, необязательно замещенный гетероарилокси-, необязательно замещенный циклоалкилокси-, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-, необязательно замещенный аралкил-, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-, необязательно замещенный гетероаралкил-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-NR″—, необязательно замещенный аралкил-NR″—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-NR″—, необязательно замещенный гетероаралкил-NR″—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный аралкил-O—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный гетероаралкил-O—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный аралкил-S—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-S— или необязательно замещенный гетероаралкил-S—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_y;

Z_3 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арилокси-, необязательно замещенный гетероарилокси-, необязательно замещенный циклоалкилокси-, необязательно замещенный гетероциклоалкилокси-, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-, необязательно замещенный аралкил-, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-, необязательно замещенный гетероаралкил-, необязательно замещенный (циклоалкил)-NR‴—, необязательно замещенный арил-NR‴—, необязательно замещенный гетероарил-NR‴—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-NR‴—, необязательно замещенный арил-S—, необязательно замещенный гетероарил-S—, необязательно замещенный циклоалкил-S—, необязательно замещенный гетероциклоалкил-S—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-NR‴—, необязательно замещенный аралкил-NR‴—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-NR‴—,

необязательно замещенный гетероаралкил-NR′′′—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный аралкил-O—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-O—, необязательно замещенный гетероаралкил-O—, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил-S—, необязательно замещенный аралкил-S—, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил-S— или необязательно замещенный гетероаралкил-S—; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой вариант R_z;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, алкила, галогеналкила, галогена, циано, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного (циклоалкил)алкила-, необязательно замещенного циклоалкилокси-, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила-, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного (гетероциклоалкил)алкила-, необязательно замещенного гетероаралкила-, —NR_aR_b, —O—R_3 и —S—R_3; где, например, каждый необязательный заместитель независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, галогеналкил, гидрокси, гидроксиалкил, —SH, —S(алкил), циано, амидо, амино, карбоксилат, глицинат, аланинат, оксо, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R′, R″ и R′′′ независимо выбран из водорода, алкила, гидрокси, гидроксиалкила, ацила и циклоалкила;

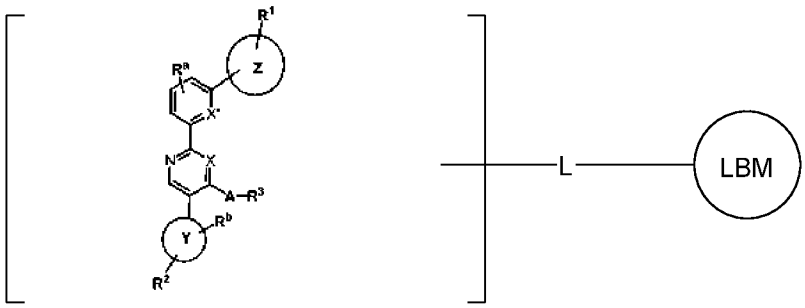
каждый R_x, R_y и R_z независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогена, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкокси, —SH, —S(алкила), циано, амидо, карбоновой кислоты, карбоксилата, сложного эфира, тиосложного эфира, алкоксикарбонила, —C(O)NH(алкила), оксо, циклоалкила, циклоалкилокси, (циклоалкил)алкила-, арила, аралкила-, гетероциклоалкила, гетероарила, (гетероциклоалкил)алкила-, гетероаралкила-, —NR_aR_b, —O—R_4 или —S—R_4; причем необязательно указанные циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, галогеналкила, амино, гидрокси, алкила, циано, нитро, алкенила, аминоалкила, гидроксиалкила и галогеналкокси;

каждый R_a и R_b независимо выбран из водорода, алкила, аминоалкила, ацила, аминоацила, галогена, галогеналкила, гидрокси, галогеналкокси, гидроксиалкила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, (циклоалкил)алкила-, (гетероциклоалкил)алкила-, аралкила- и (гетероарил)алкила-; причем необязательно указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил дополнительно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, галогена, алкенила, циано, гидрокси, гидроксиалкила, алкокси, амино и нитро; или

R_a и R_b объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-8-членного необязательно замещенного кольца; и

каждый R_3 и R_4 независимо выбран из водорода, алкила, аминоацила, фосфата, фосфоната, алкилфосфата, алкоксикарбонила, циклоалкила, (циклоалкил)алкила-, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, аралкила-, гетероаралкила и (гетероциклоалкил)алкила-; или

(f)



I-ii-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X представляет собой CR или N;

A представляет собой O, S, SO_2, SO, —NRC(O), —$NRSO_2$ или N(R); или A отсутствует;

R^3 представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$; или

если A представляет собой —NRC(O), —$NRSO_2$ или N(R); то R и R^3 совместно с атомами, к которым каждый из них присоединен, могут образовывать 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное

кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждое из которых является необязательно замещенным;

X′ представляет собой CR или N;

кольцо Z представляет собой 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждое из которых является необязательно замещенным;

R^1 представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$;

R^a отсутствует, —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$, или —$N(R)_2$;

кольцо Y представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 2-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

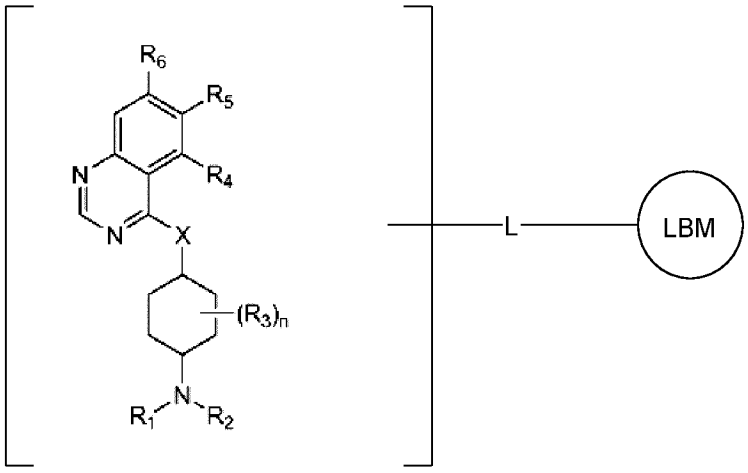
R^2 представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$;

R^b отсутствует или представляет собой —R, галоген, -галогеналкил, —OR, —SR, —CN, —NO_2, —SO_2R, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или —$N(R)_2$;

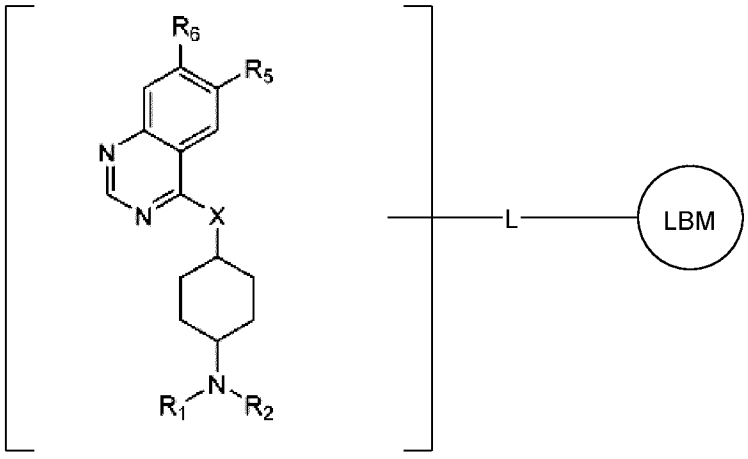
каждый R независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, C_{3-10} арил, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждое из которых является необязательно замещенным; или

две группы R при одном и том же атоме объединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_{3-10} арила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждое из которых является необязательно замещенным; или

(g)



I-jj-1



I-jj-2

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

X представляет собой NH или O;

b равен 0 или 1;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R_1 и R_2 независимо представляют собой H, (C_1-C_4)алкил и гетероциклил, или R_1и R_2 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием моноциклического или бициклического (конденсированного, мостикового или спироциклического) гетероцикла, содержащего 3-8 атомов углерода, необязательно содержащего в дополнение к атому азота один или два дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанные алкил и гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_3 представляет собой (C_1-C_4)алкил, где две соседние алкильные группы могут быть объединены и образовывать мостиковый фрагмент из 3-6 атомов углерода;

R_4 отсутствует или представляет собой галоген или O_b(C_1-C_4)алкил;

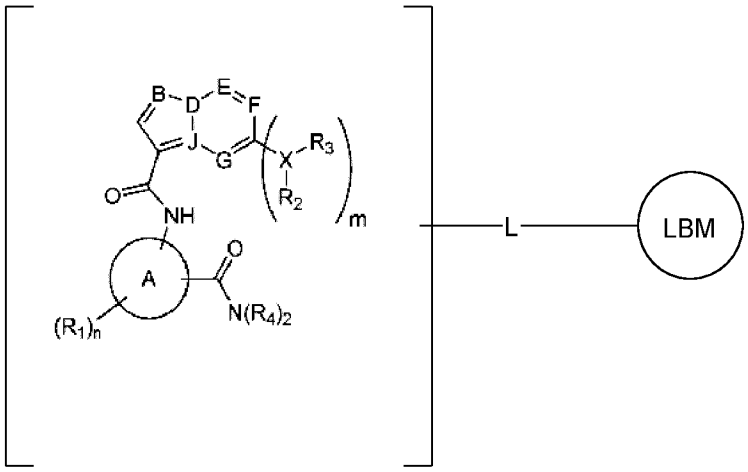
R_5 выбран из C_1-C_4 алкила и C_2-C_4 алкенила, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_b;

R_6 отсутствует или представляет собой галоген или O(C_1-C_4)алкил;

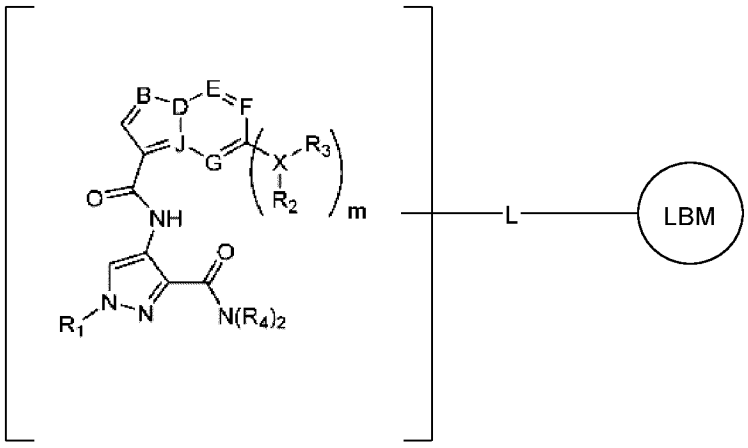
R_a представляет собой галоген, оксо, OH, O_b(C_1-C_4)алкил, CF_3, SO_2(C_1-C_4)алкил или гетероциклил, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из F и (C_1-C_4)алкила; и

R_b независимо выбран из OH, галогена, O_b(C_1-C_4)алкила и CN; или

(h)



I-kk-1



I-kk-2

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

B представляет собой CH, N или S; D представляет собой CH или N; E представляет собой CH или N; F представляет собой CH или N; G представляет собой CH или N; и J представляет собой C или N, при этом, когда B представляет собой S, D представляет собой CH, E представляет собой N, F представляет собой CH, G представляет собой N, и J представляет собой C;

X представляет собой O, S, CH_2 или N;

m равен 0 или 1; n равен 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой пиридинил, пиразолил, тиофенил, фуранил или фенил;

R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, пиримидина, пиперидина и фенила, каждый из которых необязательно замещен (C_1-C_4)алкилом, OH, галогеном, O(C_1-C_4)алкилом, метилпиперидином, $S(O)_2R_c$, $C(O)N(R_b)_2$ или $C(O)O(C_1$-C_4)алкилом;

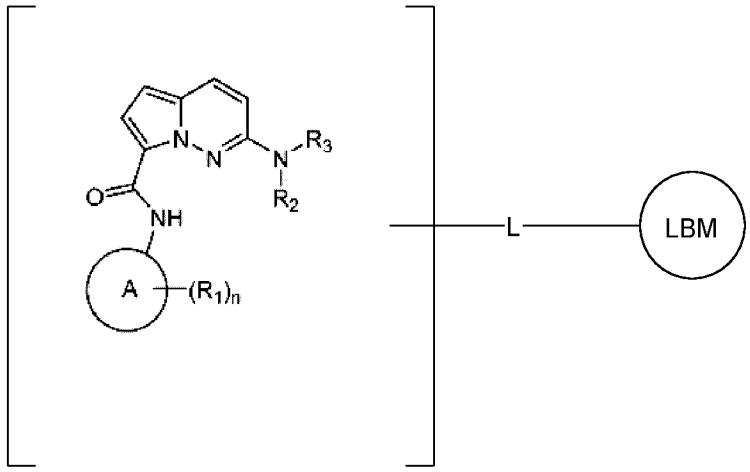
R_2 отсутствует или представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, пиранила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, тиопиранила, пиразолила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, оксо, $N(R_b)_2$, оксопирролидинила или морфолинила, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием пиперазина или морфолина, каждый из которых необязательно замещен оксо;

R_4 независимо представляет собой H или метил;

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила; и

R_c представляет собой метил; или

(i)



I-II-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

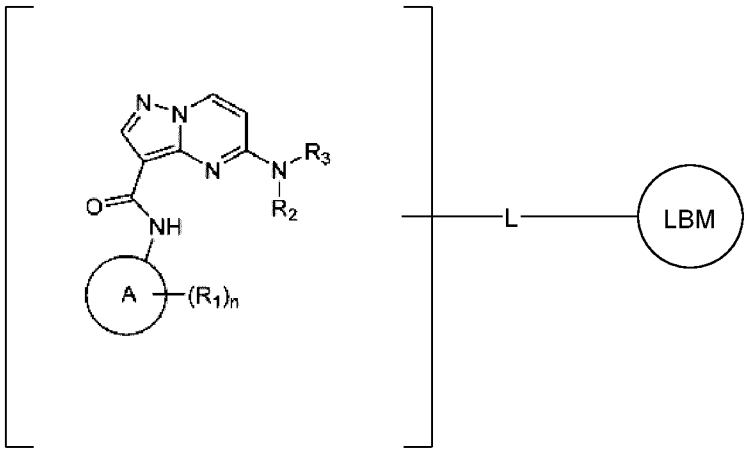
R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN, галогена, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галогеном, OH, CH_3 и OCH_3;

R_2 представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с азот, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галогена и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом и CF_3; и

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила; или

(j)



I-mm-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

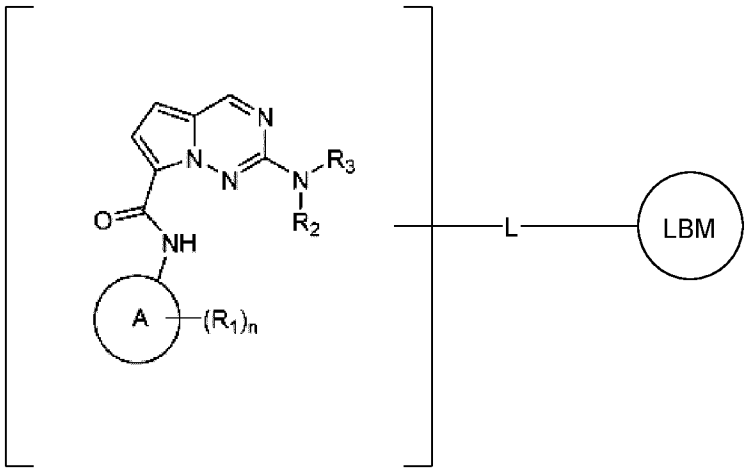
R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN и галогена, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галогеном, OH, CH_3 и OCH_3;

R_2 представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галогена и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом или CF_3; и

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила; или

(k)



I-nn-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

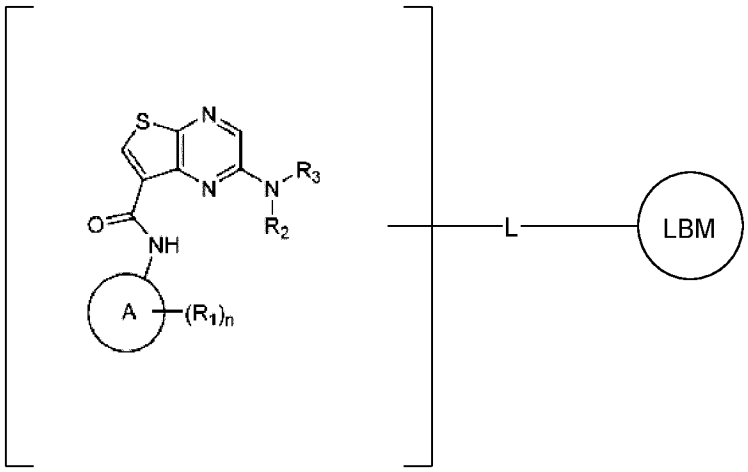
R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN, галогена, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галогеном, OH, CH_3 и OCH_3;

R_2 представляет собой H, и R_3 независимо выбраны из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галоген и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом и CF_3; и

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила; или

(l)



I-oo-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой арил или гетероциклил;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

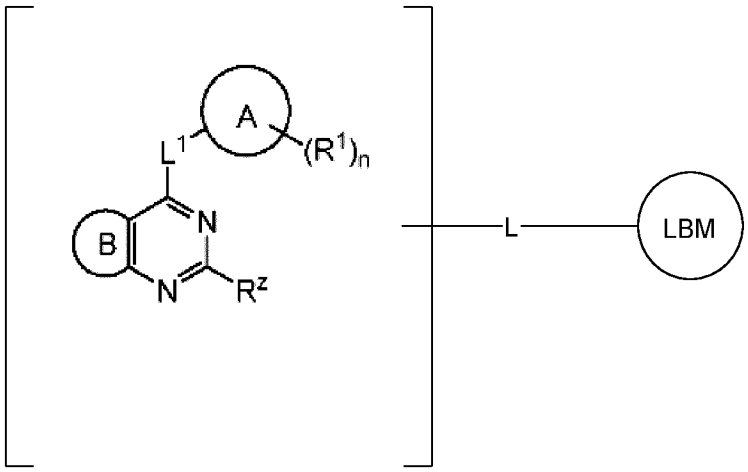
R_1 независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, гетероциклила, CF_3, CHF_2, CN, галогена, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены галогеном, OH, CH_3 и OCH_3;

R_2 представляет собой H, и R_3 независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_8)циклоалкила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогеном, OH, $N(R_b)_2$ или морфолинилом, или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из (C_1-C_4)алкила, (C_3-C_6)циклоалкила, CF_3, CHF_2, OH, галогена и NH_2, где указанный алкил необязательно замещен (C_3-C_6)циклоалкилом и CF_3; и

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_4)алкила; или

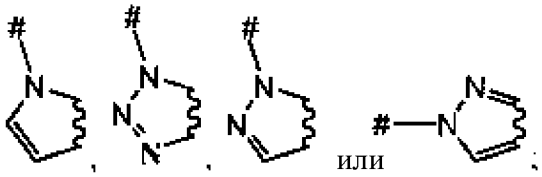
(m)



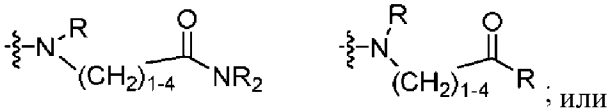
I-pp-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо B представляет собой  или ;

где 〰 представляет собой часть кольца, конденсированную с пиримидиновым кольцом, и # представляет собой $-L^2(R^4)_p-R^X$; каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой $-R^2$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, Cy, или $-N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



; или

две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащее 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^x представляет собой водород, $-R^2$, -CN, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, $-N(R)_2$, -NH[Ar], -OR или $-S(O)_2N(R)_2$;

R^z представляет собой водород, -R^2, -CN, -NO_2, галоген, -C(O)N$(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, -N$(R)_2$, -NH[Ar], -OR или -S$(O)_2$N$(R)_2$;

[Ar] представляет собой фенил или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где [Ar] замещен m группами R^1;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены -N(R)-, -N(R)C(O)-, - C(O)N(R)-, -N(R)S$(O)_2$-, -S$(O)_2$N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S$(O)_2$-;

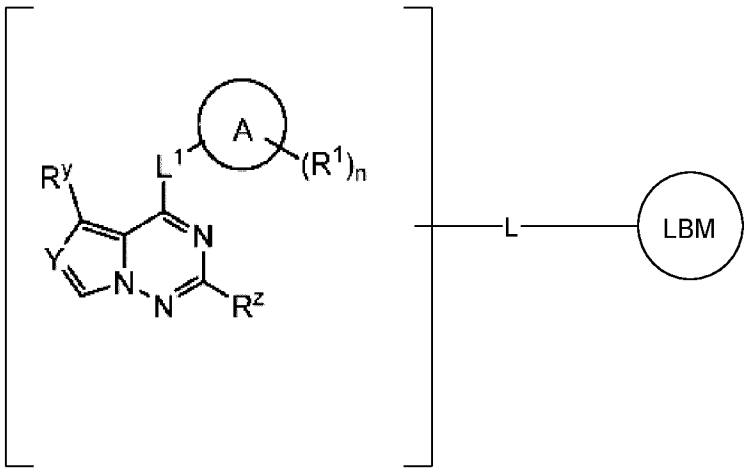
L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены -N(R)-, -N(R)C(O)-, - C(O)N(R)-, -N(R)S$(O)_2$-, -S$(O)_2$N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S$(O)_2$-;

m равен 0-4;

n равен 0-4; и

p равен 0-2; или

(n)



I-qq-1

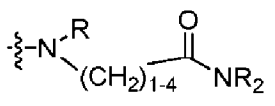
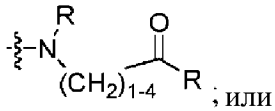
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Y представляет собой N или C-R^x;

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 и R^v независимо представляет собой $-R^2$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или $-N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



; или

две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C1-6 алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^x и R^y независимо представляет собой водород, $-R^2$, -CN, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, $-N(R)_2$, - H[Ar], -OR или $-S(O)_2N(R)_2$; или

R^x и R^y объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного частично ненасыщенного карбоциклического кольца или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^z представляет собой водород, $-R^2$, -CN, $-NO_2$, галоген, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)OR, -C(O)R, $-N(R)_2$, -NH[Ar], -OR или $-S(O)_2N(R)_2$;

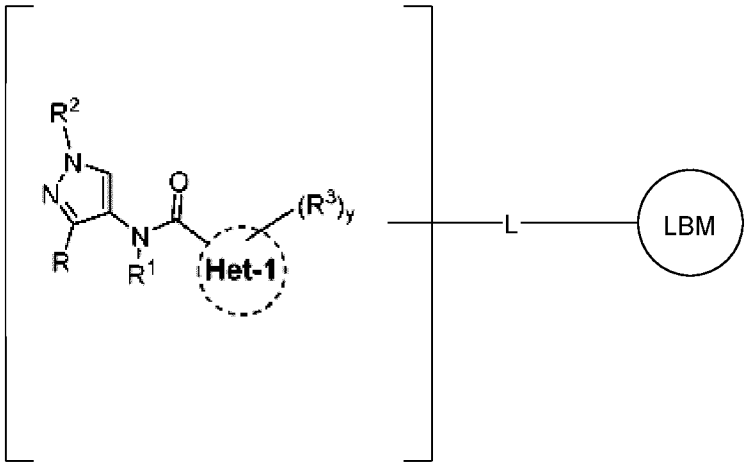
[Ar] представляет собой фенил или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный [Ar] замещен m группами R^r;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$;

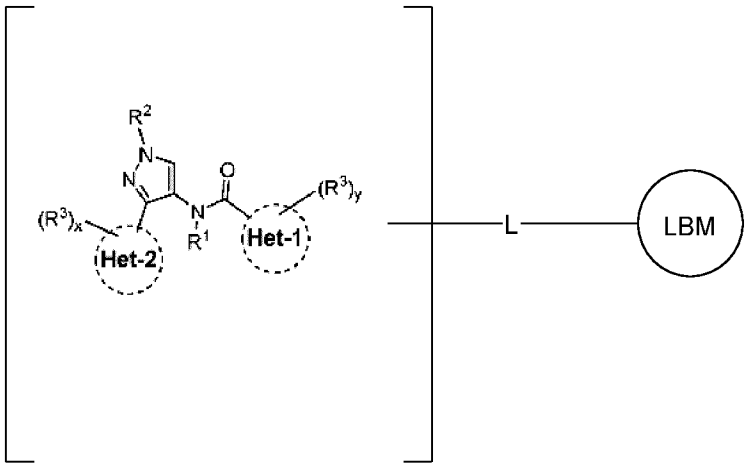
m равен 0-4; и

n равен 0-4; или

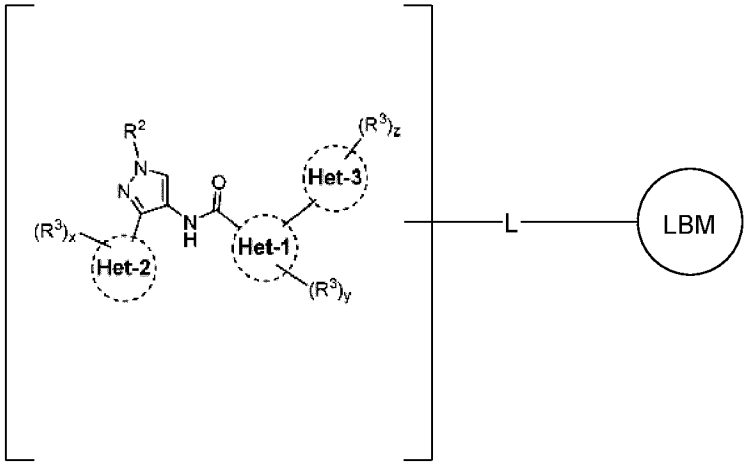
(o)



I-rr-1



I-rr-2



I-rr-3

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

R представляет собой алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероарил, арил, галоген, амид или CN;

R^1 представляет собой H, алифатическую группу или гетероалифатическую группу;

или R и R^1 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклильное кольцо;

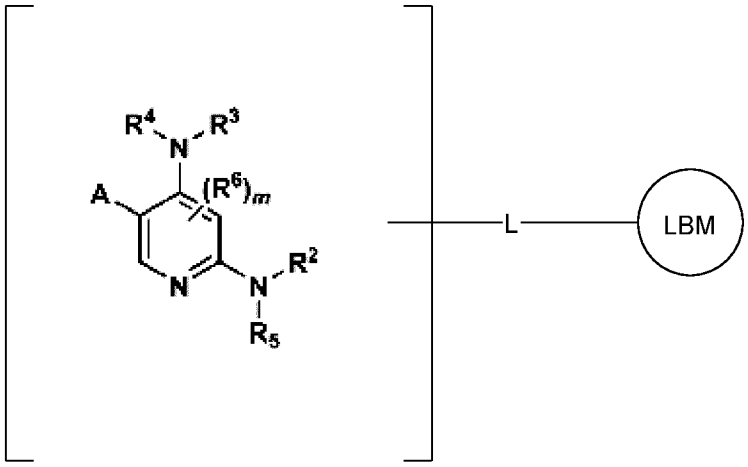
R^2 представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, арил, амид, гетероциклил или аралифатическую группу;

каждый R^3 независимо представляет собой H, алифатическую группу, галоген, гетероалифатическую группу, —O-алифатическую группу, гетероциклил, арил,

аралифатическую группу, —O-гетероциклил, гидроксил, нитро, циано, карбоксил, карбоксильный сложный эфир, ацил, амид, амино, сульфонил, сульфонамид, сульфанил, сульфинил, галогеналкил, алкилфосфат или алкилфосфонат;

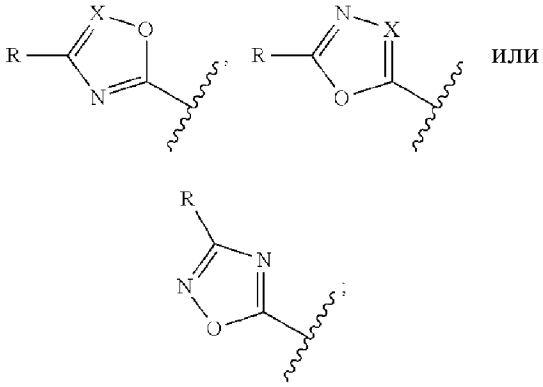
y составляет от 1 до 6; или

(p)



I-ss-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:



A представляет собой

X представляет собой N или C—R^7;

R представляет собой водород, R^1, галоген, циано, нитро, —OR^1, —C(=O)—R^1, —C(=O)O—R^1, —C(=O)NR^{11}—R^1, —$S(=O)_2$—R^1, —NR^{11}C(=O)—R^1, —NR^{11}C(=O)$NR^{11}R^{11}$, —NR^{11}C(=O)O—R^1, —$NR^{11}S(=O)_2R^1$ или —$NR^{11}R^{11}$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^{1a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10-членный гетероцикл,

содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a};

R^{1a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a;

R^2 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 1-4 R^{2a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, галогена, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-2 R^a;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{3a}, 5-10-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a} или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$,

—$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-1 R^a;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^f, (CH_2)-фенила, замещенного 0-3 R^d, и —(CH_2)-5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 и R^7 в каждом случае независимо выбраны из водорода, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)_2R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a, при условии, что R^6 и R^7 оба не представляют собой водород;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, R^e, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f, CH_2-фенил, замещенный 0-3 R^d, или —(CH_2)-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенный 0-3 R^d; или

R^{11} совместно с другим R^{11}, R^1 или R^2 при одном и том же атоме азота могут быть объединены с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^a представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14 членный карбоцикл, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$; или два R^a при соседних или при одном и том же атоме углерода образуют циклической ацеталь формулы —O—$(CH_2)_n$—O— или —O—CF_2—O—, где n выбран из 1 или 2;

R^b представляет собой водород, R^e, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^d, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, —OR^e, —$(CH_2)_rC(O)R^c$, —NR^eR^e, —$NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $(CH_2)_r$-фенила, замещенного 0-3 R^f;

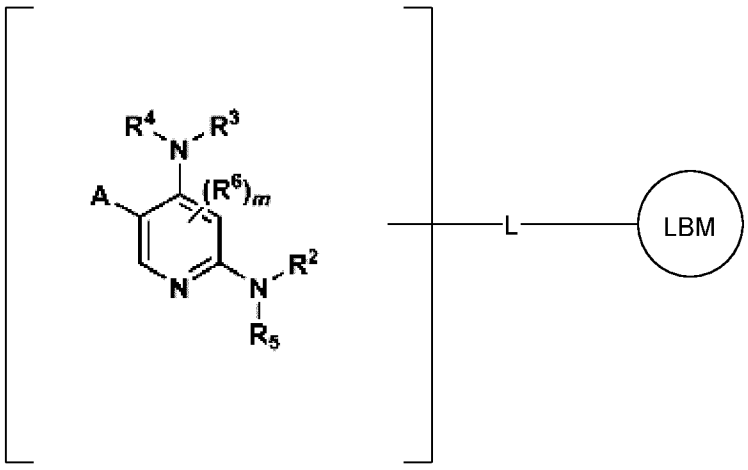
R^f представляет собой водород, галоген, NH_2, OH или $O(C_{1-6}$алкил);

p равен 0, 1 или 2;

r равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равен 0, 1 или 2; или

(q)



I-tt-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A представляет собой триазол, необязательно замещенный 0-2 R;

X представляет собой N или C—R^7;

R представляет собой водород, R′, галоген, циано, нитро, —OR^1, —C(=O)—R^1, —C(=O)O—R^1, —$C(=O)NR^{11}$—R^1, —$S(=O)_2$—R^1, —$NR^{11}C(=O)$—R′, —$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^1$, —$NR^{11}C(=O)O$—R′, —$NR^{11}S(=O)_2R^1$ или —$NR^{11}R^1$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^{1a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10-членный гетероцикл,

содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O, и S, замещенный 0-3 R^{1a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a};

R^{1a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(C)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a;

R^2 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 1-4 R^{2a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, галогена, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, 0 и $S(O)_p$, замещенного 0-2 R^a;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{3a}, 5-10-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 $R^{3'}$, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$,

—$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-1 R^a;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^f, (CH_2)-фенила, замещенного 0-3 R^d, и —(CH_2)-5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 и R^7 в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6}галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a, при условии, что R^6 и R^7 оба не представляют собой водород;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой водород, R^e, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f, CH_2-фенил, замещенный 0-3 R^d, или —(CH_2)-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенный 0-3 R^d; или

R^{11} совместно с другим R^{11}, R^1 или R^2 при одном и том же атоме азота могут быть объединены с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^a представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержат атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$; или два R^a при соседних или при одном и том же атоме углерода образуют циклический ацеталь формулы —O—$(CH_2)_n$—O— или —O—CF_2—O—, где n выбран из 1 или 2;

R^b представляет собой водород, R^e, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^d, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, —OR^e, —$(CH_2)_rC(O)R^c$, —NR^eR^e, —$NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $(CH_2)_r$-фенила, замещенного 0-3 R^f;

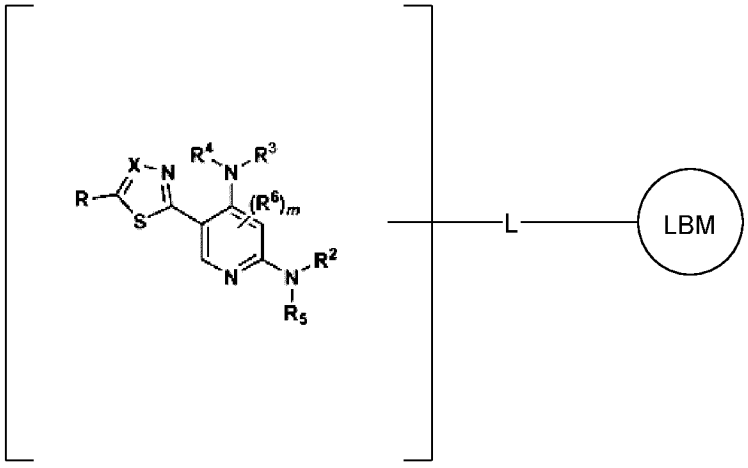
R^f представляет собой водород, галоген, NH_2, OH или $O(C_{1-6}$алкил);

p равен 0, 1 или 2;

r равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

m равен 0, 1 или 2; или

(r)



I-uu-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N или C—R^7;

R представляет собой R^1, галоген, циано, нитро, —O—R^1, —C(=O)—R^1, —C(=O)O—R^1, —C(=O)NR^{11}—R^1, —$S(=O)_2$—R^1, —$NR^{11}C(=O)$—R^1, —$NR^{11}C(=O)NR^{11}$—R^1, —$NR^{11}C(=O)O$—R^1, —$NR^{11}S(=O)_2$—R^1 или —NR^{11}—R^1;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^{1a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{1a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10 членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a}, 5-10-

членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{1a};

R^{1a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, замещенный 0-3 R^a;

R^2 представляет собой C_{6-10} арил, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a}, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-4 R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, галогена, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержат атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-2 R^a;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{3-10}циклоалкил, замещенный 0-3 R^{3a}, C_{6-10} арил, замещенный 0-3 R^{3a}, 5-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a}, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{3a};

R^{3a} представляет собой водород, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^a,

C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл, замещенный 0-1 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-1 R^a;

R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^f, (CH_2)-фенила, замещенного 0-3 R^d, и —(CH_2)-5-7-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$;

R^6 и R^7 в каждом случае независимо выбран из водорода, =O, F, Cl, Br, OCF_3, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкила, замещенного 0-2 R^a, C_{1-6} галогеналкила, —$(CH_2)_r$-3-14-членного карбоцикла, замещенного 0-3 R^a, или —$(CH_2)_r$-5-7-членного гетероцикла или гетероарила, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^a, при условии, что R^6 и R^7 оба не представляют собой водород;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой R^e, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^f, CH_2-фенил, замещенный 0-3 R^d, или —(CH_2)-5-7-членный гетероцикл или гетероарил, каждый из которых содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, и замещен 0-3 R^d;

в качестве альтернативы R^{11} совместно с другим R^{11}, R^1 или R^2 при одном и том же атоме азота могут быть объединены с образованием необязательно замещенного азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или 4-(C_{1-6} алкил)пиперазинила;

R^A представляет собой R^d, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CHF_2, CN, NO_2, —$(CH_2)_rOR^b$, —$(CH_2)_rSR^b$, —$(CH_2)_rC(O)R^b$, —$(CH_2)_rC(O)OR^b$, —$(CH_2)_rOC(O)R^b$, —$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, —$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, —$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, —$S(O)_pNR^{11}R^{11}$, —$NR^bS(O)_pR^c$, —$S(O)_2R^c$, —$S(O)_2R^c$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{1-6} галогеналкил, —$(CH_2)_r$-3-14-членный карбоцикл или —$(CH_2)_r$-5-7-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$; в качестве альтернативы два R^a при соседних или одном и том же атоме

углерода образуют циклический ацеталь формулы —O—$(CH_2)_n$—O— или —O—CF_2—O—, где n выбран из 1 или 2;

R^b представляет собой R^c, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^d, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6}циклоалкил, замещенный 0-2 R^d, или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^d;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-1 R^f, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^d представляет собой водород, F, Cl, Br, OCF_3, CF_3, CN, NO_2, —OR^e, —$(CH_2)_rC(O)R^c$, —NR^eR^e, —$NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} алкил или $(CH_2)_r$-фенил, замещенный 0-3 R^f;

R^e выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $(CH_2)_r$-фенила, замещенного 0-3 R^f;

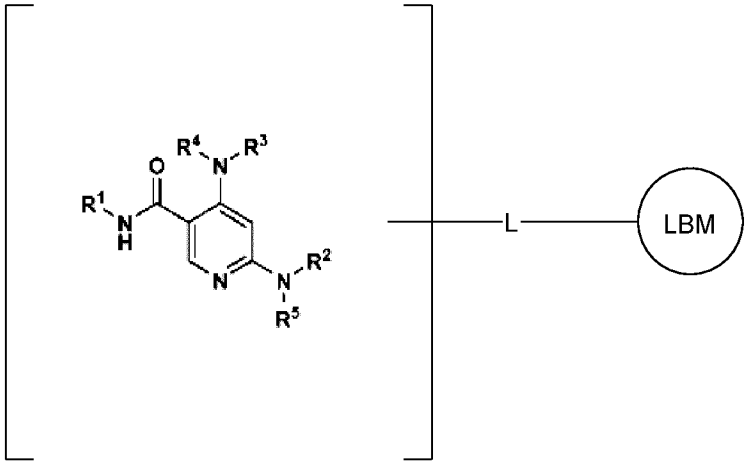
R^f представляет собой водород, галоген, NH_2, OH или O(C_{1-6}алкил);

p равен 0, 1 или 2;

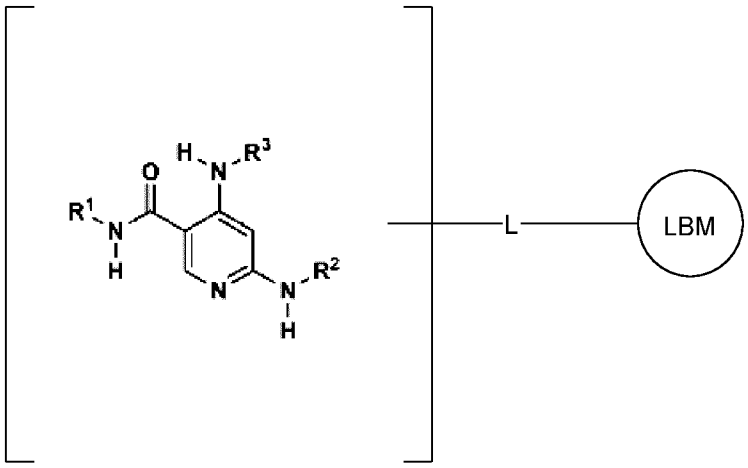
r равен 0, 1, 2, 3, или 4; и

m равен 0, 1 или 2; или

(s)



I-vv-1



I-vv-2

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

R^1 представляет собой:

(a) C_{2-3} гидроксиалкил, замещенный 0-4 R^{1a}, где R^{1a} независимо выбран из F, Cl, —OH, —CHF_2, —CN, —CF_3, —OCH_3 и циклопропила;

(b) C_{1-3} алкил, замещенный —O(C_{1-3} алкилом) и 0-4 R^{1a}, где R^{1a} независимо выбран из F, Cl, —OH, —CHF_2, —CN, —CF_3 и циклопропила;

(c) C_{4-8} алкил, замещенный 0-7 R^{1a}, где R^{1a} независимо выбран из F, Cl, —OH, —CHF_2, —CF_3, —CN—OCH_3, циклопропила и —$OP(O)(OH)_2$;

(d) —$(CH_2)_{2-4}NHC(O)(C_{1-6}$ алкил), —$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-6}$алкил), —$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH(C_{1-6}$ алкил) или —$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N(C_{1-4}$ алкил)$_2$;

(e) циклогексил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из —OH, —OCH_3, C_{1-6} алкила, C_{1-6}гидроксиалкила, —$C(O)NH_2$, —C(O)NH(C_{1-3} алкила), —C(O)NH(C_{1-6}гидроксиалкила), —C(O)NH(C_{3-6} циклоалкила), —C(O)NH(C_{3-6} фторциклоалкила), —NHC(O)(C_{1-3} алкила), —NHC(O)O(C_{1-3} алкила), —$NHS(O)_2CH_3$, —$S(O)_2NH_2$, —$S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), —S(C_{1-3} алкила), тиазолила, метилпиразолила и C_{1-3} алкила, замещенного —OH и циклопропилом;

(f) —$(CH_2)_2$(фенил), где указанный фенил замещен —$C(O)NH_2$, —C(O)NH(C_{1-3} алкилом) или —$S(O)_2NH_2$; или

(g) пиперидинил, замещенный —C(O)(C_{1-3} алкилом);

R^2 представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил или триазолил, каждый из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, —OH, —CN, C_{1-3} алкила, $—CH_2C(O)OCH_3$, $—O(C_{1-3}$алкила), $—NH_2$, $—NH(C_{1-3}$ алкила), —NH(циклопропила), $—C(O)NH_2$, $—NHC(O)(C_{1-3}$ алкила), —NH(тетрагидропиранила), гидроксипирролидинила, =O, —O(пиперидинила) и пиридинила; и

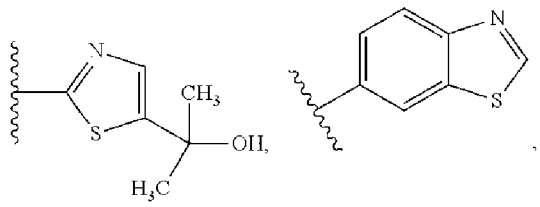
R^3 представляет собой:

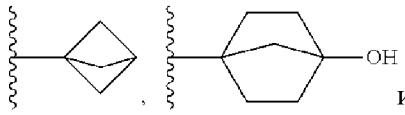
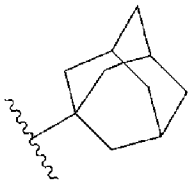
(a) C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, $—CH_3$, $—CF_3$ и C_{3-6}циклоалкила;

(b) C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, C_{1-3} гидроксиалкила, $—CH_3$, $—CF_2H$, $—NH_2$ и $—C(O)OCH_2CH_3$;

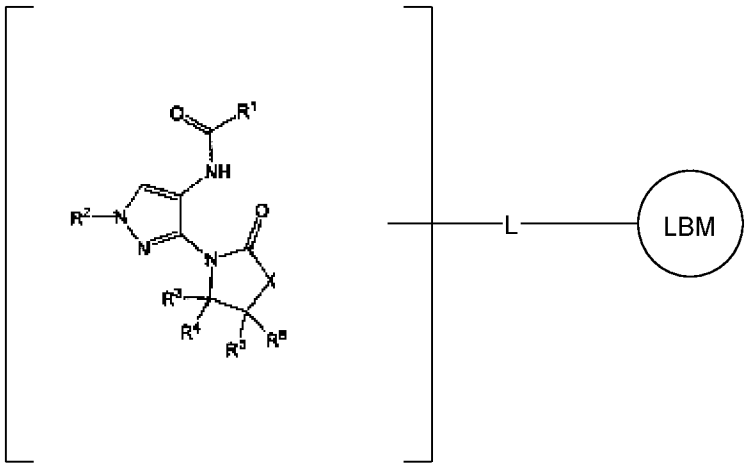
(c) оксетанил, тетрагидропиранил или фтортетрагидропиранил;

(d) фенил, замещенный 0-2 заместителями, независимо выбранными из —OH, —CN, $—O(C_{1-3}$ алкила), C_{1-3} гидроксиалкила, $—C(O)NH_2$, $—S(O)_2NH_2$, $—NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), пиразолила, имидазолила и метилтетразолила; или



(e)  или  ; или

(t)



I-xx-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 представляет собой необязательно замещенную ароматическую гетероциклическую группу или необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу;

R^2 представляет собой атом водорода или заместитель;

R^3 и R^4 независимо представляют собой атом водорода или заместитель, или R^3 и R^4 в комбинации необязательно образуют необязательно замещенное кольцо;

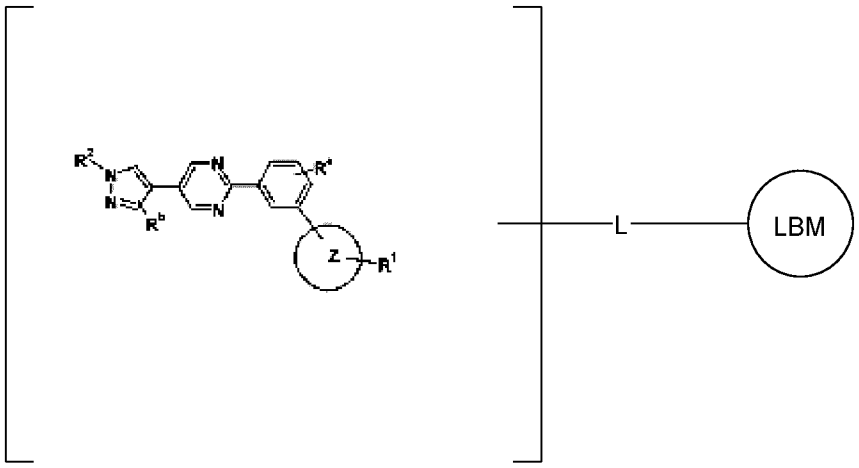
R^5 и R^6 независимо представляют собой атом водорода или заместитель, или R^5 и R^6 в комбинации необязательно образуют необязательно замещенное кольцо;

X представляет собой CR^7R^8, NR^9, O или S;

R^7 и R^8 независимо представляют собой атом водорода или заместитель, или R^7 и R^8 в комбинации необязательно образуют необязательно замещенное кольцо; и

R^9 представляет собой атом водорода или заместитель; или

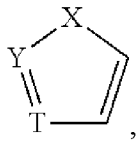
(u)



I-zz-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 отсутствует или представляет собой A или Q-Het,

Z представляет собой 

,

где

X представляет собой O, S или N,

Y представляет собой C или N,

T представляет собой C или N, или

Z представляет собой пиридин или пиридазиновую группу,

R^a отсутствует, OR^3, CF_3, Hal или NO_2,

R^b отсутствует или представляет собой A или COHet,

R^2 представляет собой H, Het, Q-Het, Cyc, A или OA,

каждый Het независимо представляет собой 4-9-членное моноциклическое кольцо или конденсированное, спиро или мостиковое бициклическое кольцо, которое является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и группу CO, SO или SO_2, и где 1 или 2 H атома могут быть заменены на A, OA, COA, CN, Hal, NO_2, OR^3, SOA и/или SO_2A,

Cyc представляет собой 4-8-насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее группу SO, SO_2 или CO и необязательно замещенное одной или двумя

группами, выбранными из $CO(NR^3)_2$, COHet, OR^3, Het^1, A, CH_2Het^1, NH_2, NHCOA, OCH_2Cyc^1, SO_2A и —SA(=NH)(=O),

каждый Q независимо представляет собой линейный или разветвленный алкилен, содержащий 1-6 атомов углерода, где 1-5 атомов H могут быть заменены группой, независимо выбранной из OR^3, Hal и $N(R^3)_2$, и где 1 или 2 группы CH_2 могут быть заменены группой, независимо выбранной из CO, SO, SO_2 и NR^3, или Q представляет собой 4-8-членное бивалентное гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

каждый A независимо представляет собой линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, где 1-7 атомов H могут быть заменены группой, независимо выбранной из —OR^3, Hal, $NHSO_2A$, SO_2A, SOA и $N(R^3)_2$, и где 1, 2 или 3 несоседние группы —CH_2— могут быть заменены группой, независимо выбранной из —CO—, NR^3 и —O—,

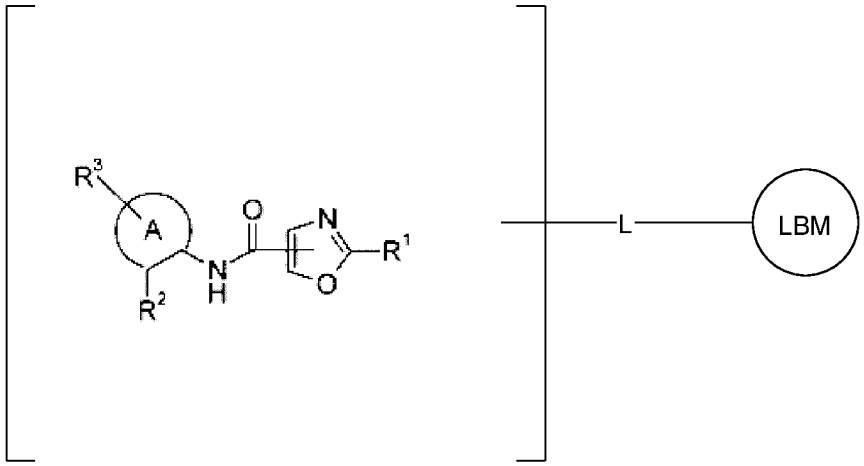
каждый Hal независимо представляет собой F, Cl, Br или I,

каждый R^3 независимо представляет собой H или C_1-C_6-алкил, где 1 атом H может быть заменен группой, выбранной из OH, O—C_1-C_6-алкила и Hal,

каждый Het^1 независимо представляет собой пяти- или шестичленный насыщенный моноциклический гетероцикл, который содержит 1-3 атома N и/или O, которые необязательно монозамещены A,

Cyc^1 представляет собой циклоалкил с 3-7 атомами; или

(v)



I-aaa-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил;

R^1 представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя R^{10};

R^2 представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-R^0$, $-C(O)NH-R^{00}-OH$, $-C(O)NH-R^{00}-OR^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, -C(O)NH- циклоалкил, -C(O)NH-гетероциклоалкил, -C(O)NH-(пиразолил, необязательно замещенный R^0), $-C(O)-R^0$, -C(O)-циклоалкил, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH-R^0$, $-S(O)_2NH$-циклоалкил, $-R^{00}-OH$, $-R^{00}-OR^0$, $-R^{00}$-(морфолин-4-ил) фенил, оксадиазолил или тетразолил, необязательно замещенный R^0, где оксадиазолил в R^2 представляет собой R^0, R^{00}-OH или может быть замещен R^0-OR^0;

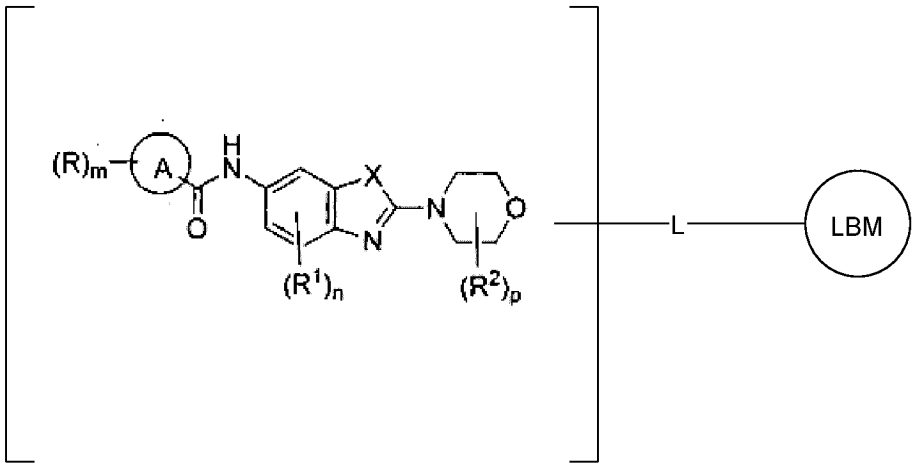
R^3 представляет собой H, R^0, галогено-низший алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, $-C(O)N(R^0)_2$, $-R^{00}$-циклоалкил, $-R^{00}$-гетероциклоалкил, $-R^{00}$-фенил, $-R^{00}$-OH или $-R^{00}-OR^0$, где указанные циклоалкил в R^3, гетероциклоалкил, фенил и пиридил, R^0, галоген, $-C(O)OR^0$, $-C(O)-R^0$, -OH, $-OR^0$, $-S(O)_2-R^0$, -O-галогено-низший алкил, $-OR^{00}$-(морфолин-4-ил), $-R^{00}$-OH, $-R^{00}-OR^0$, морфолин-4-ил или $-R^{00}$-(морфолин-4-ил) могут быть замещены;

R^{10} могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга и представляют собой R^0, галоген, галогено-низший алкил, циклоалкил, $-OR^0$, необязательно замещенный амино, -O-галогено-низший алкил, $-R^{00}$-OH, $-R^{00}-OR^0$ или $-R^{00}$-, который необязательно является аминозамещенным,

R^0 представляют собой одинаковые или различные низшие алкилы,

R^{00} представляют собой одинаковые или различные низшие алкилены; или

(w)



I-bbb-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X выбран из O, S и NH;

A выбран из арила или гетероарила;

R в каждом случае независимо выбран из водорода, циано, галогена, гидрокси, $-NO_2$, $-NR^3R^4$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила или необязательно замещенного гетероарила; причем указанный необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^5R^6$ или $-COOR^7$;

R^1 в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, алкила, арила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила, Y-арилалкила или -Y-циклоалкила; где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и арилалкил могут быть необязательно замещены гидрокси, алкилом, галогеналкилом, циано или галогеном;

Y выбран из непосредственной связи, O, -C(O)- или NR^7;

R^2 в каждом случае независимо выбран из водорода, карбокси, циано, гидрокси, гидроксиалкила, алкила, арила, гетероарила, $-SO^2R^5$ или оксо;

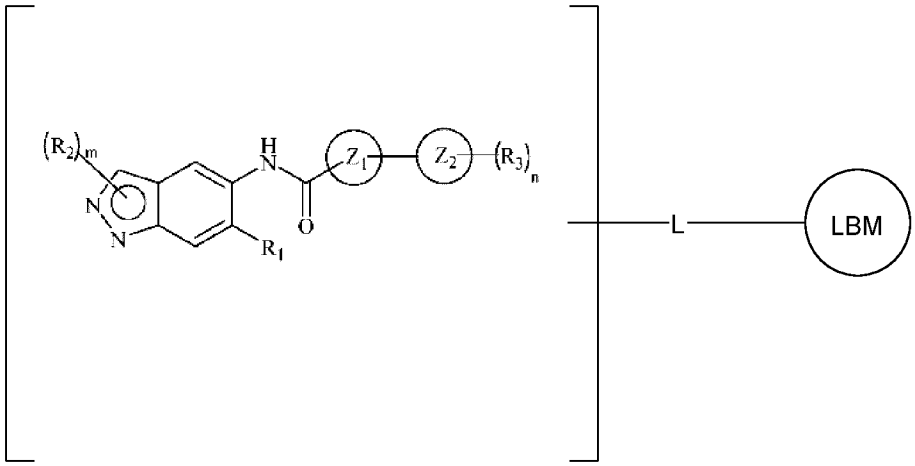
R^3 и R^4 независимо выбраны из водорода, гидроксиалкила, аминоалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного арила; причем указанный необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из галогена, галогеналкила или $-COOR^7$;

R^5 и R^6 независимо выбраны из водорода, алкила, COR^7 или $-COOR^7$;

R^7 в каждом случае независимо выбран из водорода или алкила; и

m, n и p выбраны из 1, 2 или 3; или

(x)



I-ccc-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

кольцо Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или непосредственную связь;

R_1 представляет собой алкил, циано, $—NR_aR_b$ или необязательно замещенную группу, выбранную из циклоалкила, арила или гетероциклила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксиалкил, амино, аминоалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $—OCO—CH_2—O$-алкил, $—OP(O)(O\text{-алкил})_2$ или $—CH_2—OP(O)(O\text{-алкил})_2$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила или циклоалкила; причем указанный заместитель в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкокси, гидроксил, гидроксиалкил, галогеналкил или галогеналкокси;

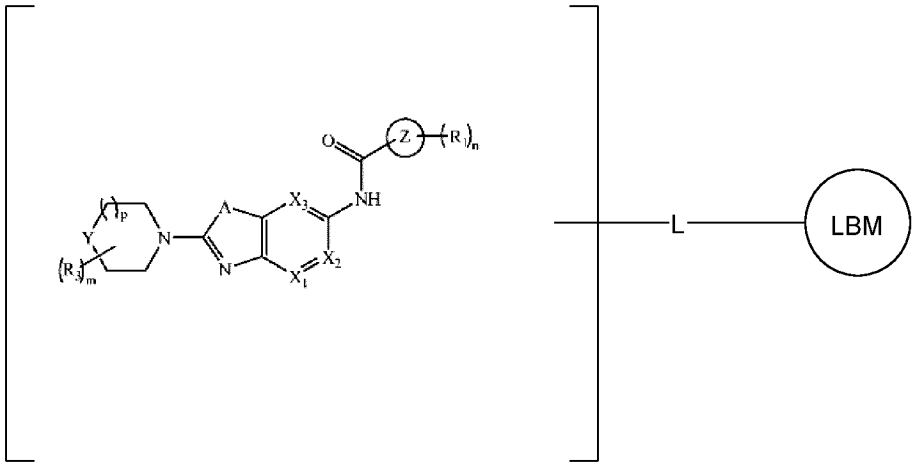
R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, $—NR_aR_b$, гидроксил или гидроксиалкил;

R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксиалкил, —SO_2-алкил или необязательно замещенный циклоалкил;

‘m’ и ‘n’ независимо представляют собой 1 или 2; или

(y)



I-ddd-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X_1 и X_3 независимо представляют собой CH или N; X_2 представляет собой CR_2 или N; при условии, что один и не более одного из X_1, X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой —CH_2— или O;

кольцо Z представляет собой арил или гетероциклил;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; причем указанный заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиалкил или —NR_aR_b;

R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или —NR_aR_b; причем указанная заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

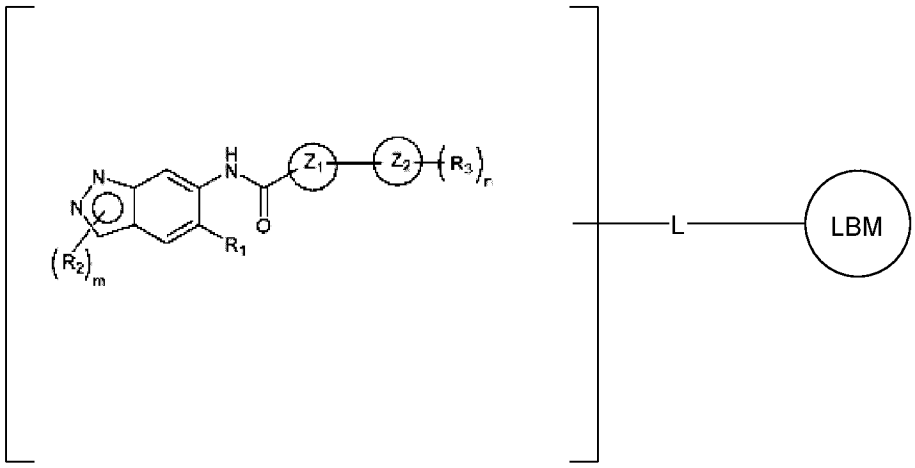
R_3 в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероциклил;

m и n независимо представляют собой 0, 1 или 2;

p равен 0 или 1; или

(z)



I-eee-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или отсутствует;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил или гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, амино, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_2 в каждом случае представляет собой водород, галоген, амино, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

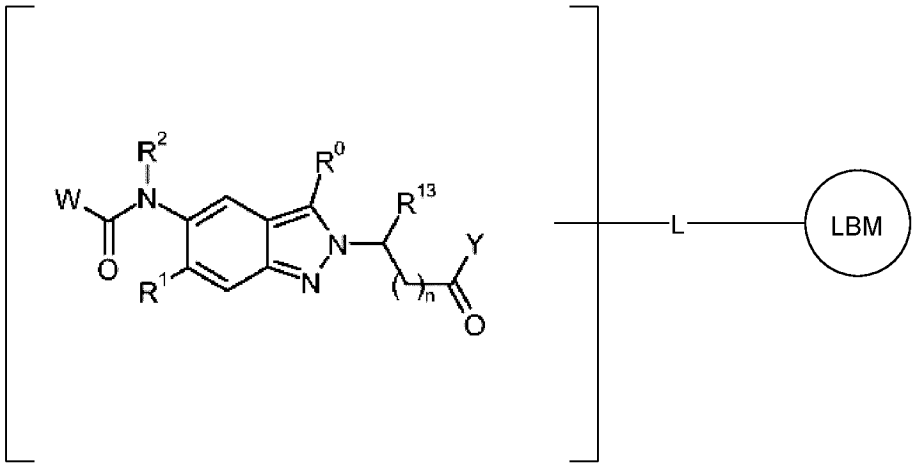
R_3 в каждом случае представляет собой гидрокси, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или —NR_aR_b;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

m в каждом случае равен 0, 1 или 2; и

n в каждом случае равен 0, 1 или 2; или

(aa)



I-fff-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^0 представляет собой водород или C_1-C_4-алкил, где C_1-C_4-алкильный радикал необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и галогена;

R^1 представляет собой водород, галоген, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)R^d$, гидрокси или C_1-C_6-алкил, где C_1-C_6-алкильный радикал необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкокси, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3-C_8-циклоалкокси, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гетероциклоалкила, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c,

или представляет собой C_1-C_6-алкокси, где радикал C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, C_3-C_8-циклоалкила, который

необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкокси, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3-C_8-циклоалкокси, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гетероциклоалкила, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c, арила, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c, или 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из R^c,

или представляет собой C_3-C_8-циклоалкокси или гетероциклоалкокси, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или представляет собой арилокси или 5- или 6-членный гетероарилокси, где указанные арилокси и 5- или 6-членный гетероарилокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_6-алкил и C_1-C_6-алкокси,

или представляет собой C_3-C_8-циклоалкил или гетероциклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или представляет собой C_2-C_6-алкенил или C_2-C_6-алкинил,

или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C_1-C_4-алкил или 5- или 6-членный гетероарил-C_1-C_4-алкил, где арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_6-алкила, C_3-C_8-циклоалкила и C_1-C_6-алкокси;

R^a представляет собой C_1-C_6-алкил, C_3-C_{10}-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-алкокси, гетероциклоалкила, —C(=O)O—C_1-C_6-алкила и S(=O)$_2$—C_1-C_6-алкила;

R^b представляет собой C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил;

или R^a и R^b совместно с атомом азота образуют 5- или 6-членный гетероцикл, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила;

R^c представляет собой гидрокси, галоген, циано, C_1-C_3-алкил или C_1-C_3-алкокси;

R^d представляет собой водород, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил;

R^2 представляет собой водород, C_1-C_6-алкил или C_3-C_6-циклоалкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1-C_6-алкил;

W представляет собой 5-членный гетероарил, который содержит один-три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и необязательно может быть монозамещен R^3 и необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R^4 или

W представляет собой пиридил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил или 1,3,5-триазинил, который необязательно может быть монозамещен R^3 и необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R^4;

R^3 представляет собой водород, галоген, циано, C(=O)R^a, NH_2, NHR^a, N(R^a)R^b, N(H)C(=O)R^a или C_1-C_6-алкил,

где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)R^a, C(=O)OH, C(=O)OR^a, S(=O)$_2$—C_1-C_6-алкила, NH_2, NHR^a, N(R^a)R^b, C_1-C_6-алкокси, C_3-C_8-циклоалкокси,

где C_1-C_6-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами галогенов;

или C_1-C_6-алкил необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_6-циклоалкила и гетероциклоалкила,

где C_3-C_6-циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно могут быть моно-, ди- или тризамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси,

или C_1-C_6-алкил необязательно моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из арила и 5- или 6-членного гетероарила,

где арил и 5- или 6-членный гетероарил необязательно могут быть моно-, ди- или тризамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси,

или R^3 представляет собой C_1-C_6-алкокси,

где C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_3-C_8-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкокси,

или представляет собой C_3-C_6-циклоалкил, гетероциклоалкил или C_5-C_{11}-спироциклоалкил, где циклоалкил, гетероциклоалкил и спироциклоалкил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)R^a$, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, C_1-C_6-алкила и C_1-C_4-алкокси;

или представляет собой арил или 5-10-членный гетероарил,

где арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкил, NO_2, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, C_3-C_8-циклоалкила, C_1-C_3-алкокси и C_1-C_3-алкила, где

C_1-C_3-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами галогенов;

R^4 представляет собой галоген, гидрокси, циано или C_1-C_6-алкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными

радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкокси, где C_1-C_6-алкокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_2-C_6-алкенила, C_2-C_6-алкинила, C_3-C_{10}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и арила, где арил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R;

или R^4 представляет собой арил или гетероарил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами R;

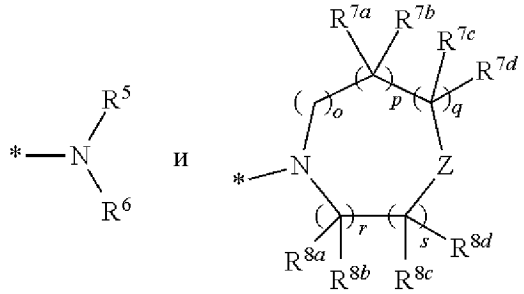
или R^4 представляет собой $C(=O)R^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, NO_2, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N{=}S(=O)(R^a)R^b$, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, SH, SR^a, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ или $S(=O)(=N{-}R^a)R^b$;

R представляет собой галоген, циано, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_3-C_{10}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил, гетероарил, $C(=O)R^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $C(=O)OR^a$, NH_2, NHR^a, $N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^a)C(=O)R^a$, $N(H)C(=O)NH_2$, $N(H)C(=O)NHR^a$, $N(H)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(=O)NH_2$, $N(R^a)C(=O)NHR^a$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)OR^a$, $N(R^a)C(=O)OR^a$, NO_2, $N(H)S(=O)R^a$, $N(R^a)S(=O)R^a$, $N(H)S(=O)_2R^a$, $N(R^a)S(=O)_2R^a$, $N{=}S(=O)(R^a)R^b$, OH, C_1-C_6-алкокси, $OC(=O)R^a$, $OC(=O)NH_2$, $OC(=O)NHR^a$, $OC(=O)N(R^a)R^b$, SH, SR^a, $S(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ или $S(=O)(=NR^a)R^b$;

n представляет собой 0 или 1;

Y представляет собой группу, выбранную из:

(II)



,

где * представляет собой место присоединения указанной группы к остальной молекуле;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкила;

R^6 представляет собой водород или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C_3-C_{10}-циклоалкила, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси, или представляет собой C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_3-C_{10}-циклоалкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть замещен гидрокси или представляет собой гетероциклоалкил, где

гетероциклоалкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси, или представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероарил, где

арил и 5- или 6-членный гетероарил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы,

состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-алкокси, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^a$ и $S(=O)_2N(R^a)R^b$;

R^{7a} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{7b} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{7a} и R^{7b} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_6-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или R^{7a} и R^{7b} совместно представляют собой оксогруппу;

R^{7c} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{7d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)OH$, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкил, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{7c} и R^{7d} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_6-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или R^{7c} и R^{7d} совместно представляют собой оксогруппу;

R^{8a} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{8b} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_6-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

R^{8c} представляет собой водород, галоген, $N(R^a)R^b$, C_1-C_6-алкил или C_3-C_{10}-циклоалкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

R^{8d} представляет собой водород, галоген или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R^{8c} и R^{8d} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_6-циклоалкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано и C_1-C_6-алкила,

или R^{8c} и R^{8d} совместно представляет собой оксогруппу;

o представляет собой 0, 1 или 2,

p представляет собой 0, 1 или 2,

q представляет собой 0, 1 или 2,

r представляет собой 0, 1 или 2,

s представляет собой 0, 1 или 2,

где o, p, q, r и s одновременно не равны 0;

Z представляет собой группу, выбранную из C(=O), CR^9R^{10}, NR^{11}, O, S, S(=O) и $S(=O)_2$;

R^9 представляет собой водород или C_1-C_6-алкил,

R^{10} представляет собой водород, галоген, циано, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $N(H)C(=O)R^a$, $N(R^b)C(=O)R^a$, $S(=O)_2R^a$, гидрокси, $N(R^a)R^b$ и C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси, или представляет собой C_1-C_6-алкокси, где

C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_3-C_8-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, C_3-C_8-циклоалкокси, гетероциклоалкила, арила и 5- или 6-членного гетероарила, где

арил и 5- или 6-членный гетероарил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси, или представляет собой арилокси или 5- или 6-членный гетероарилокси, где указанные арилокси и 5- или 6-членный гетероарилокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси,

или представляет собой C_3-C_8-циклоалкил, C_3-C_8-циклоалкил-C_1-C_4-алкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-C_1-C_4-алкил, который необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)R^a$, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, C_1-C_6-алкила и C_1-C_6-алкокси, где

C_1-C_6-алкокси необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами галогенов или оксогруппой;

или представляет собой C_2-C_6-алкенил или C_2-C_6-алкинил,

или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C_1-C_4-алкил или 5- или 6-членный гетероарил-C_1-C_4-алкил, где

арил и гетероарил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C(=O)OH, $C(=O)OR^a$, NHR^a, $N(R^a)R^b$, C_1-C_3-алкила, C_3-C_8-циклоалкила и C_1-C_3-алкокси;

или R^9 и R^{10} совместно с атомом углерода образуют C_3-C_8-циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, где

указанные C_3-C_8-циклоалкильный радикал или 4-6-членный гетероцикл необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C_1-C_6-алкила, $C(=O)R^a$ и оксогруппы;

R^{11} представляет собой водород, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $S(=O)_2R^a$, $S(=O)_2N(R^a)R^b$ или C_1-C_6-алкил, где

C_1-C_6-алкил необязательно может быть моно- или полизамещен одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)R^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, $S(=O)_2$—C_1-C_6-алкила, $N(R^a)R^b$, C_3-C_8-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси, где

C_3-C_8-циклоалкил, C_1-C_4-алкокси и C_3-C_8-циклоалкокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и галогена;

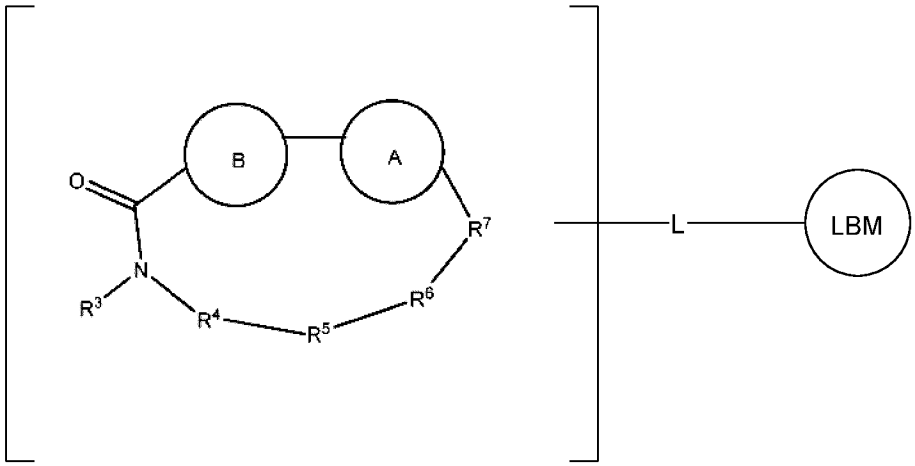
или представляет собой C_3-C_8-циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-C_1-C_4-алкил, которые необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-алкокси, где алкил и алкокси необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена и оксогруппы,

или представляет собой C_2-C_6-алкенил или C_2-C_6-алкинил,

или представляет собой арил, 5-10-членный гетероарил, арил-C_1-C_4-алкил или 5- или 6-членный гетероарил-C_1-C_4-алкил, где

арил и гетероарил необязательно могут быть моно- или полизамещены одинаковыми или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, C(=O)OH, C(=O)OR^a, C_1-C_3-алкила, C_3-C_8-циклоалкила и C_1-C_3-алкокси; или

(bb)



I-ggg-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой фенилен или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, где кольцо A необязательно замещено низшим алкилом, который дополнительно необязательно замещен,

кольцо B представляет собой фенилен, 5-6-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, или 5-6-членный гетероарилен, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, S и N, где кольцо B необязательно замещено низшим алкилом, который дополнительно необязательно замещен,

R^3 выбран из водорода, низшего алкила, необязательно замещенного посредством алкокси, амино, N-(алкил)амино, N,N-(диалкил)амино или фенила, гетероциклоалкила и гетероарила,

где фенил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из низшего алкила, и где алкокси необязательно замещен три(алкил)силилом,

R^4 выбран из гетероарилена и арилена, каждое из которых является необязательно замещенным, или R^4 и R^3 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, или R^4 представляет собой алкиленовую цепь, содержащую 1-3 атома углерода, которая необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из низшего алкила и циклоалкила, и каждая из указанных групп необязательно замещена гидроксилом или алкокси, или R^4 отсутствует,

R^5 выбран из $C(O)NR^{51}$, NR^{52} и O, или R^5 отсутствует, при условии, что если R^4 отсутствует, то R^5 отсутствует,

R^6 представляет собой алкилен или алкениленовую цепь, содержащую одну или две двойных связи,

причем указанные алкилен или алкениленовая цепь содержат 2-10 атомов углерода,

причем указанные алкилен или алкениленовая цепь необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из низшего алкила и циклоалкила, и каждая из указанных групп необязательно замещена гидроксилом или алкокси; и

дополнительно один или два из атомов углерода в алкиленовой цепи необязательно заменены на O, S, SO, SO_2 или NR^{61} и

при этом два из атомов углерода в алкиленовой цепи необязательно соединены через два или три атома углерода алкиленовой цепи с образованием 5-7-членного кольца.

R^7 выбран из NR^{71} и O, или R^7 отсутствует,

R^{51} выбран из водорода и низшего алкила,

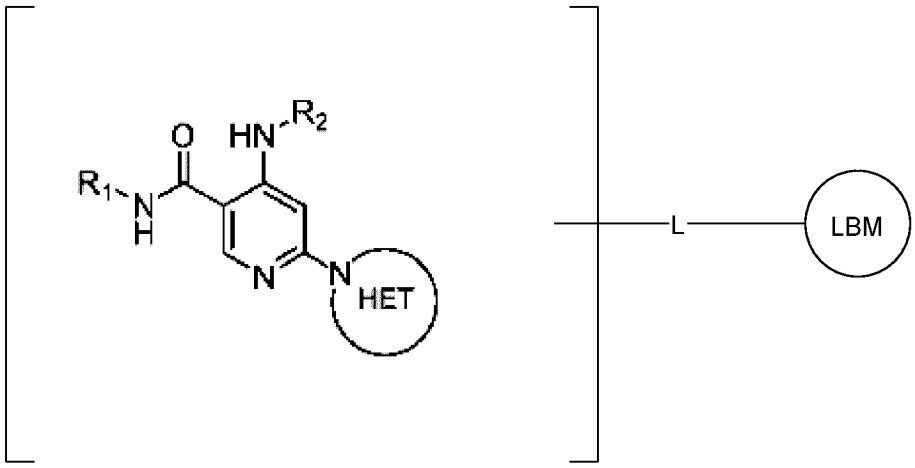
R^{52} выбран из водорода, низшего алкила и —$C(O)OR^{81}$,

R^{61} выбран из водорода, низшего алкила и —$C(O)OR^{81}$,

R^{71} выбран из водорода, низшего алкила и —$C(O)OR^{81}$, и

R^{81} представляет собой низший алкил; или

(cc)



I-hhh-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

HET представляет собой гетероарил, выбранный из пиразолила, индолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-d]пиримидинила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразоло[3,4-d]пиримидинила, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, имидазо[4,5-b]пиридинила и пуринила, где указанный гетероарил замещен R_a и R_b;

R_a представляет собой H, F, Cl, Br, —CN, —OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-4}гидроксиалкил, C_{1-4} алкокси, —NH_2, —NH(C_{1-4} алкил), —N(C_{1-4} алкил)$_2$, —NH(C_{1-4} гидроксиалкил), —NH(C_{1-4} фторалкил), —NH(C_{1-6} гидрокси-фторалкил), —C(O)NH_2, —CH_2NHC(O)(C_{1-6} алкил), —CH_2NHC(O)(C_{1-6}гидроксиалкил), —CH_2NHC(O)NH(C_{1-6} алкил), —CH_2NHC(O)NHCH_2(фенил), —CH_2NHC(O)N(C_{1-4} алкил)$_2$, —CH_2NHC(O)O(C_{1-4} алкил), —CH_2NHC(O)(C_{3-6} циклоалкил), —CH_2NHC(O)(тетрагидрофуранил), —CH_2NHC(O)CH_2(C_{3-6} циклоалкил), —CH_2NHC(O)CH_2(тетрагидропиранил), —CH_2NHC(O)CH_2(фенил), —NHC(O)(C_{1-4} алкил), пирролидинил, гидроксипирролидинил или пиридазинил;

R_b представляет собой H или —NH_2;

R_1 представляет собой:

(i) C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-8} гидрокси-фторалкил, —(C_{1-6} алкиленил)O(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} алкиленил)O(C_{1-4}фторалкил), —(C_{1-6} фторалкиленил)O(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6}фторалкиленил)O(C_{1-4} дейтероалкил), —(C_{1-6} фторалкиленил)O(C_{1-4}фторалкил), —(C_{1-4} фторалкиленил)C(C_{3-6} циклоалкил)$_2$(OH), —(C_{1-4}алкиленил)NHC(O)(C_{1-4} алкиленил)OC(O)(C_{1-

$_{3}$ алкил), —(C_{1-6}алкиленил)$NHS(O)_2$(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} алкиленил)$P(O)$(C_{1-4} алкокси)$_2$, —(C_{1-6} фторалкиленил)NH(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} алкиленил)$C(O)NH$(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6} фторалкиленил)$C(O)NH$(C_{1-4} алкил), —(C_{1-6}фторалкиленил)$C(O)NH$(C_{1-4} гидроксиалкил), или —(C_{1-6}фторалкиленил)$OP(O)(OH)_2$;

(ii) —(C_{1-3} алкиленил)R_x, —(C_{1-3} фторалкиленил)R_x, —(C_{1-3}алкиленил)$C(O)R_x$, —(C_{1-3} алкиленил)$C(O)NHR_x$, —(C_{1-3}фторалкиленил)$C(O)R_x$, или —CH_2CF=(тетрагидропиранил), где R_x представляет собой циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, тетразолила, 1,1-диоксидотетрагидротиофенила, 1,1-диоксидотиоморфолинила, оксадиазолила, пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиридинила, имидазолила, морфолинила, фенила и триазинила, где каждая циклическая группа замещена 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, —CH_3, —$C(CH_2)_2OH$, —OCH_3, —$C(O)CH_2CN$, —$S(O)_2CH_3$, —$S(O)_2NH_2$, —$NHC(O)CH_3$, —$N(S(O)_2CH_3)_2$, —CH_2CH_2(ацетамидофенил), —CH_2CH_2(метоксифенил), —CH_2CH_2(сульфамоилфенил), оксетанила, бензила и морфолинила;

(iii) C_{3-6} циклоалкил или C_{4-6} циклоалкенил, каждый замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, —CN, C_{1-3}алкила, C_{1-3} алкокси, —S(C_{1-3} алкила), —NO_2, —$S(O)_2$(C_{1-3} алкила), C_{1-4}гидроксиалкила, —C(C_{1-3} алкил)(OH)(C_{3-6} циклоалкила), —$CH_2C(O)NH$(C_{1-3} алкила), —$NHC(O)$(C_{1-3} алкила), —$NHC(O)$(C_{1-4}гидроксиалкила), —$C(O)NH$(C_{1-3} алкила), —$C(O)NH$(C_{1-3} дейтероалкила), —$C(O)NH$(C_{3-6} циклоалкила), —$NHC(O)O$(C_{1-3} алкила), —$NHS(O)_2$(C_{1-3}алкила), пиридинила, имидазолила, пиразолила, метилимидазолила, метилпиразолила и тиазолила;

(iv) тетрагидропиранил, пиперидинил, пиразолил, фенил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых замещен 0-1 заместителем, выбранным из —OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-3}алкокси, —$C(O)$(C_{1-4} алкила), —$S(O)_2$(C_{1-4} алкила), —$S(O)_2NH$(C_{1-4} алкила), —NH(C_{1-3} алкила), —N(C_{1-3} алкила)$_2$, —O(C_{1-3} алкиленил)N(C_{1-3} алкила)$_2$, —

CH_2(морфолинила), азетидинила, оксетанила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперазинила, пиперидинила, метилпиперазинила, метоксипиперидинила, пиридинила, пиримидинила, метилсульфонила азетидинила и —C(O)(метилсульфонилазетидинила); или

(v) пирроло[2,3-c]пиридинил, бицикло[2.2.1]гептан-1-ол, тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин или 1,3-диазаспиро[4.5]декан-2,4-дион; и

R_2 представляет собой:

(i) C_{1-7} алкил или C_{2-6} алкенил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH и —CN; —(C_{1-4} алкиленил)O(C_{1-4} алкил), —(C_{1-4} алкиленил)O(C_{1-4} фторалкил), —(C_{1-6} алкиленил)NH_2, —(C_{1-6} алкиленил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкил), —(C_{1-6}фторалкиленил)NH(C_{1-3} алкил) или —(C_{1-6} алкиленил)NHC(O)(C_{1-4}фторалкил);

(ii) —(C_{1-4} алкиленил)R_y, где R_y представляет собой C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, оксетанил, оксазолил, пиридинил, тетрагидропиранил или морфолинил, каждый из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, —OH и C_{1-3} алкила;

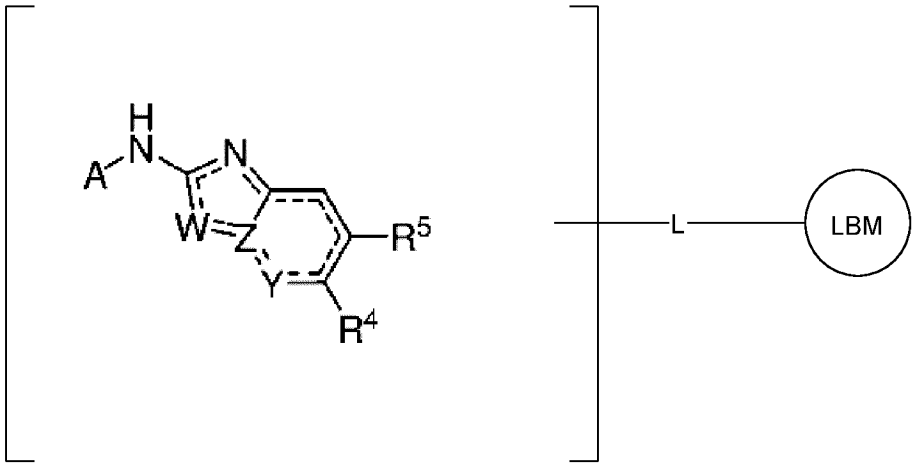
(iii) C_{3-6} циклоалкил, азетидинил, оксетанил, фуранил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил или тетрагидропиранил, каждый из которых замещен 0-3 заместителями, независимо выбранными из F, —OH, C_{1-3}алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, —C(O)(C_{1-3} алкила), —C(O)(C_{1-3} фторалкила), —C(O)(C_{1-3} цианоалкила), —C(O)O(C_{1-3} алкила), —C(O)NH_2, —C(O)NH(C_{1-3} алкила), —C(O)(дифторфенила), —NH_2, —NH(C_{1-3} алкила), —NH(C_{1-3} фторалкила), —NH(оксетанила), —NHC(O)(C_{1-3} алкила), —NHC(O)(C_{1-3} фторалкила), —NHC(O)(C_{3-6} циклоалкила), —NHC(O)(фторфенила), —S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), имидазолила, фенила, пиримидинила, фторпиримидинила, хлорпиримидинила и метоксипиримидинила;

(iv) адамантанил, гидроксиадамантанил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]оксазолил, бензо[d]триазолил, бензотиазолил, бицикло[1.1.1]пентанил или гидроксибицикло[2.2.1]гептанил; или

(v) фенил, пиразолил, тиазолил, тиадиазолил или индазолил, каждый из которых замещен 0-2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, —OH, —CN,

C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4}цианоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, —(C_{1-3} алкиленил)O(C_{1-3}алкила), —(C_{1-3} алкиленил)O(C_{1-3} фторалкила), —C(O)NH_2, —C(O)NH(C_{1-3} алкила), —NHC(O)(C_{1-3} алкила), —NHC(O)S(O)$_2$(C_{1-3}алкила), —S(O)$_2NH_2$, —S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), пиразолила, метилпиразолила, имидазолила, триазолила, метилтетразолила, этилтетразолила, фенила, пиримидинила, фторпиримидинила и тетрагидропиранила; или

(dd)



I-iii-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

=== представляет собой одинарную или двойную связь;

W выбран из CH, CH—CH, O, S, NR^6 и CO;

Y представляет собой N или CR^9;

Z представляет собой N или C, и Z представляет собой N, если W представляет собой CH и Y представляет собой CR^9;

R^4 выбран из водорода, галогена, OR^6, CN, NR^7R^8, CH_2OR^6, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного неароматического кольца, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкинила, CO_2R^6, SO_3R^6, SO_2R^6 и $SO_2NR^7R^8$;

R^5 выбран из водорода, галогена, OR^6, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6галогенгетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила и необязательно замещенного C_1-C_6 алкинила;

или R^4 и R^5 объединены с образованием необязательно замещенного неароматического кольца;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного неароматического кольца, каждый из которых необязательно конденсирован с замещенным арилом или замещенным гетероарилом, водорода, необязательно замещенного C_1-C_{10}алкила, необязательно замещенного C_1-C_{10} галогеналкила и необязательно замещенного C_1-C_{10} гетероалкила;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного неароматического кольца, каждый из которых необязательно конденсирован с замещенным арилом или замещенным гетероарилом, водорода, необязательно замещенного C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного C_1-C_{10} галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_{10} алкенила, необязательно замещенного C_1-C_{10} алкинила и необязательно замещенного C_1-C_{10} гетероалкила, или R^7 и R^8 объединены с образованием необязательно замещенного неароматического кольца;

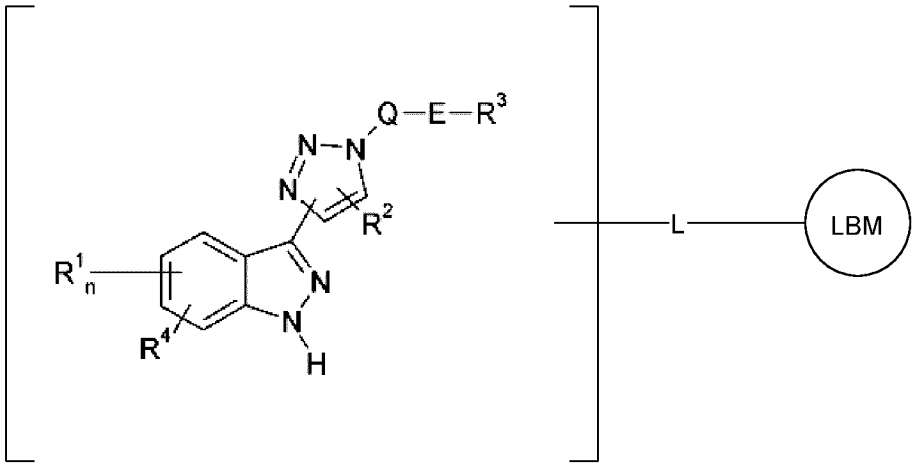
R^9 выбран из водорода, галогена, OR^6, CN, NR^7R^8, CH_2OR^6, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного неароматического кольца, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкинила, CO_2R^6, SO_3R^6 и $SO_2NR^7R^8$;

A представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарильную группу;

каждая необязательно замещенная группа либо является незамещенной, либо замещена одной или более группами, независимо выбранными из алкила, гетероалкила,

алкенила, алкинила, галогеналкила, гетерогалогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, неароматического кольца, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбокси, O-карбокси, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, тригалогенметансульфонила, =O, =S, амино и защищенных производных аминогрупп; или

(ee)



I-jjj-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Q представляет собой Ar или Het;

E представляет собой —$(CH_2)_mCO$—, —$(CH_2)_mSO_2$, —$(CH_2)_q$—, —$(CH_2)_mNHCO$— или одинарную связь;

R^1 представляет собой H, OH, NH—C_1-C_6-алкил, OC_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, Cyc, Hal, Het^1, O-Het^1, CO-Het^1, NH-Het^1, CO—Ar^1, O—Ar^1, Ar^1, NH—Ar^1, —$(CH_2)_qHet^1$, —CONH—$(CH_2)_qHet^1$, —CONH-Het^1, —$(CH_2)_qO$-Het^1, —$(CH_2)_qO$—Ar^1, —$(CH_2)_qAr^1$, —CONH—$(CH_2)_qAr^1$, —CONH—Ar^1, —CONHC_3-C_6-циклоалкил, —$(CH_2)_qHal$, —$(CH_2)_qCyc$, CF_3, —$(CH_2)_sNH$—$(CH_2)_q$-Het^1, —$(CH_2)_sNH$—$(CH_2)_q$—Ar^1, где NH—C_1-C_6-алкил, OC_1-C_6-алкил, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_3-C_6-циклоалкил могут быть замещены 1-3 группами, независимо выбранными из OC_1-C_3-алкила, OH, $CONH_2$, NH_2;

R^2 представляет собой H, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, Hal, CF_3, предпочтительно H;

R^3 представляет собой Het^1, Ar^1, NR^aR^b, COOH, —$(CH_2)_qHet^1$, —$(CH_2)_qAr^1$, —$(CH_2)_qNR^aR^b$, —$(CH_2)_qCOOH$ или C_1-C_6-алкил, где 1-3 атома водорода могут быть независимо заменены OH или CF_3;

R^4 представляет собой H, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, Hal;

R^a представляет собой H, линейный, разветвленный или циклический C_1-C_6-алкил;

R^b представляет собой H, Het^b, Ar^b, —CO-Het^b, —CO—Ar^b, C_3-C_8-циклоалкил или линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, где 1-3 атома водорода могут быть заменены на Het^b, Ar^b, NH_2, $N(C_1$-C_6-алкил$)_2$, $NH(C_1$-C_6-алкил), $N(C_1$-C_6-алкил$)(C_3$-C_8-циклоалкил), $NH(C_3$-C_8-циклоалкил), $O(C_1$-C_6-алкил), CN, OH, CF_3, Hal;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

q равен 1, 2, или 3;

s равен 0, 1, 2 или 3;

Hal представляет собой Cl, Br, I, F, предпочтительно Cl или F;

Ar представляет собой двухвалентную моноциклическую или конденсированную бициклическую ариленовую группу, содержащую 6-14 атомов углерода, которая может быть дополнительно замещена 1-4 заместителями, выбранными из Hal, C_1-C_6-алкила, —$(CH_2)_mOC_1$-C_6-алкила, CN, OH, NO_2, CF_3, —$(CH_2)_mCOOH$, —$(CH_2)_mCOOC_1$-C_6-алкила;

Het представляет собой двухвалентную моноциклическую или конденсированную бициклическую ненасыщенную, насыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, S и/или группы —C═O, которая может быть дополнительно замещена 1-4 заместителями, выбранными из Hal, C_1-C_6-алкила, —$(CH_2)_mOC_1$-C_6-алкила, CN, OH, NO_2, CF_3, —$(CH_2)_mCOOH$, —$(CH_2)_mCOOC_1$-C_6-алкила;

Ar^1 представляет собой моноциклическое или бициклическое, ароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее 6-14 атомов углерода, которое является незамещенным или монозамещено, дизамещено или тризамещено Hal, —CF_3, —

OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, линейным или разветвленным C_1-C_6-алкилом, циклоалкилом, —OH, —OC_1-C_6-алкилом, —COC_1-C_6-алкилом, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$, группой R^b, такой как —$CH_2O(C_1$-C_6-алкил), —$SO_2NR^aR^b$ или $SO_2(C_1$-C_6алкил);

Het^1 представляет собой моноциклическое или бициклическое (конденсированное, мостиковое или спиро) насыщенное, ненасыщенное или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и/или группы CO, которое является незамещенным или монозамещено, дизамещено или тризамещено Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, линейным или разветвленным C_1-C_6-алкилом, C_3-C_8-циклоалкилом, —OH, —OC_1-C_6-алкилом, —NH_2, —$N(C_1$-C_6-алкилом$)_2$, —COH, —COOH, —$CONH_2$, —COC_1-C_6-алкилом, —$NHCO(C_3$-C_6циклоалкилом), группой R^b—$SO_2NR^aR^b$ или $SO_2(C_1$-C_6алкилом);

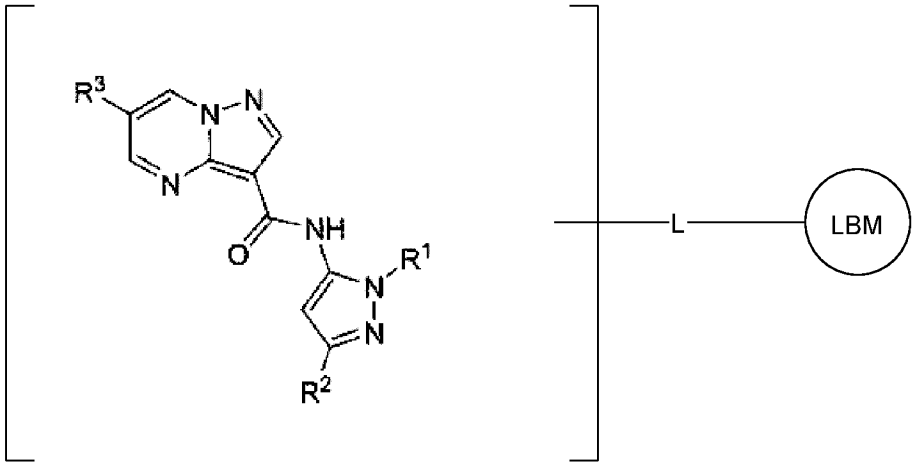
Het^b представляет собой моноциклическое или бициклическое (конденсированное или спиро) насыщенное, ненасыщенное или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и/или группы CO, которое является незамещенным или монозамещено, дизамещено или тризамещено Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, —OH, —OC_1-C_6-алкилом, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$ или линейным или разветвленным C_1-C_6-алкилом, где 1-3 атома водорода могут быть заменены NH_2, $N(C_1$-C_6-алкилом$)_2$, $NH(C_1$-C_6-алкилом), $N(C_1$-C_6-алкил$)(C_3$-C_8-циклоалкилом), $NH(C_3$-C_8-циклоалкилом), $O(C_1$-C_6-алкилом), CN, OH, CF_3, Hal, C_3-C_8-циклоалкилом или 4-8-членным гетероциклическим кольцом, содержащим гетероатом, выбранный из O, S и N;

Ar^b представляет собой моноциклическое или бициклическое, ароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее от 6 до 14 атомов углерода, которое является незамещенным или монозамещенным, дизамещенным или тризамещенным Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, —OH, —OC_1-C_6-алкилом, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$ или линейным или разветвленным C_1-C_6-алкилом, где 1-3 атома водорода могут быть заменены на NH_2, $N(C_1$-C_6-алкил$)_2$, $NH(C_1$-C_6-алкил), $N(C_1$-C_6-алкил$)(C_3$-C_8-

циклоалкил), NH(C_3-C_8-циклоалкил), O(C_1-C_6-алкил), CN, OH, CF_3, Hal, C_3-C_8-циклоалкил, или 4-8-членным гетероциклическим кольцом, содержащим гетероатом, выбранный из O, S и N;

Cyc представляет собой насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, предпочтительно 5 или 6 атомов углерода, где 1-5 атомов H заменены Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, Hal, —CF_3, —OCF_3, —NO_2, —CN, перфторалкилом, линейным или разветвленным C_1-C_6-алкилом, циклоалкилом, —OH, —OC_1-C_6-алкилом, —COC_1-C_6-алкилом, —NH_2, —COH, —COOH, —$CONH_2$, группой R^b, такой как —CH_2O(C_1-C_6-алкил), —$SO_2NR^aR^b$ или SO_2(C_1-C_6алкил); или

(ff)



I-kkk-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил или (C_{1-6} алкил)R^6, где указанные арильная, гетероарильная и гетероциклильная группы необязательно замещены одной или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, R^4, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{1-3}гидроксиалкила, OR^4, NR^4R^5, NR^4COR^6, $NR^4SO_2R^6$, $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$ и $CONR^4R^5$;

R^2 представляет собой арил, гетероарил, C_{3-8} циклоалкил, гетероциклил или (C_{1-6} алкил)R^6, где указанные арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклильная группы необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из

группы, состоящей из галогена, циано, оксо, гидроксила, имино, гидроксиимино, R^4, OR^4, $O(C_{3-8}$ циклоалкил), $(C{=}O)OR^4$, SO_mR^6, SO_mR^4, NR^4R^5, $SO_2NR^4R^5$ и $NR^4SO_2R^6$;

R^3 представляет собой галоген, циано, оксо, гидроксил, имино, гидроксиимино, R^4, OR^4, C_{3-8}циклоалкил, SO_mR^6, $SO_mR^4NR^4R^5$ или $(C{=}O)NR^4R^5$, $NR^4(CO)R^6$, $SO_mNR^4R^5$ и $NR^4SO_2R^6$;

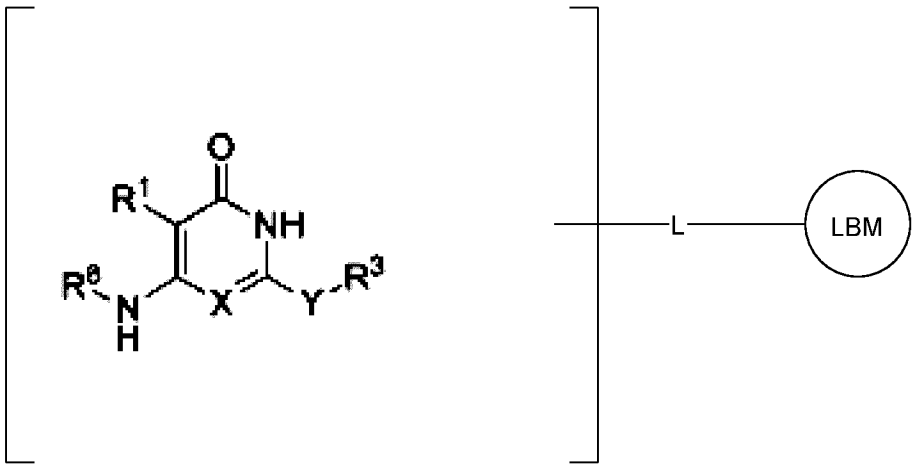
R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним-тремя галогенами или гидроксилами;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, где указанный алкил необязательно замещен галогеном или гидроксилом;

R^6 представляет собой арил, гетероарил, C_{3-8} циклоалкил или гетероциклил;

m представляет собой целое число от нуля до двух; или

(gg)



I-III-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой —N═ или —CH═;

Y выбран из группы, состоящей из $—NR^2—$, $—CH_2—$, —CHR— и —O—, при этом когда Y представляет собой —CHR—, R и R^3 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, необязательно образуют 4-6-членный циклоалкил, циклоалкенил или гетероциклическое кольцо, причем указанные 4-6-членный циклоалкил, циклоалкенил или гетероциклическое кольцо необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, $—COOR^8$, $—NHR^8$, $—SR^8$, —

OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$; или когда Y представляет собой —NR^2—, R^2 и R^3 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, причем указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-8}циклоалкила, арила, гетероциклила, галогена, —$COOR^7$, —NHR^7, —SR^7, —OR^7, —SO_2R^7, —COR^7, —$NHCOR^7$ и —$CONHR^7$; где указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, CN, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^S$, где указанный —NHR^8 необязательно замещен посредством —$N(C_{1-4}$алкил$)NH_2$ или —$N(C_{3-6}$ циклоалкил$)NH_2$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-8}циклоалкила, арила, гетероциклила и —$COOR^7$; где указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$;

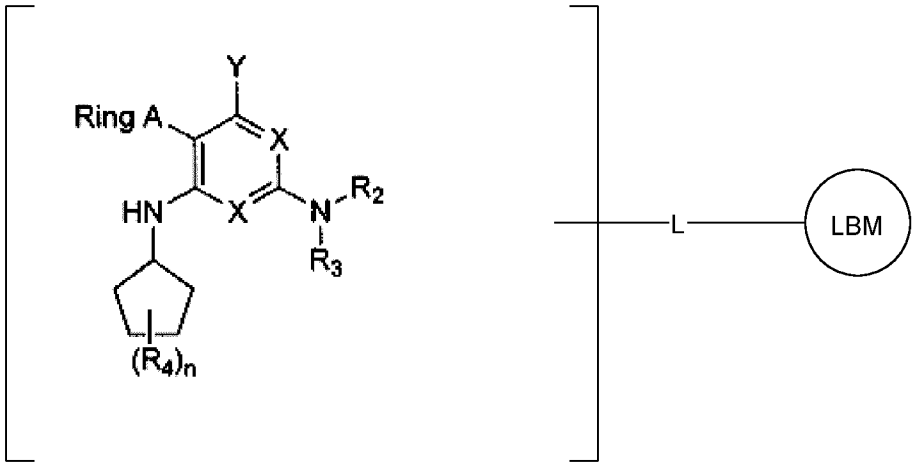
R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{3-8} циклоалкила, арила, гетероциклила, —$COOR^7$, —SO_2R^7 и —COR^7; где указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-8}циклоалкила, арила и гетероарила; где указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из C_{1-4} алкила, C_{3-6}циклоалкила, фенила, CF_3, гетероциклила, галогена, —$COOR^8$, —NHR^8, —SR^8, —OR^8, —SO_2R^8, —COR^8, —$NHCOR^8$ и —$CONHR^8$; и

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или

(hh)



I-mmm-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X независимо представляет собой CH или N;

Y представляет собой H или метил;

a равен 0 или 1; b равен 0 или 1; m равен 0, 1 или 2; n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

кольцо A представляет собой (C_3-C_8)циклоалкенил, арил или гетероцикл необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из R_1;

R_1 выбран из H, оксо, $(C{=}O)_aO_b(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкинила, CO_2H, галогена, OH, $O_b(C_1$-$C_6)$фторалкила, $(C{=}O)_aNR_5R_6$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3$-$C_8)$циклоалкила, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, где указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_2 и R_3 независимо выбраны из H, $(C{=}O)_aO_bC_1$-C_{10} алкила, $(C{=}O)_aO_b$арила, C_2-C_{10} алкенила, C_2-C_{10} алкинила, $(C{=}O)_aO_b$ гетероциклила, CO_2H, CN, O_bC_1-C_6фторалкила, $O_a(C{=}O)_bNR_5R_6$, CHO, $(N{=}O)R_5R_6$, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_bC_3$-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из R_1; или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом

азота, к которому они присоединены, с образованием моноциклического или бициклического гетероцикла с 3-7 членами в каждом кольце и необязательно содержащего в дополнение к атому азота один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, где указанный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_1;

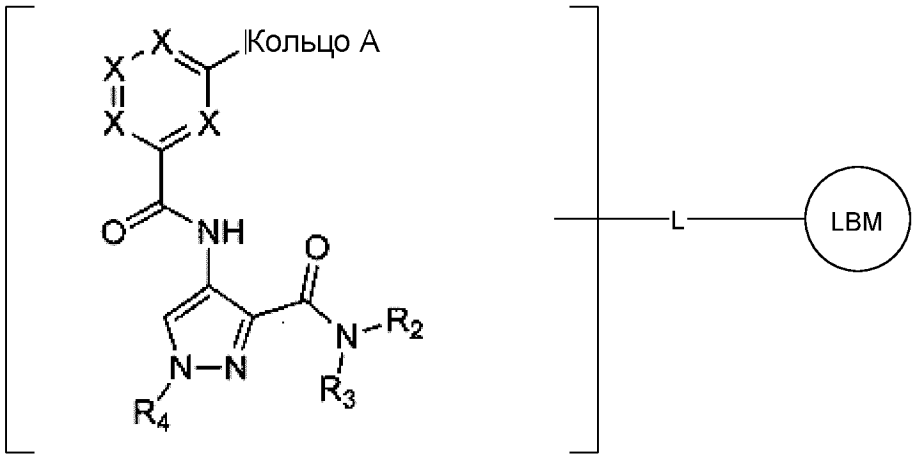
R_4 независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, OH, метокси, CF_3 и F, где указанный алкил необязательно замещен OH;

R_5 и R_6 независимо выбраны из H, $(C{=}O)_aO_b(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкинила, CO_2H, $O_b(C_1$-$C_6)$фторалкила, $(C{=}O)_aN(R_a)_2$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3$-$C_8)$циклоалкила, $S(O)_mN(R_a)_2$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, где указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из R_b, OH, (C_1-C_6)алкокси, галогена, циклопропила, CO_2H, CN, $O_a(C{=}O)_b(C_1$-$C_6)$алкила, оксо и $N(R_b)_2$; и

R_b независимо выбран из H и (C_1-C_6)алкила; или

(ii)



I-nnn-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CH или N;

a равен 0 или 1; b равен 0 или 1; m равен 0, 1 или 2;

кольцо A представляет собой (C_3-C_8)циклоалкил, (C_3-C_8)циклоалкенил, арил или гетероцикл, необязательно замещенный одним-тремя заместители независимо выбранными из R_1;

R_1 выбран из H, оксо, $(C{=}O)_aO_b(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкинила, CO_2H, галогена, OH, $O_b(C_1$-$C_6)$фторалкила, $(C{=}O)_aNR_5R_6$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3$-$C_8)$циклоалкила, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, где указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_2 и R_3 независимо выбраны из H, $(C{=}O)_aO_bC_1$-C_{10} алкила, $(C{=}O)_aO_b$арила, C_2-C_{10} алкенила, C_2-C_{10} алкинила, $(C{=}O)_aO_b$ гетероциклила, CO_2H, CN, O_bC_1-C_6 фторалкила, $O_a(C{=}O)_bNR_5R_6$, CHO, $(N{=}O)R_5R_6$, $S(O)_mNR_5R_6$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_bC_3$-C_8 циклоалкила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранных из R_1; или R_2 и R_3 могут быть объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием моноциклического или бициклического гетероцикла с 3-7 членами в каждом кольце и необязательно содержащего в дополнение к атому азота один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, где указанный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R_1;

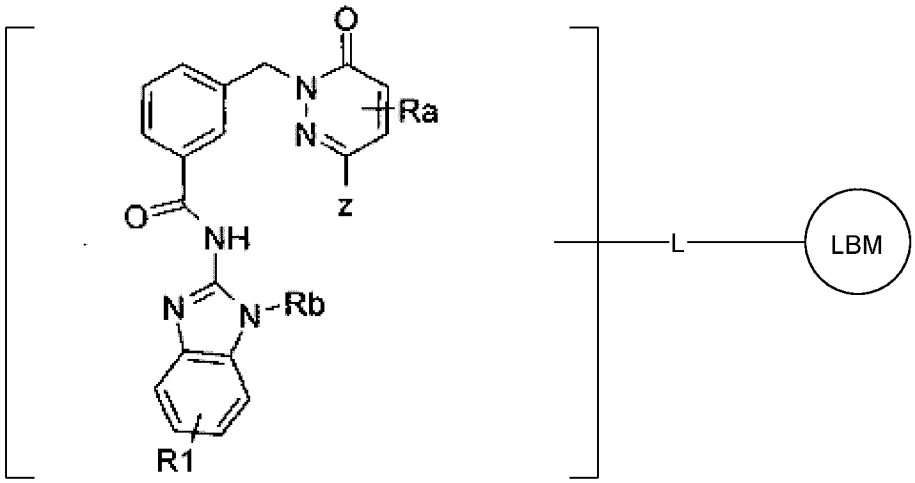
R_4 выбран из $(C_1$-$C_6)$алкила и $(C_3$-$C_6)$циклоалкила, необязательно замещенного R_a;

R_5 и R_6 независимо выбраны из H, оксо, $(C{=}O)_aO_b(C_1$-$C_{10})$алкила, $(C{=}O)_aO_b$-арила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкенила, $(C{=}O)_aO_b(C_2$-$C_{10})$алкинила, CO_2H, $O_b(C_1$-$C_6)$фторалкила, $(C{=}O)_aN(R_a)_2$, CN, $(C{=}O)_aO_b(C_3$-$C_8)$циклоалкила, $S(O)_m N(R_a)_2$, SH, $S(O)_m$—$(C_1$-$C_{10})$алкила и $(C{=}O)_aO_b$-гетероциклила, где указанные алкил, арил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R_a;

R_a независимо выбран из R_b, OH, $(C_1$-$C_6)$алкокси, галогена, циклопропила, CO_2H, CN, $O_a(C{=}O)_b(C_1$-$C_6)$алкила, оксо и $N(R_b)_2$; и

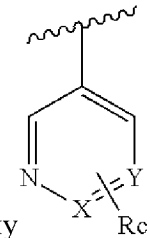
R_b независимо выбран из H и $(C_1$-$C_6)$алкила; или

(jj)



I-ooo-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Z представляет собой группу  ; где

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

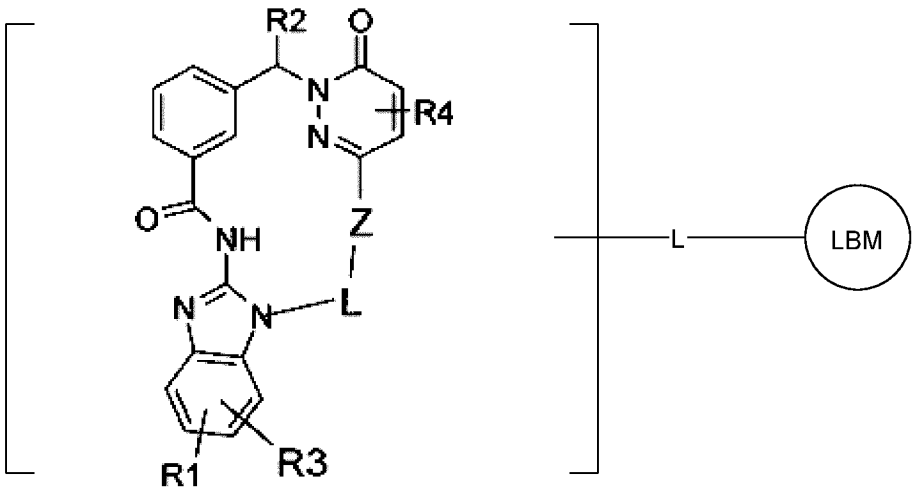
Ra, Rc, R1 каждый независимо означает H, Hal или A1;

Rb представляет собой H или алкил;

Al представляет собой разветвленный или линейный алкил, содержащий от 1 до 12 атомов C, где один или более, например от 1 до 7, атомов H могут быть заменены на Hal, ORb, COORb, CN или $N(Rb)_2$, и где одна или более, предпочтительно от 1 до 5 групп CH_2, могут быть заменены на O, CO, NRb или S, SO, SO_2, 1,2-, 1,3- или 1,4-фенилен, —CH═CH— или —C≡C—; и

Hal представляет собой F, Cl, Br, I; или

(kk)



I-ppp-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R1, R3 каждый, независимо от другого, означает H, $(CH_2)_pCON(R5)_2$, OA, Hal, COOH, COOA, $(CH_2)_pNHCOA$, $(CH_2)_pHet1$, $(CH_2)_pNR2R5$ или OH;

R2 представляет собой H или линейный или разветвленный алкил с 1, 2 или 3 атомами C, где один или два атома H алкильной группы необязательно заменены OR6, NR5R6, NHCOR5, CONR5R6;

R4 представляет собой H или A;

R5 представляет собой H или линейный или разветвленный алкил с 1, 2 или 3 атомами C;

R6 представляет собой H или линейный или разветвленный алкил с 1, 2 или 3 атомами C;

Z отсутствует или представляет собой Ar-диил или Het-диил;

L представляет собой $(CH_2)_n$, где одна или две группы CH_2 необязательно заменены на O и/или CH=CH-группу, и/или где один или два атома H необязательно заменены OR2, NR2R5 или Het1;

Ar-диил представляет собой 1,2-, 1,3- или 1,4-фенилен, необязательно замещенный 1-5 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из Hal, CN, —CF_3, —OCF_3, OH, O-A, SO_2-A, COOH, COOA, —CO-A, O-фенила, SO_2-фенила, SO_2—CF_3, Het2 и A;

Het-диил представляет собой ненасыщенный, насыщенный или ароматический 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома N, O и/или S, который необязательно

являются незамещенным или моно-, ди- или тризамещен Hal, CN, —CF_3, —OCF_3, O-A, SO_2-A, COOH, COOA, —CO-A, O-фенилом, SO_2-фенилом, SO_2—CF_3, Het2 и/или A;

A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-10 атомов C, в котором 1-5 атомов H необязательно заменены F, и/или в котором одна или две несоседних группы CH_2 необязательно заменены O;

Het1 представляет собой морфолинил, пиперидинил или пирролидинил;

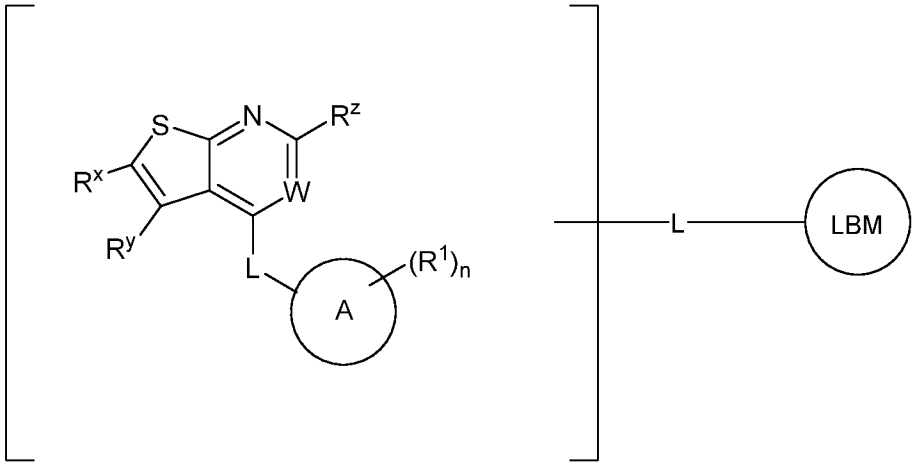
Het2 представляет собой морфолинил, пиперидинил или пирролидинил;

Hal представляет собой F, Cl, Br, I;

n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

p представляет собой 0, 1 или 2; или

(ll)



I-qqq-1

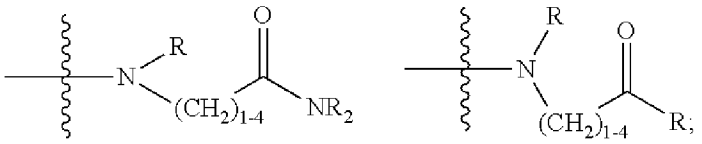
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —SO_2R, —$SO_2N(R)_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_1R, —$C(O)N(R)_2$, —

C(O)N(R)—OR, —NRC(O)R, —NRC(O)N(R)$_2$, Cy или —NRSO$_2$R; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, арила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержщего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

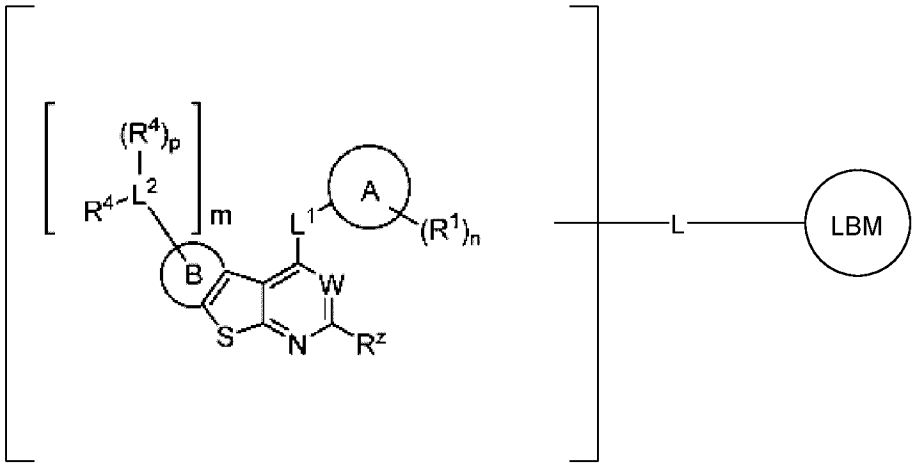
R^z представляет собой —R, —CN, —NO$_2$, галоген, —C(O)N(R)$_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —N(R)$_2$, —OR или —SO^{2}N(R)$_2$;

кольцо B представляет собой незамещенное 4-8-членное частично ненасыщенное карбоциклическое конденсированное кольцо; и

L представляет собой C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены —NR—,

—N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)SO_2—, —SO_2N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —SO— или —SO_2—; или

(mm)



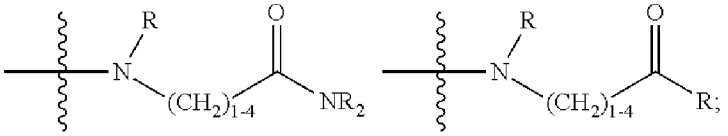
I-rrr-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —N(R)$_2$, —SO_2R, —SO_2N(R)$_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —C(O)N(R)$_2$, —C(O)N(R)—OR, —NRC(O)OR, —NRC(O)N(R)$_2$, Cy или —NRSO_2R; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранного из азота, кислорода или серы;

кольцо B представляет собой циклопенто- или циклогексоконденсированное кольцо;

m равен 1-2;

p равен 0-2;

W представляет собой N;

R^z представляет собой R, CN, NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —N(R)C(O)OR, —$NRC(O)N(R)_2$, —OR или —$SO_2N(R)_2$;

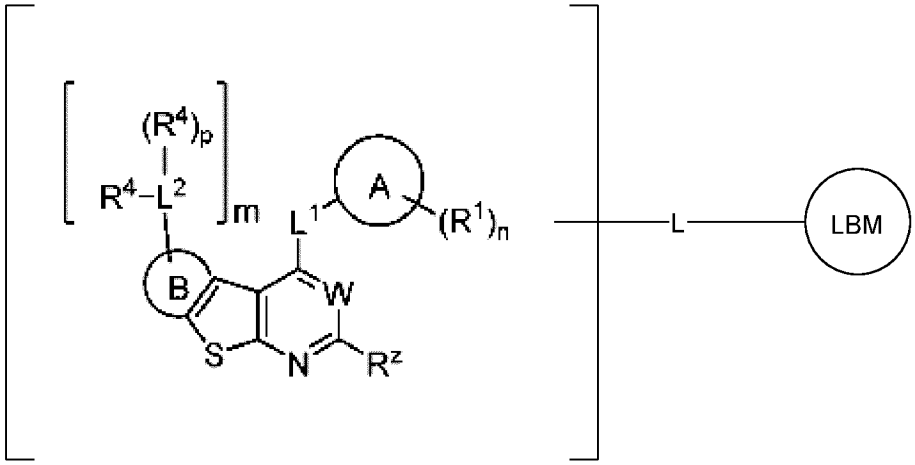
L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —NR—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)SO_2$—, —$SO_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —SO— или —SO_2—;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —NR—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)SO_2$—, —$SO_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —SO— или —SO_2—;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —SO_2R, —$SO_2N(R)_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —NRC(O)R, —$NRC(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2N(R)_2$, —$NRSO_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы $-L^2(R^4)_p—R^4$ объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

(nn)



I-sss-1

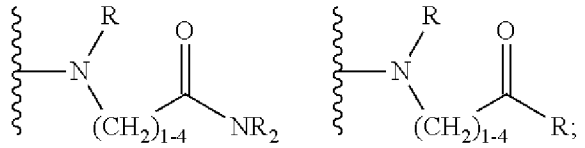
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —SOR, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —

C(O)N(R)—OR, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)OR, —N(R)C(O)N(R)$_2$, Cy или —N(R)S(O)$_2$R, или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 группы объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

кольцо B выбрано из бензоконденсированного кольца и 5-6-членного гетероароматического конденсированного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; где указанное кольцо B может быть необязательно замещено одной или более группами оксо, тионо или имино;

m равен 0-4;

p равен 0-2;

W представляет собой N или —C(R^3)—;

R^z представляет собой R, CN, NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)_2$, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —OR или —$S(O)_2N(R)_2$;

R^3 представляет собой водород, галоген, —CN, C_{1-4} алифатическую группу, C_{1-4} галогеналифатическую группу, —OR, —C(O)R или —$C(O)N(R)_2$;

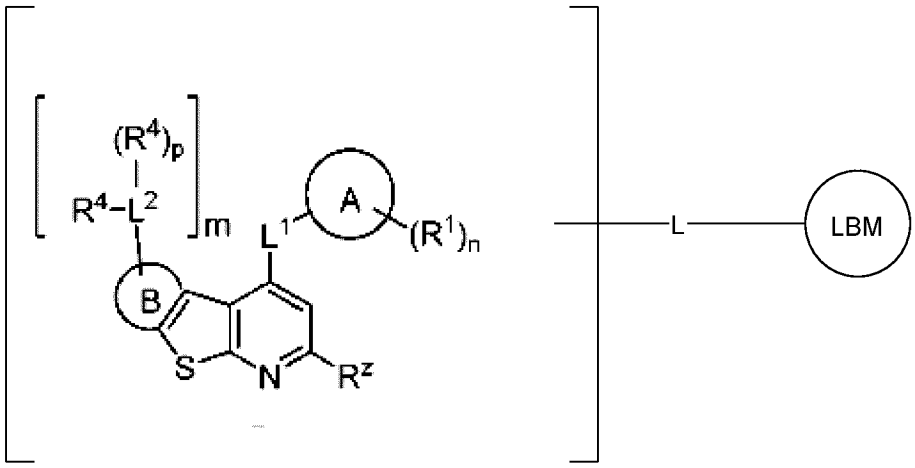
L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —CO_2R, —$C(O)N(R)_2$, —N(R)C(O)R, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2N(R)_2$, —$N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы $-L^2(R^4)_p—R^4$ объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

(oo)



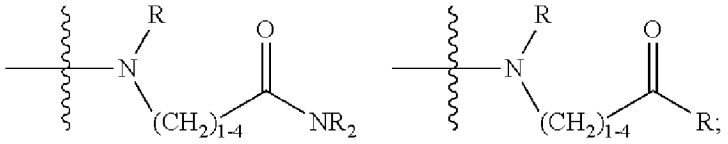
I-ttt-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)—OR, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического

кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

кольцо B выбрано из 4-8-членного частично ненасыщенного карбоциклического конденсированного кольца и 4-7-членного частично ненасыщенного гетероциклического конденсированного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы; где указанное кольцо B может быть необязательно замещено одной или более группами оксо, тионо или имино;

m равен 0-4;

p равен 0-2;

R^z представляет собой —R, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)_2$, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —OR или —$S(O)_2N(R)_2$;

R^3 представляет собой водород, галоген, —CN, C_{1-4} алифатическую группу, C_{1-4} галогеналифатическую группу, —OR, —C(O)R или —$C(O)N(R)_2$;

L^1 предствляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

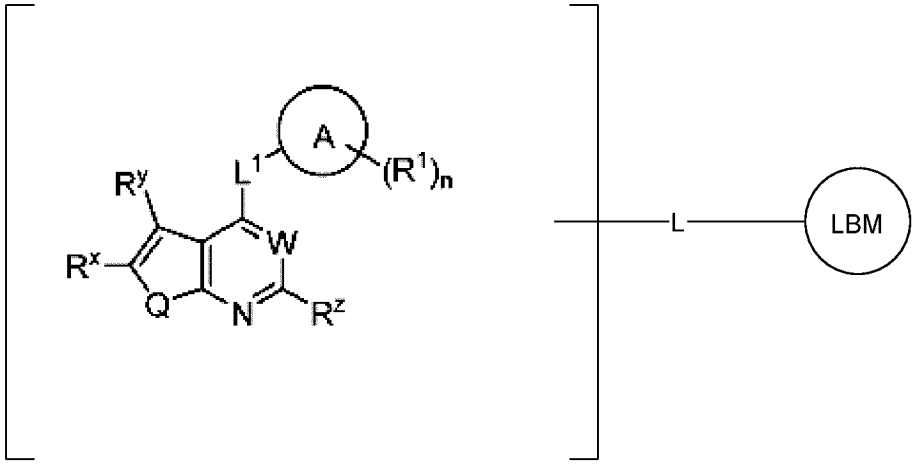
каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалнтную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—,

—N(R)S(O)$_2$—, —S(O)$_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —S(O)$_2$—; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO$_2$, —OR, —SR, —N(R)$_2$, —S(O)$_2$R, —S(O)$_2$N(R)$_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —C(O)N(R)$_2$, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)N(R)$_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, —N(R)S(O)$_2$R или необязательно замещенную группу, выбранную из C$_{1-6}$ алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы -L^2(R^4)$_p$—R^4 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

(pp)



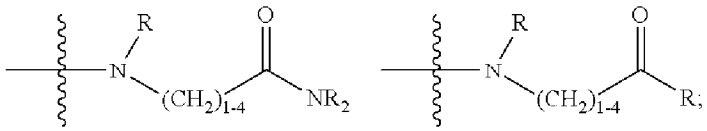
I-uuu-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равен 0-4;

каждый R^1 независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —CH_2OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)—OR, —N(R)C(O)R, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

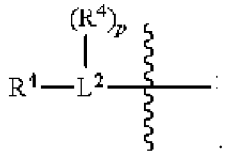
каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода и серы;

каждый из R^x и R^y независимо представляет собой —R, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —$N(R)C(O)R$, —$N(R)C(O)N(R)_2$ или —$N(R)S(O)_2R$, или

R^x и R^y объединены с находящимися между ними атомами с образованием кольца B,



замещенного m группами ;

кольцо B выбран из бензоконденсированного кольца, 4-8-членного частично ненасыщенного карбоциклического конденсированного кольца, 4-8-членного частично ненасыщенного гетероциклического конденсированного кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из азота кислорода и серы, и 5-6-членного гетероароматического конденсированного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; где указанное кольцо B может быть необязательно замещено одной или более группами оксо, тионо или имино;

m равен 0-4;

p равен 0-2;

Q представляет собой —O— или —N(R)—

W представляет собой N или —C(R^3)—;

R^z представляет собой —R, —CN, —NO_2, галоген, —C(O)N($R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —N($R)_2$, —N(R)C(O)OR, —N(R)C(O)N($R)_2$, —OR или —$S(O)_2$N($R)_2$;

R^3 представляет собой водород, галоген, —CN, C_{1-4} алифатическую группу, C_{1-4} галогеналифатическую группу, —OR, —C(O)R или —C(O)N($R)_2$;

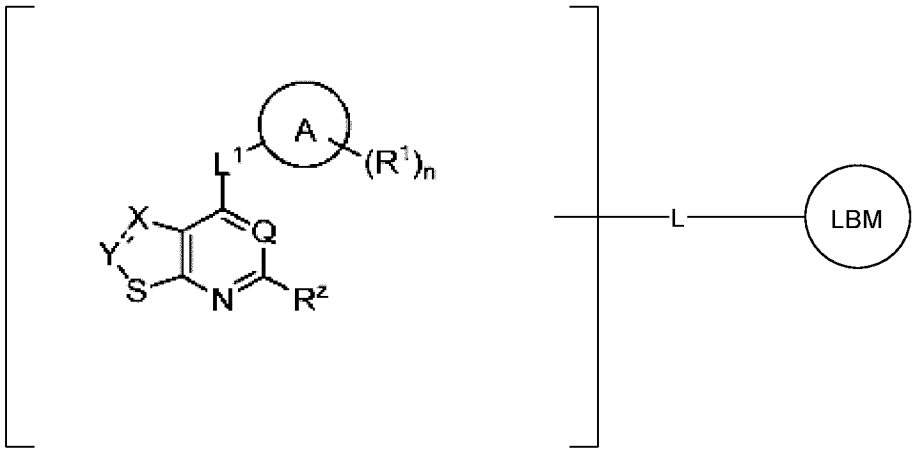
L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)$S(O)_2$—, —$S(O)_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)$S(O)_2$—, —$S(O)_2$N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—; и

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —N(R)C(O)R, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2N(R)_2$, —$N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или

две группы $-L^2(R^4)_p—R^4$ объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спиро или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

(qq)



I-vvv-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

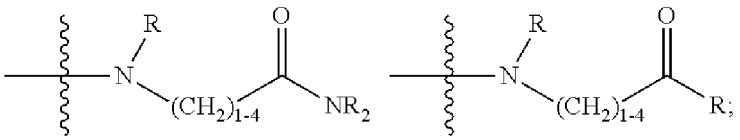
Q представляет собой CH, C—CN или N;

X представляет собой $C-L^2(R^4)_p—R^x$, и Y представляет собой N; или

X представляет собой N, и Y представляет собой C—Rx;

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой —R^2, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)N(R)_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного

гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —$N(R)_2$, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2N(R)_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)N(R)_2$, —N(R)C(O)R, —$N(R)C(O)N(R)_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2N(R)_2$, —$N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^x представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)_2$, —NH[Ar], —OR или —$S(O)_2N(R)_2$;

R^z представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)N(R)_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —$N(R)_2$, —NH[Ar], —OR или —$S(O)_2N(R)_2$;

[Ar] представляет собой фенил или гетероароматическое кольцо, замещенное m группами $R^{1'}$;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

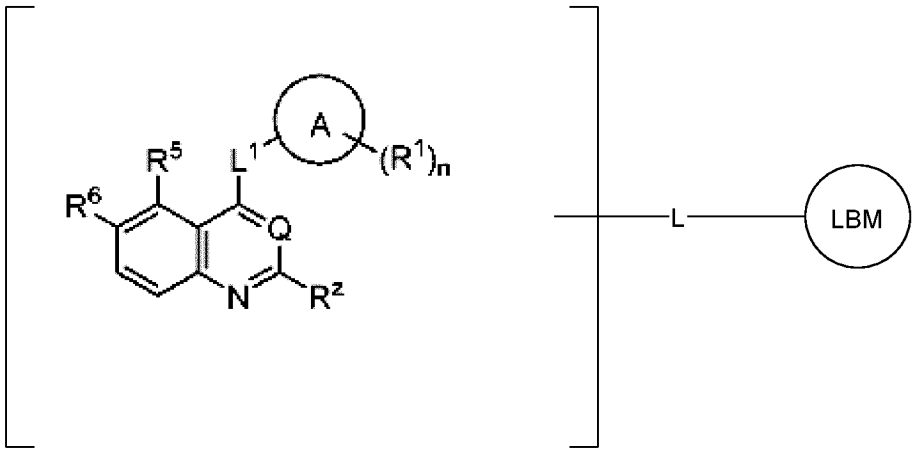
L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменен на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

m равен 0-4;

n равен 0-4; и

p равен 0-2; или

(rr)



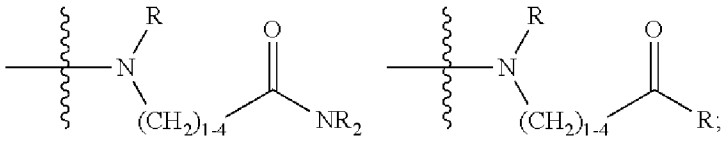
I-www-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Q представляет собой =N— или =CH—;

кольцо A представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^1 независимо представляет собой —R^2, галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —NR_2, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2NR_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)NR_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)C(O)NR_2$, Cy или —$N(R)S(O)_2R$; или R^1 выбран из одной из следующих формул:



или две группы R^1 объединены с находящимися между ними атомами с образованием необязательно замещенного 4-7-членного конденсированного, спироконденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый Cy независимо представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного

гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота, независимо выбранному из азота, кислорода или серы;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород или $-L^2(R^4)_p—R^x$; или

R^5 и R^6 объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, —CN, —NO_2, —OR, —SR, —NR_2, —$S(O)_2R$, —$S(O)_2NR_2$, —S(O)R, —C(O)R, —C(O)OR, —$C(O)NR_2$, —N(R)C(O)R, —$N(R)C(O)NR_2$, —C(O)N(R)OR, —N(R)C(O)OR, —$N(R)S(O)_2NR_2$, —$N(R)S(O)_2R$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7-членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^x представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)NR_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —NR_2, —NH[Ar], —OR или —$S(O)_2NR_2$;

R^z представляет собой водород, —R^2, —CN, —NO_2, галоген, —$C(O)NR_2$, —C(O)OR, —C(O)R, —NR_2, —NH[Ar], —OR или —$S(O)_2NR_2$;

[Ar] представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

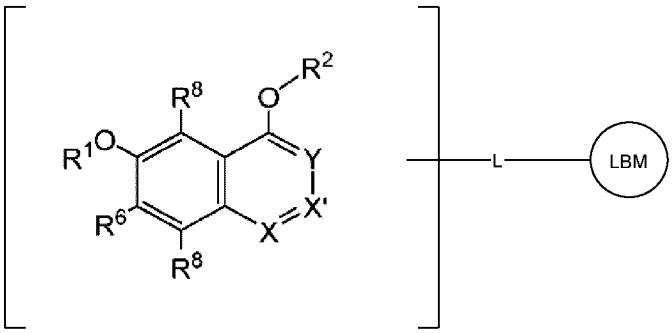
L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} бивалентную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —$N(R)S(O)_2$—, —$S(O)_2N(R)$—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —S(O)— или —$S(O)_2$—;

m равен 0-4;

n равен 0-4; и

p равен 0-2; или

(ss)



I-xxx-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X и X′ каждый независимо представляет собой CR^8, N или $—N^+—O^-$; Y независимо представляет собой N, $—N^+—O^-$ или $CR^{8'}$; при условии, что по меньшей мере один из X, X′ или Y не представляет собой ни N, ни $—N^+—O^-$, и что не более одного из X, X′ или Y представляет собой $—N^+—O^-$;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил; C_2-C_6алкенил; C_2-C_6алкинил; $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-7-членный циклоалкил); $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-7-членный гетероциклоалкил), содержащий от одного до трех гетероатомов; $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5-10-членный гетероарил), содержащий от одного до трех гетероатомов; или $—(CR^{3a}R^{3b})_m—C_6$-C_{12}арил; где указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещены одним-пятью заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, $—OR^5$, $—SR^5$, $—NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила или $—C_1$-C_6алкокси;

R^2 представляет собой $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-10-членный циклоалкил); $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3-10-членный гетероциклоалкил), содержащий от одного до трех гетероатомов; $—(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5-10-членный гетероарил), содержащий от одного до трех гетероатомов; или $—(CR^{3a}R^{3b})_m—C_6$-C_{12}арил; где указанные циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещены одним-пятью R^4; и при этом, если гетероатом в указанном гетероциклоалкиле и гетероариле представляет собой N, указанный N необязательно замещен $R^{4'}$; или R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен NH_2, OH или циано;

R^{3a} и R^{3b} в каждом случае независимо представляют собой водород или C_1-C_3алкил;

R^4 в каждом случае независимо представляет собой связь, дейтерий, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, оксо, $—OR^5$, $—SR^5$, $—S(O)R^9$, $—S(O)_2R^9$, $—NR^{11a}R^{11b}$, $—C(O)R^{10}$, $—(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3-7-членный циклоалкил), $—(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4-10-членный гетероциклоалкил), содержащий от одного до трех гетероатомов, $—(CR^{3a}R^{3b})_n$-(5-10-членный гетероарил), содержащий от одного до трех гетероатомов, или $—(CR^{3a}R^{3b})_n—C_6$-C_{12}арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил каждый необязательно и независимо замещены одним-пятью заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OR^5, $—SR^5$, $—NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкила, C_3-C_6циклоалкила или $—C_1$-C_6алкокси; или два R^4 совместно с соответствующими атомами углерода, с которыми каждый из них связан, образуют

3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанные циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$, циано, или C_1-C_6алкила, или C_1-C_6алкокси, причем указанные алкил или алкокси необязательно замещены галогеном, дейтерием, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$ или циано; и где, если гетероатом в указанном гетероциклоалкиле представляет собой N, и указанный N необязательно замещен $R^{4'}$;

$R^{4'}$ независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, —$C(O)R^{10}$, —$S(O)_2R^9$, —$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3-7-членный циклоалкил), —$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4-10-членный гетероциклоалкил) или $C(O)(CH_2)_tCN$; где указанные алкил, алкенил, циклоалкил или гетероциклоалкил каждый необязательно и независимо замещены одним-пятью заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, OH, циано или C_1-C_6алкокси; или R^4 и $R^{4'}$ совместно с соответствующими атомами, с которым каждый из них связан, образуют 3-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкила или C_1-C_6алкокси, причем указанный алкил или алкокси необязательно замещен галогеном, дейтерием, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$ или циано;

R^5 независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен галогеном, дейтерием, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкилтиолилом, —$NR^{11a}R^{11b}$, циано, C_1-C_6алкилом или C_3-C_6циклоалкилом; или два R^5 совместно с атомами кислорода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил;

R^6 представляет собой —$C(O)NHR^7$, CO_2R^7 или циано;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, галоген, циано, —OR^5, —SR^5, —$NR^{11a}R^{11b}$, C_6алкил, C_3-C_6циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил или арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил необязательно замещены одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, —$NR^{11a}R^{11b}$, OR^5, —SR^5, циано, C_1-C_3 алкила, —$C(O)R^{10}$ или оксо;

$R^{8'}$ представляет собой водород, дейтерий, галоген, циано, —OR^5, —SR^5 или $NR^{11a}R^{11b}$;

R^9 представляет собой —$(CR^{3a}R^{3b})_p$—(C_1-C_3алкил), —$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4-6-членный циклоалкил), —$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4-6-членный гетероциклоалкил) или —$(CR^{3a}R^{3b})_p$—(C_5-C_9арил), где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила или арила необязательно замещен фтором или C_1-C_3алкилом;

R^{10} представляет собой C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, OH, C_1-C_6алкокси или циано;

R^{11a} и R^{11b} каждый независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил, где указанный алкил необязательно замещен дейтерием, C_1-C_6алкокси или циано; и если он представляет собой C_2-C_6алкил, указанный алкил необязательно замещен дейтерием, C_1-C_6алкокси, циано, галогеном или OH;

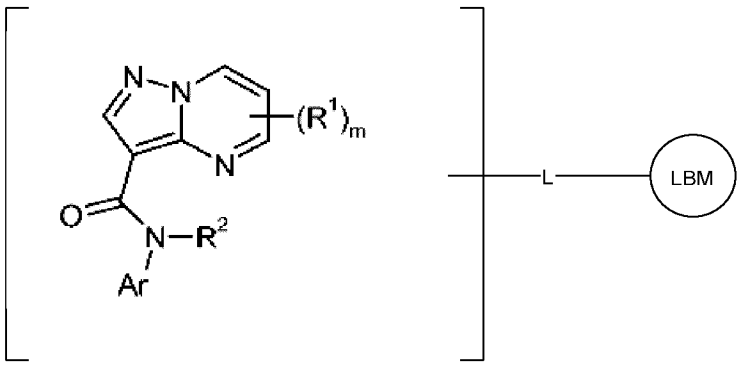
m независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

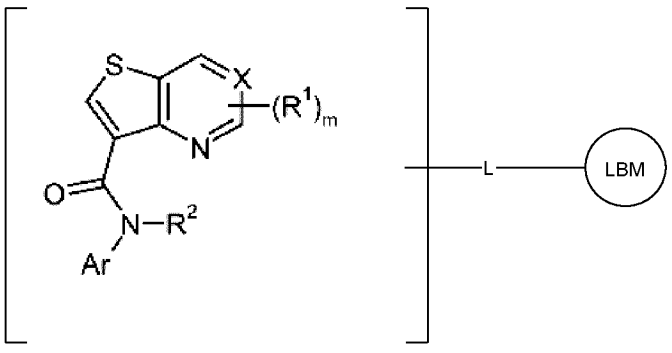
p независимо представляет собой 0 или 1; и

t равен 1, 2 или 3; или

(tt)



I-yyy-1



I-yyy-2

или их фармацевтически приемлемых солей, где:

X представляет собой N или CH

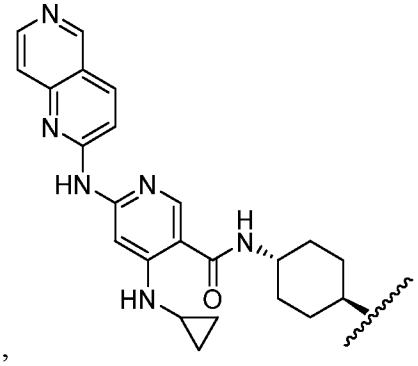
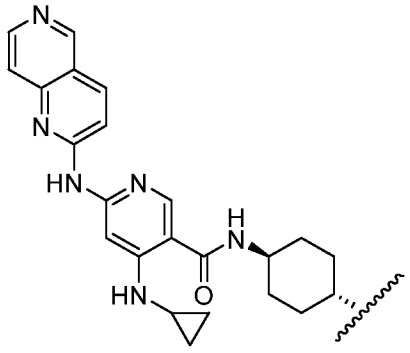
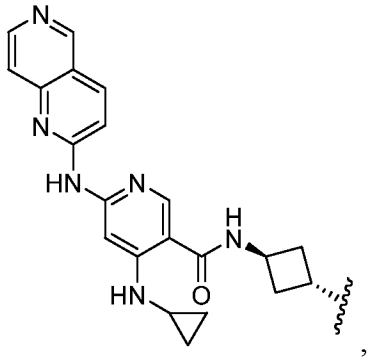
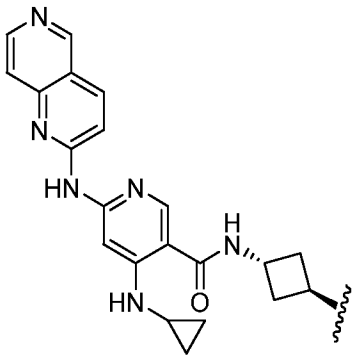
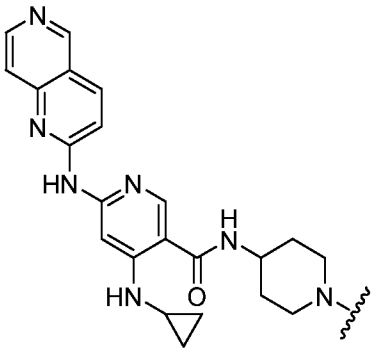
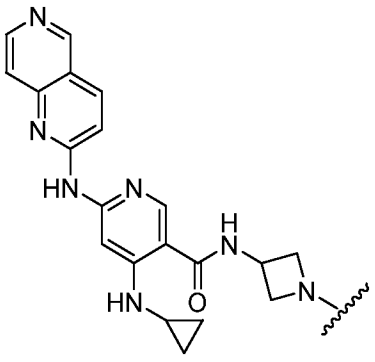
m равен 1 или 2;

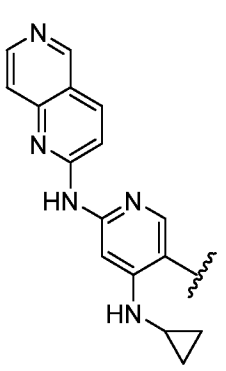
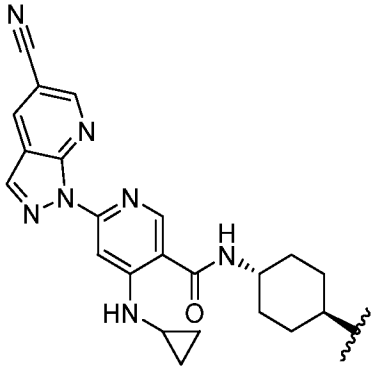
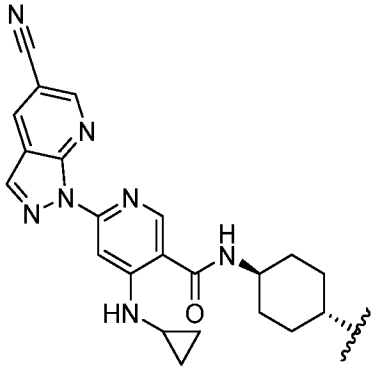
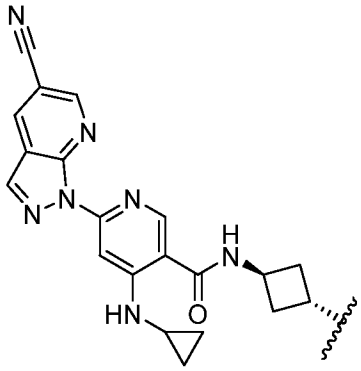
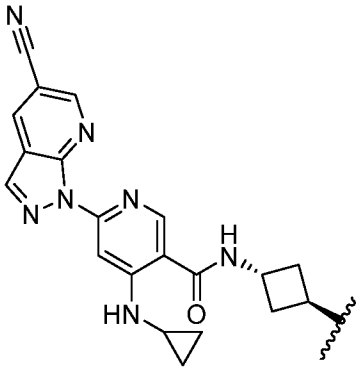
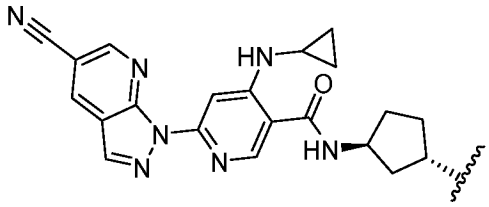
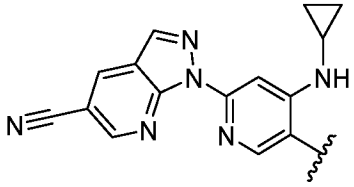
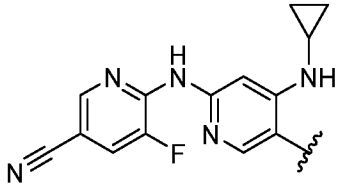
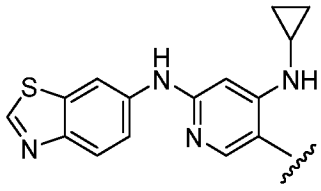
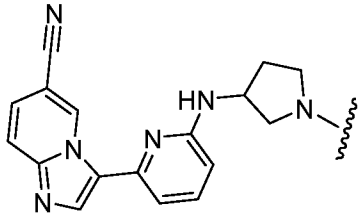
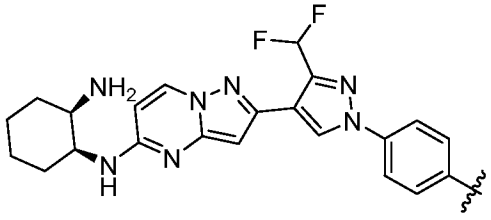
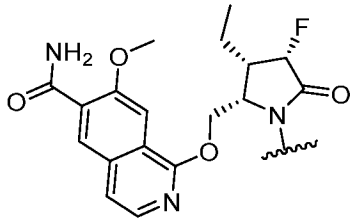
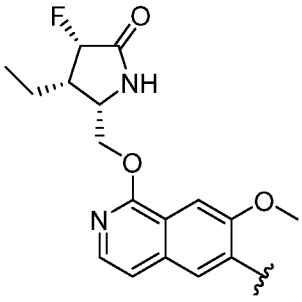
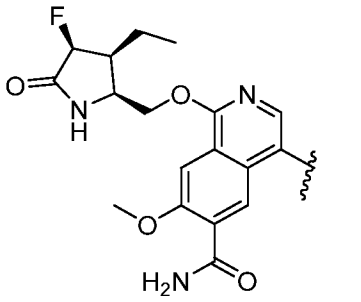
Ar представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

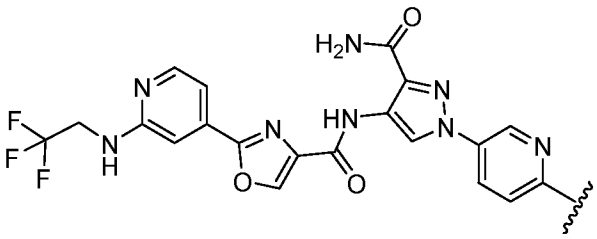
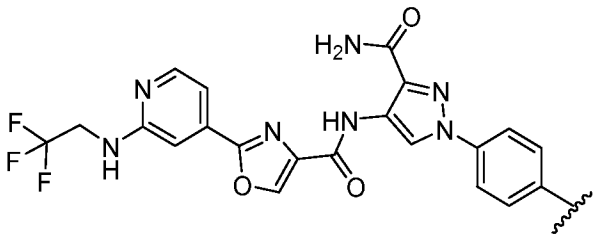
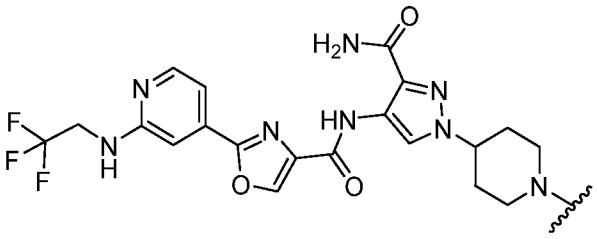
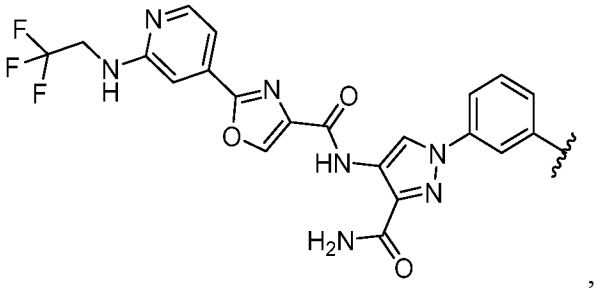
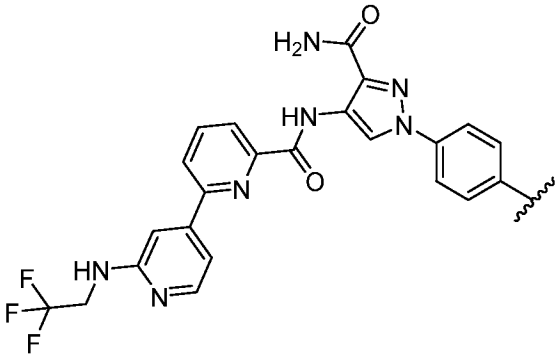
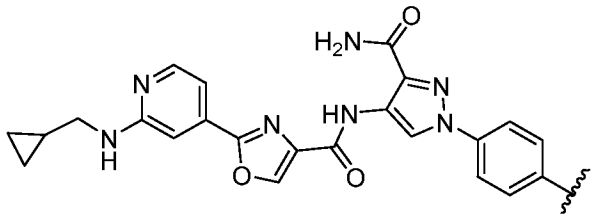
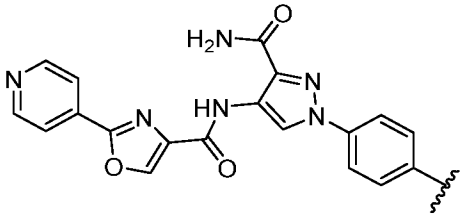
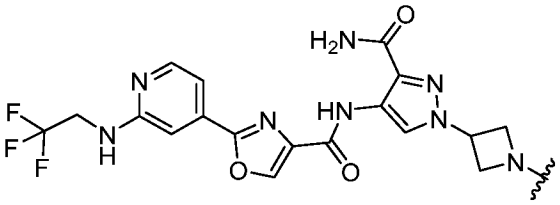
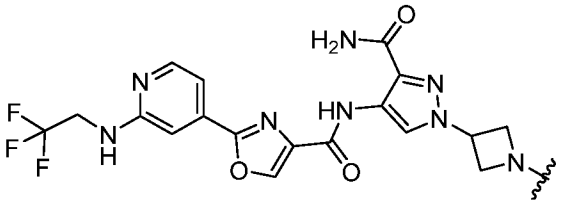
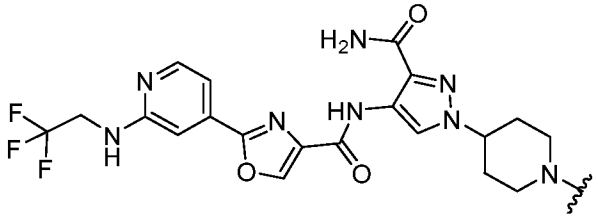
R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси, гидроксил, гидрокси-C_{1-6}алкил, C_{1-6} алкиламино, амино-C_{1-6}алкил, амино-C_{1-6}алкиламино, гидрокси-C_{1-6}алкиламино, C_{3-6}циклоалкиламино, амино-C_{3-6}циклоалкиламино, амино-C_{3-6} гетероциклоалкиламино, аминокарбонил, галоген, гидрокси-C_{1-6}алкил или гидрокси-C_{1-6}алкокси; и

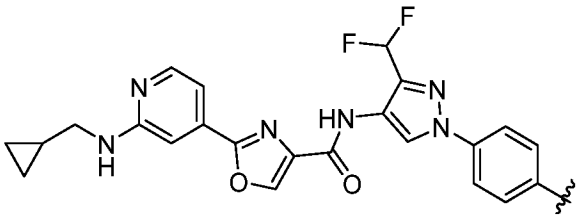
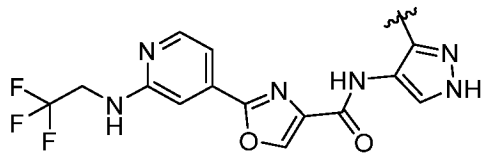
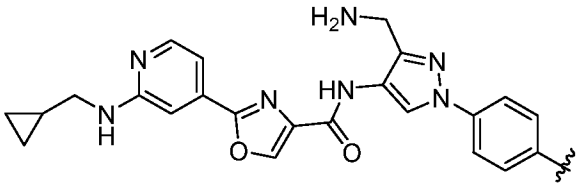
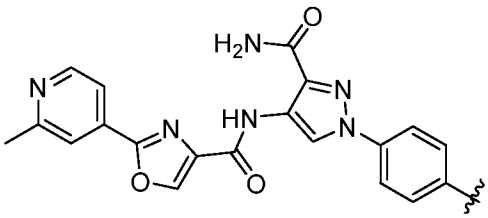
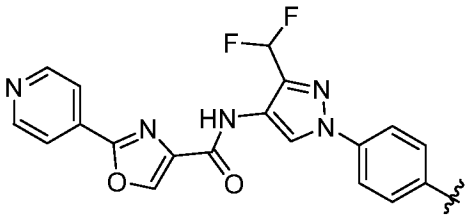
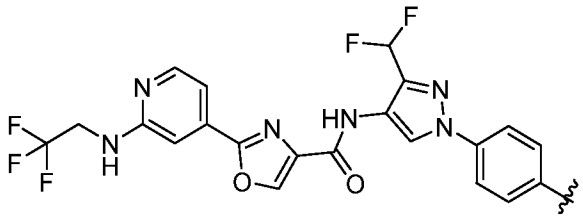
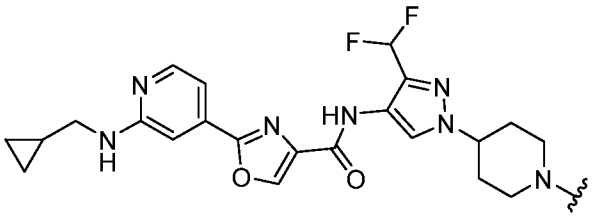
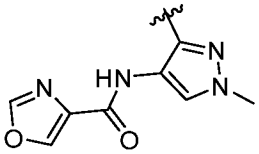
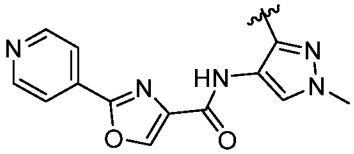
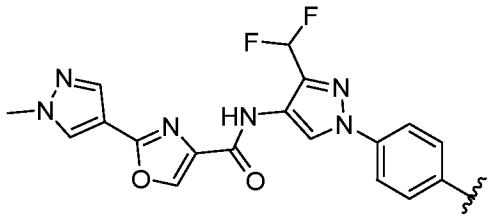
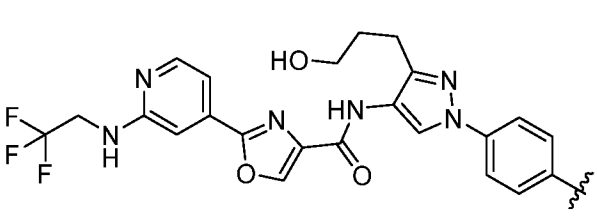
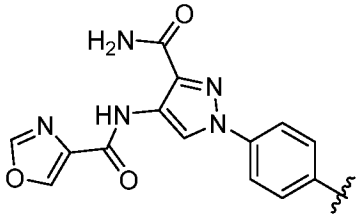
R^2 представляет собой водород или C_{1-6}алкил.

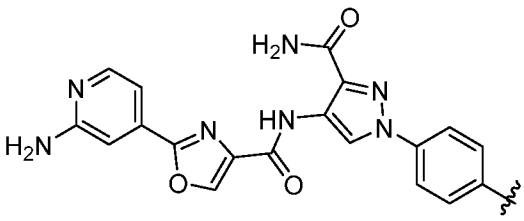
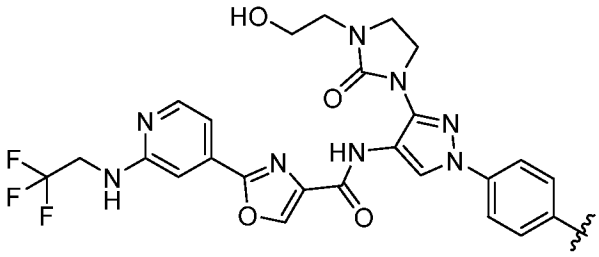
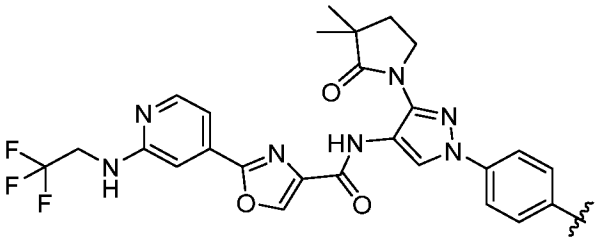
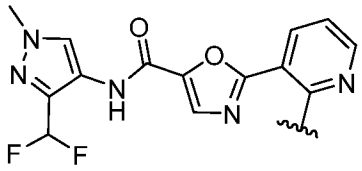
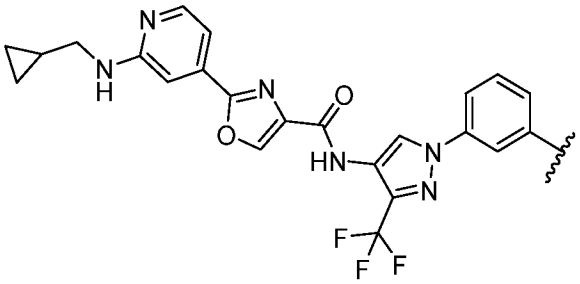
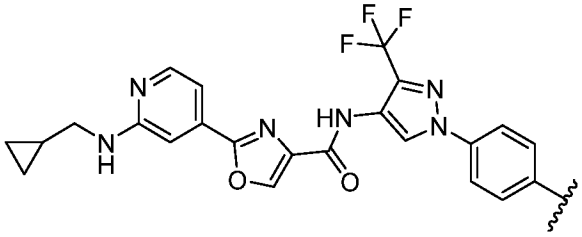
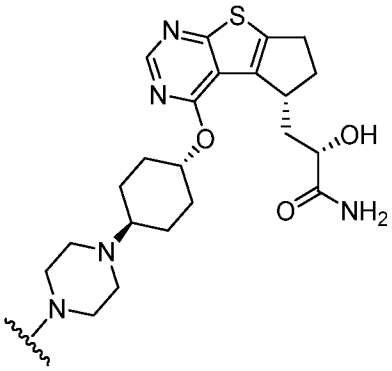
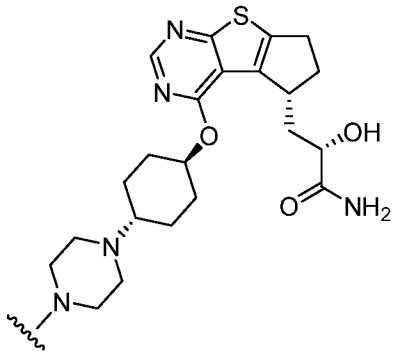
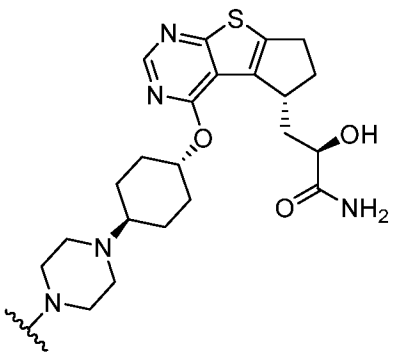
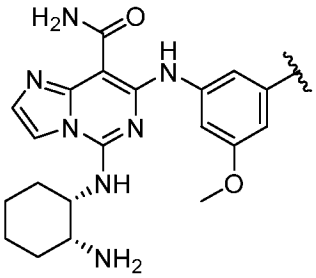
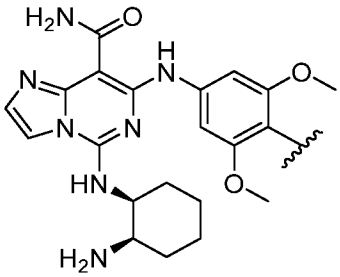
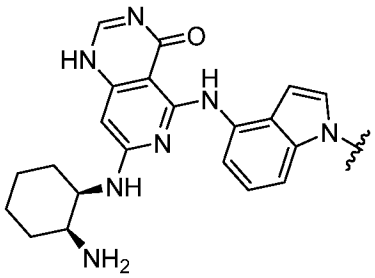
11. Соединение по п. 9, где указанный связывающийся с IRAK4 фрагмент выбран из группы, состоящей из:

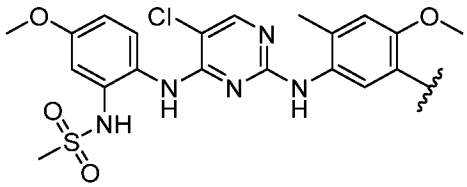
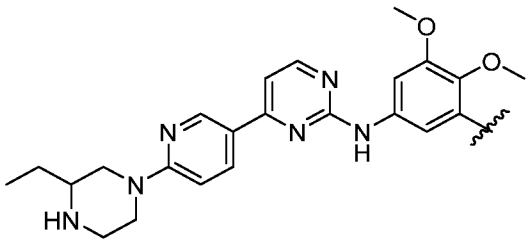
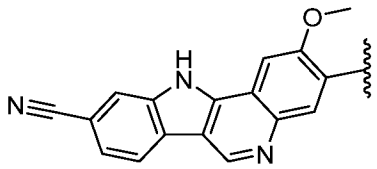
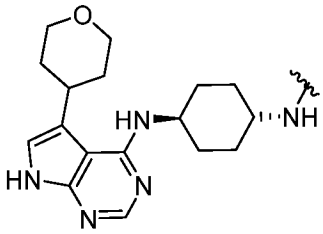
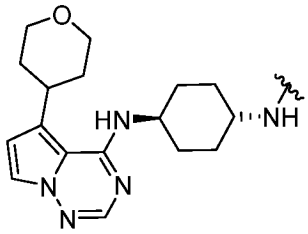
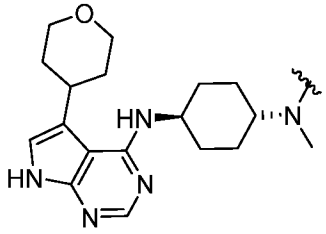
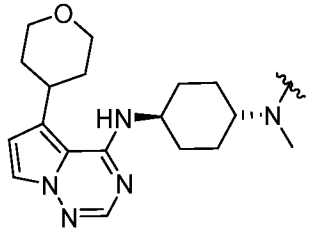
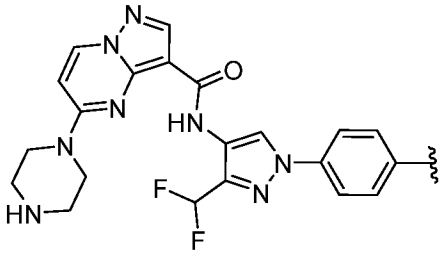
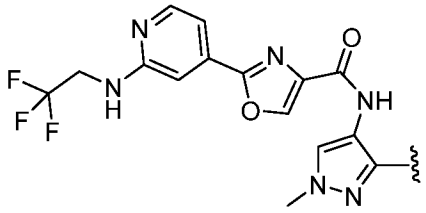
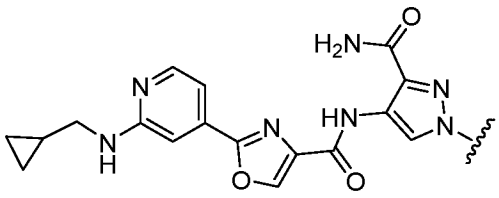
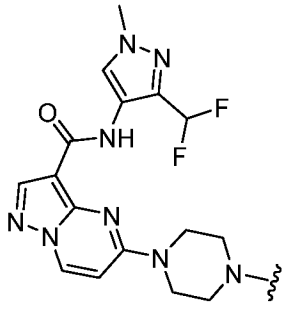
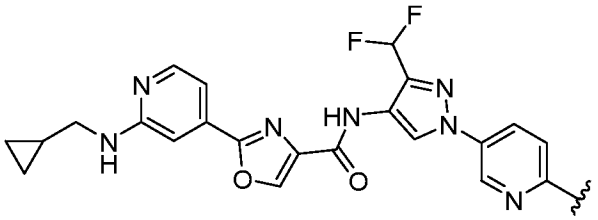
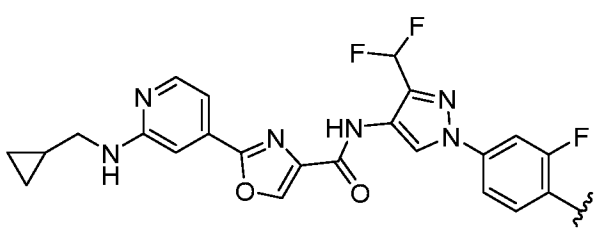
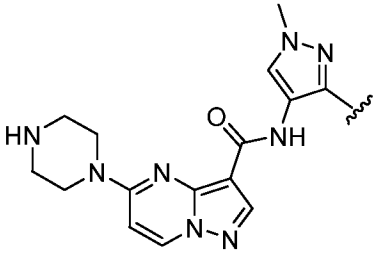

,

,

,

,

,

,

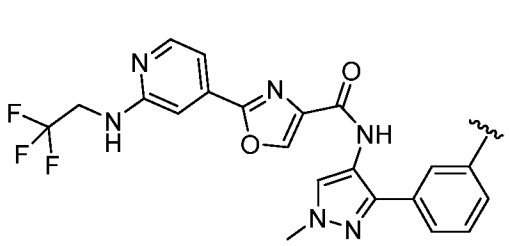
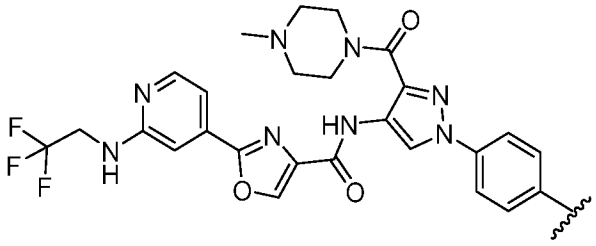
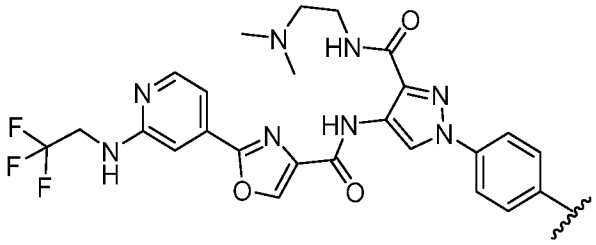
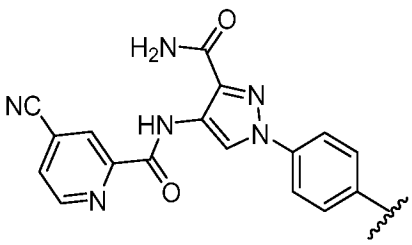
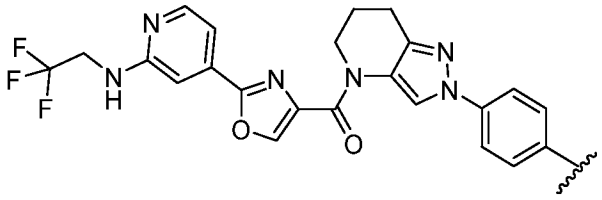
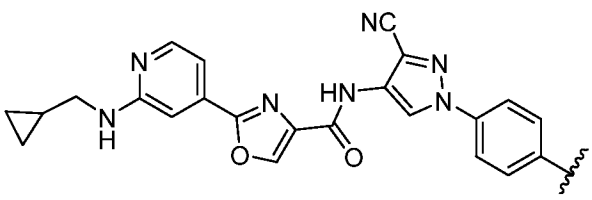
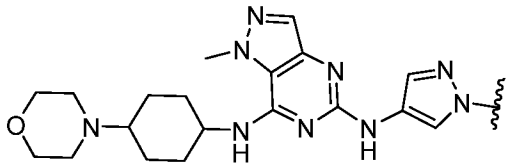
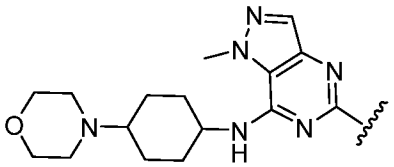
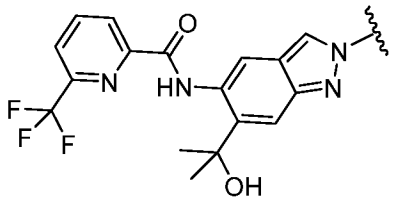

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

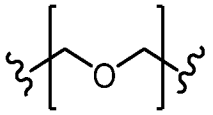
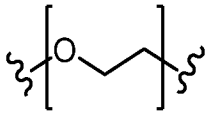
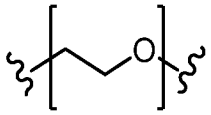

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

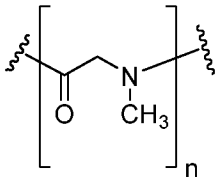
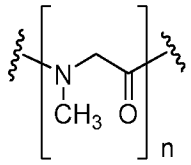

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

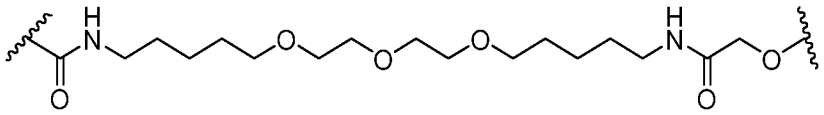

,

,

,

,

,

,

,

и

.

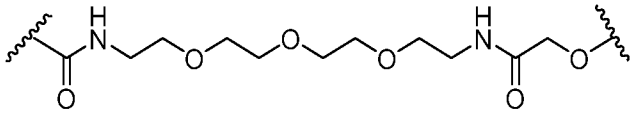
12. Соединение по п. 1, где L представляет собой ковалентную связь или бивалентную насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев L независимо заменены на –Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-, 
, 
, 
,

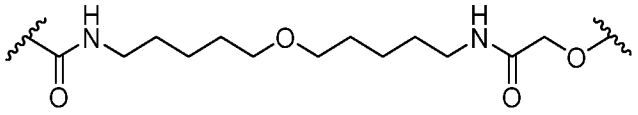


, где:

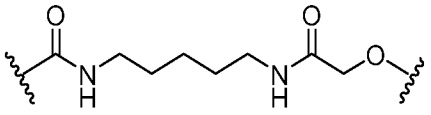
каждый –Cy– независимо представляет собой необязательно замещенное бивалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10-членного бициклического ариленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероариленила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного бициклического гетероариленила, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

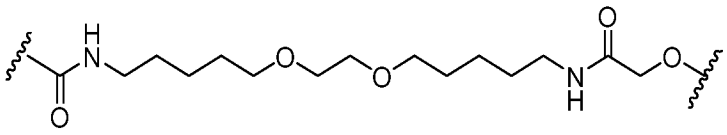
13. Соединение по п. 12, где L выбран из

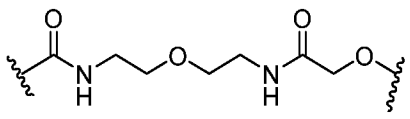

,

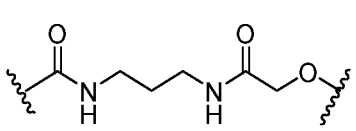
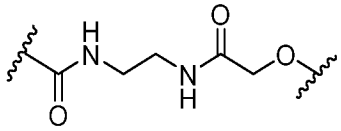
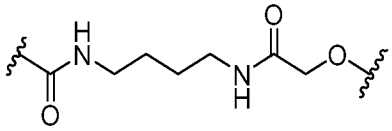
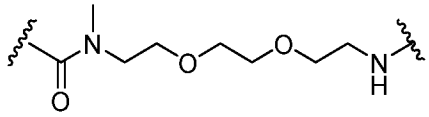
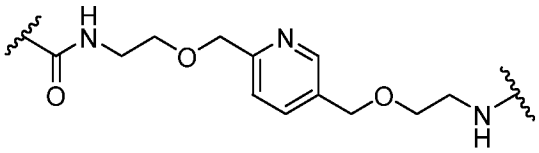
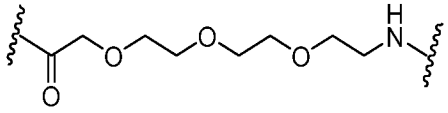
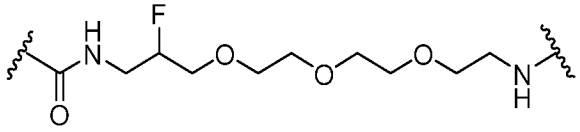
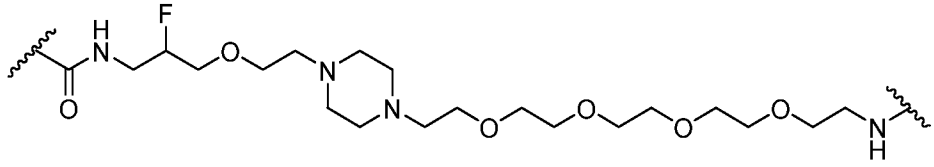
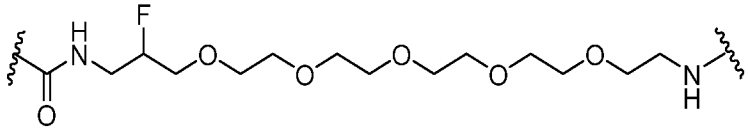
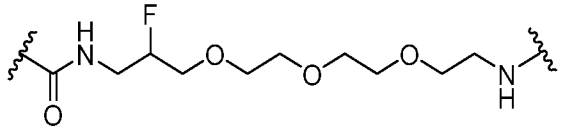
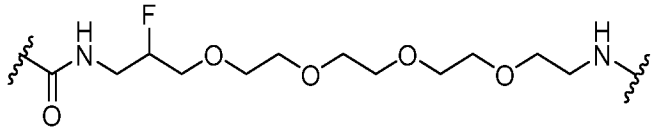
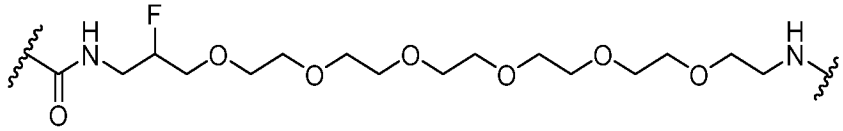
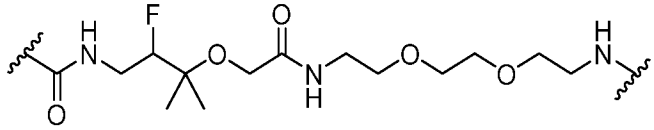
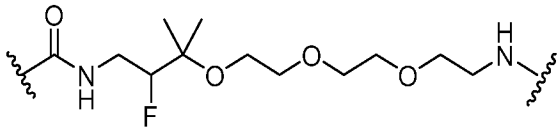
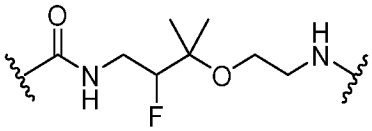

, ,

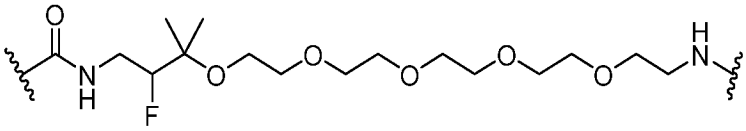
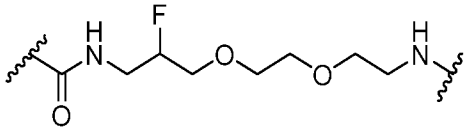
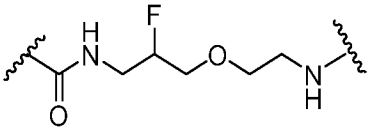
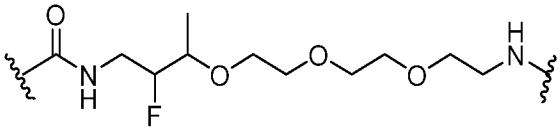
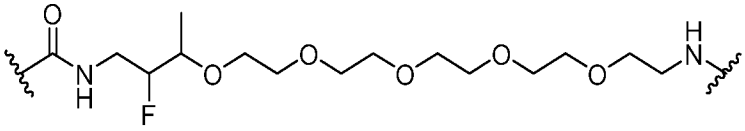
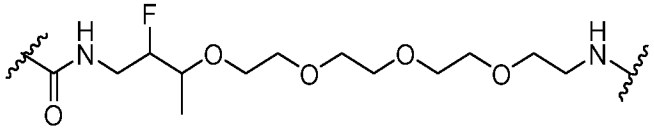
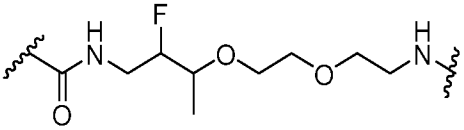
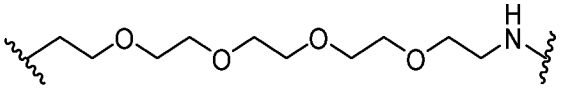
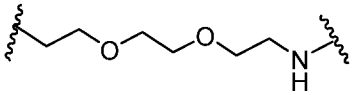
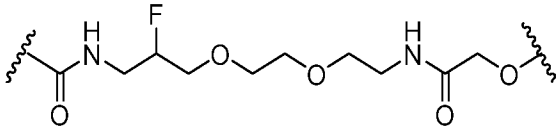
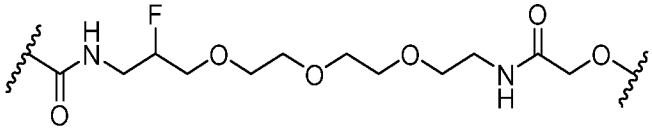
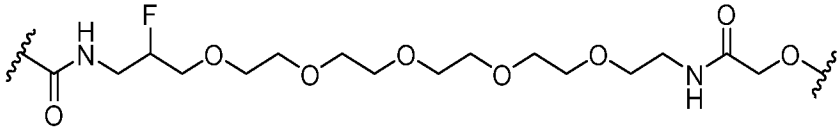
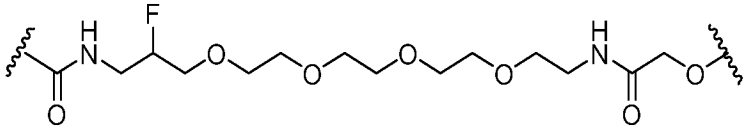

,


,

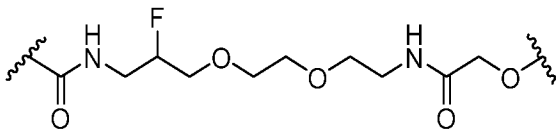
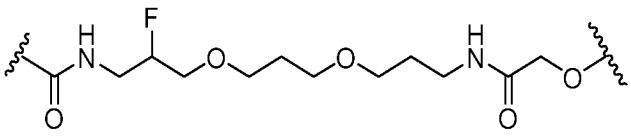
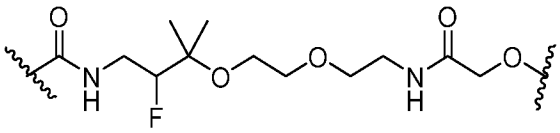
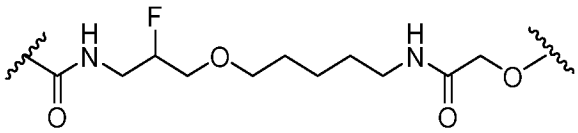
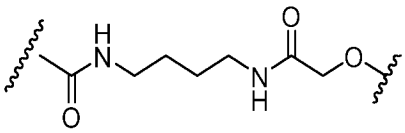
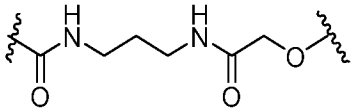
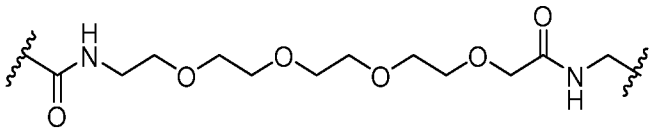
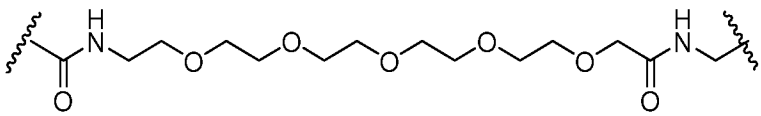
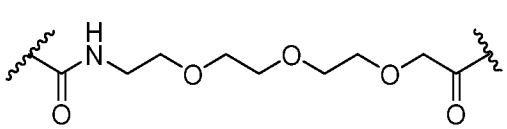
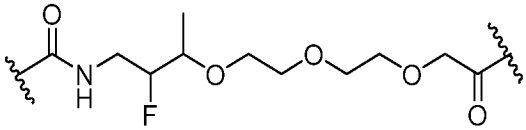
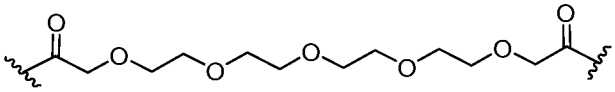
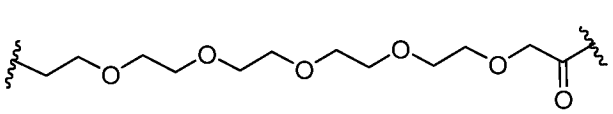
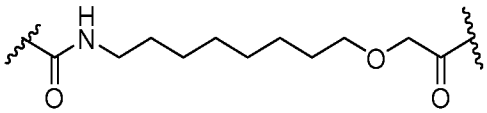
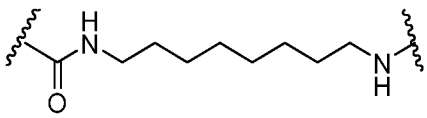
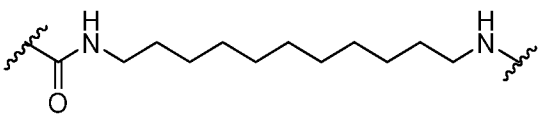
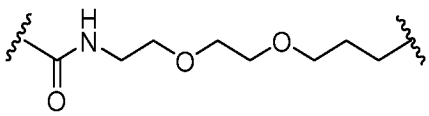
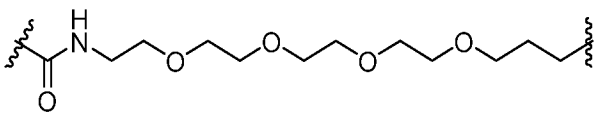
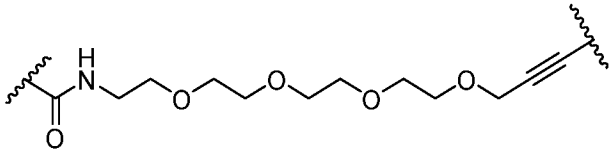
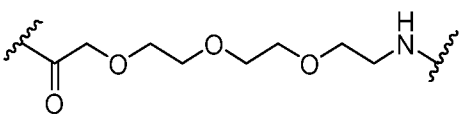

,

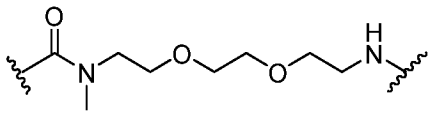
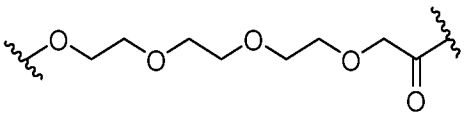
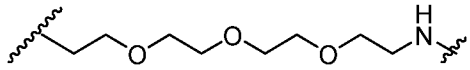
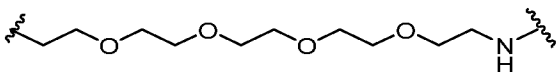
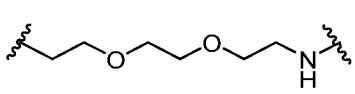
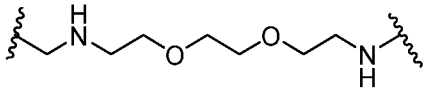
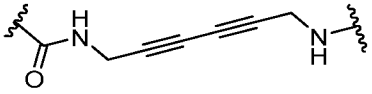
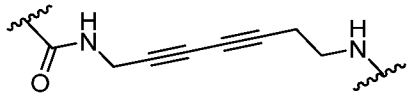
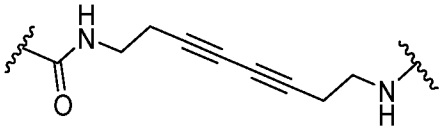
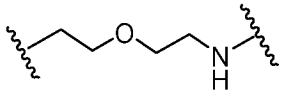
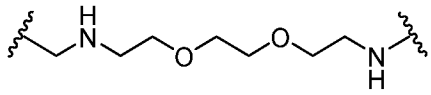
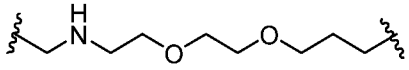
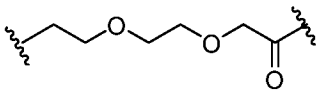
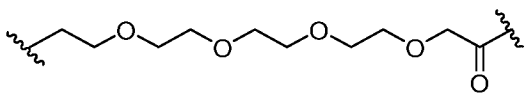
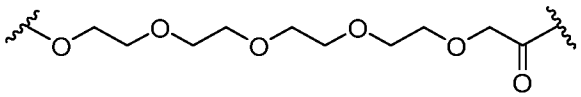
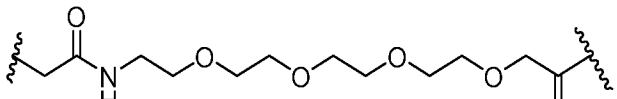
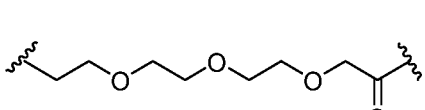
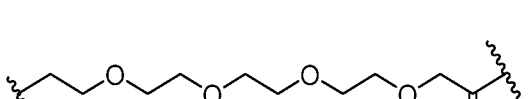

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

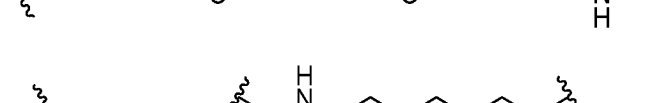
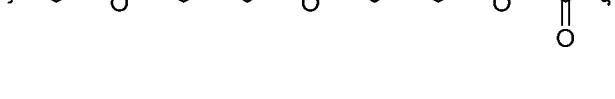
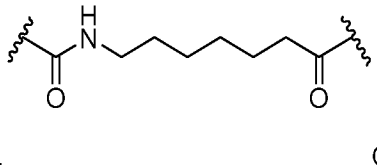
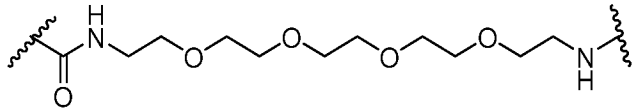
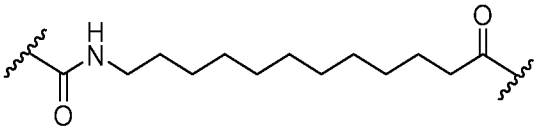
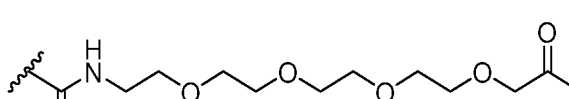
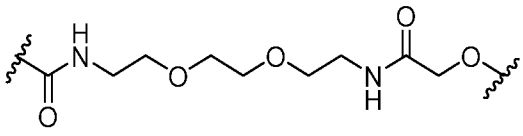
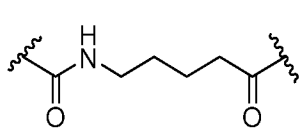

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

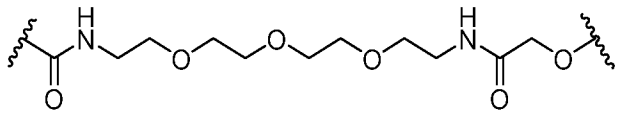
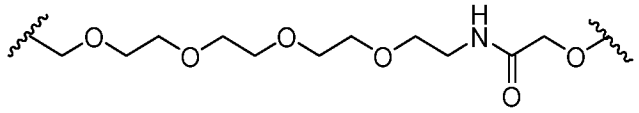
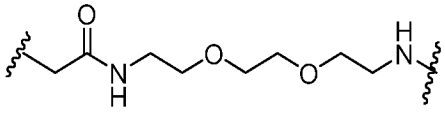
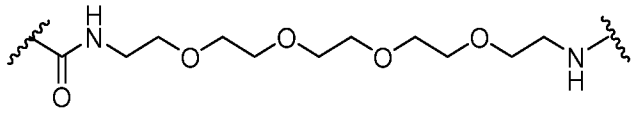
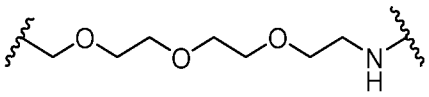
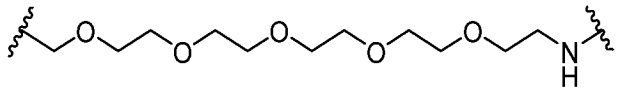
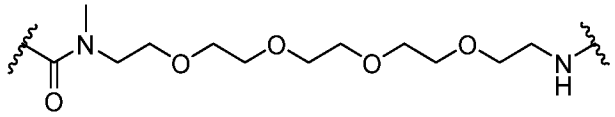
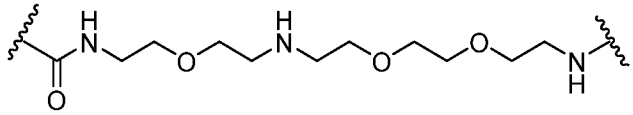
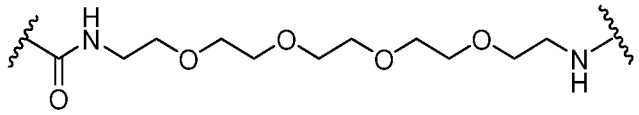
,

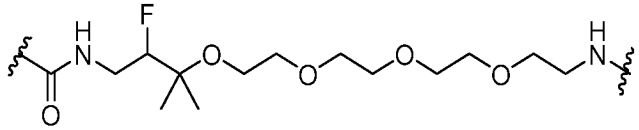
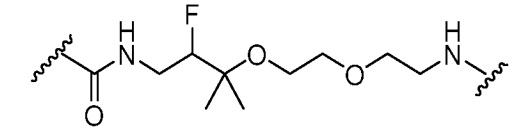
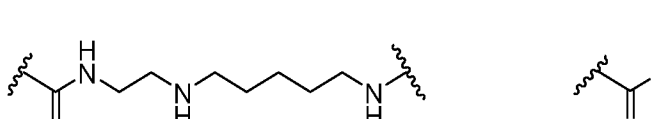
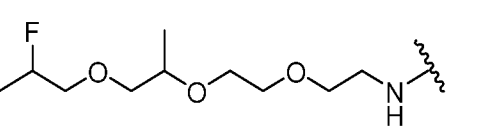
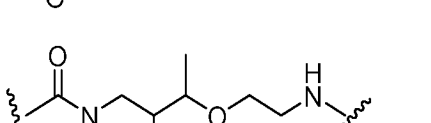
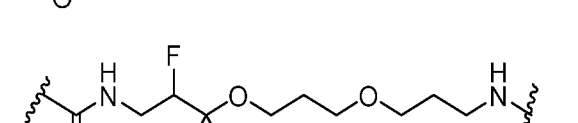
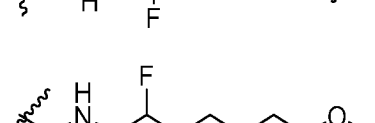
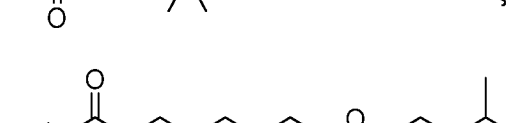

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

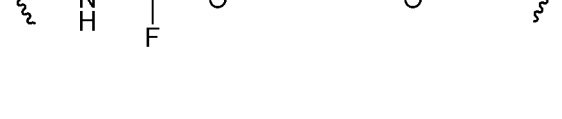

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

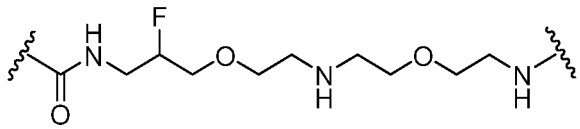
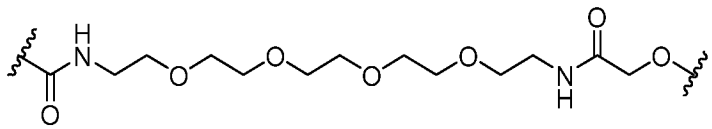
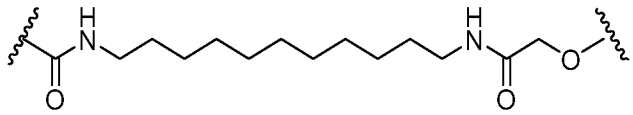
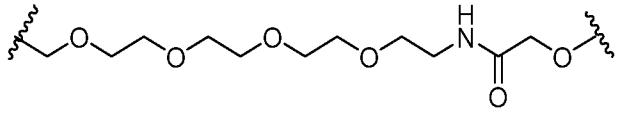
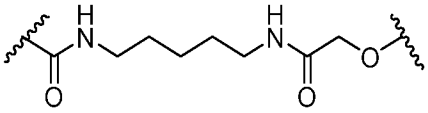
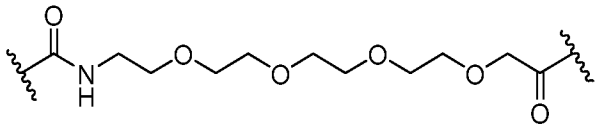
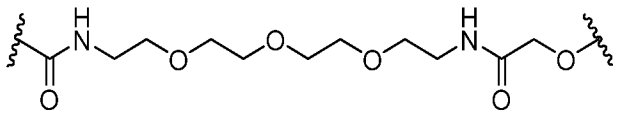
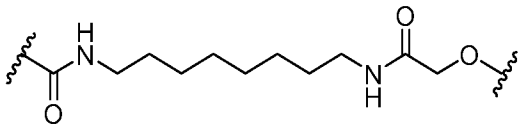
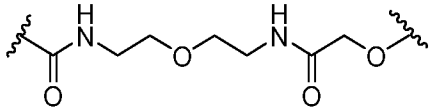
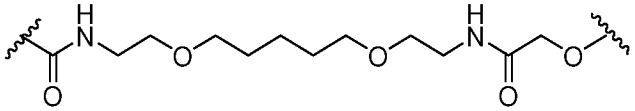
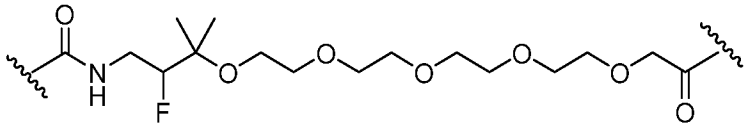
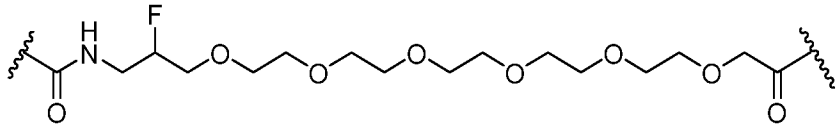
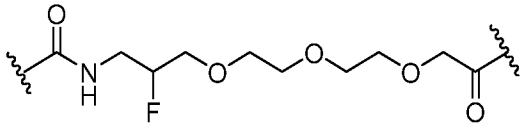
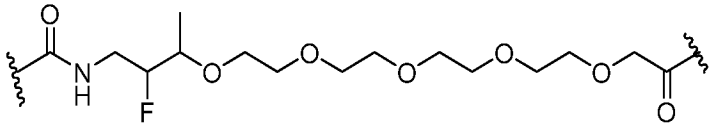
,

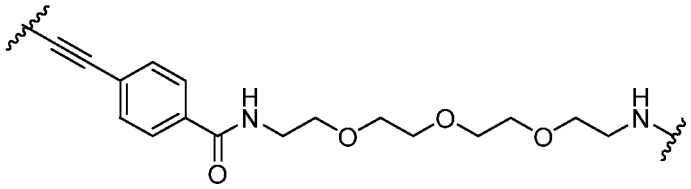
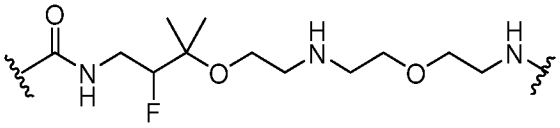
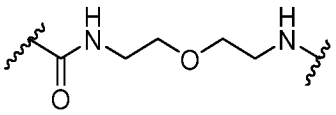
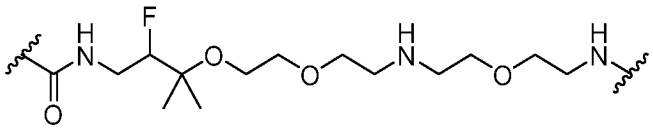
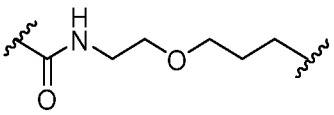
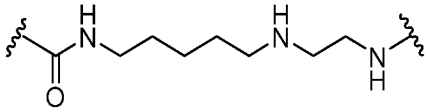
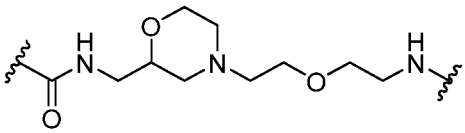
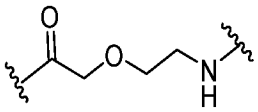
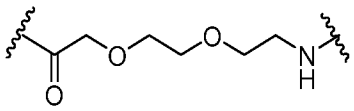
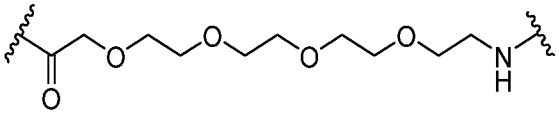
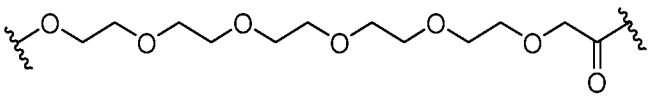
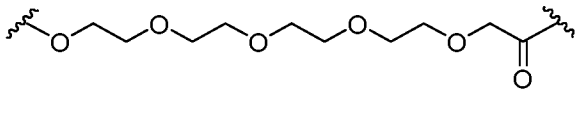
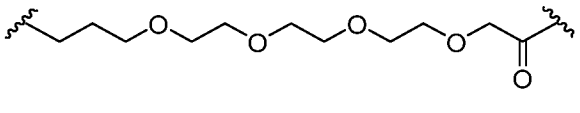
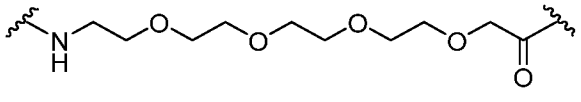
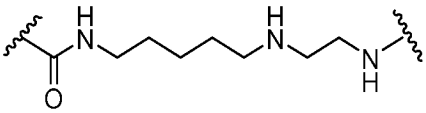
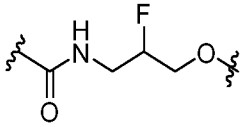
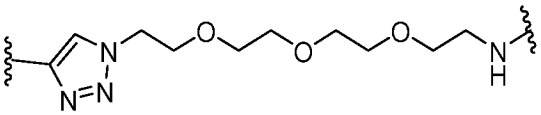
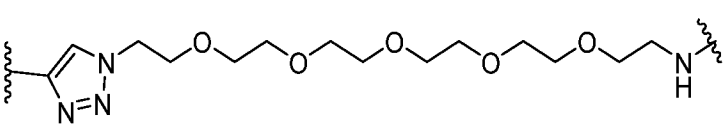
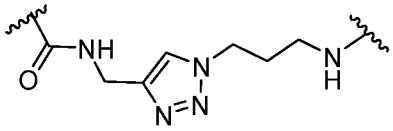
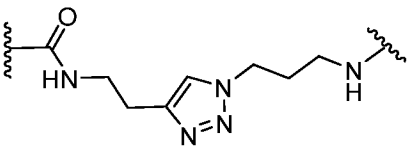
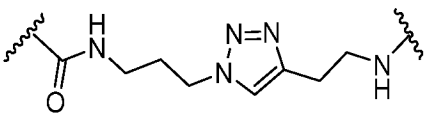
,

,

,

,

,

,

,

,

,

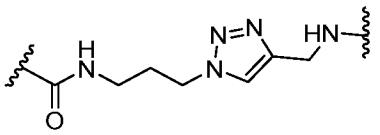
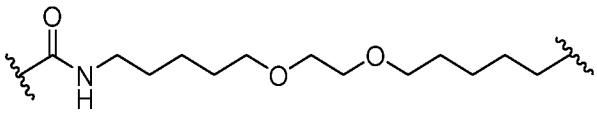
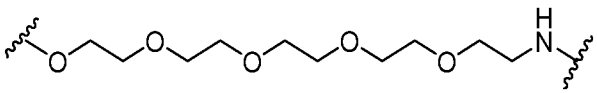
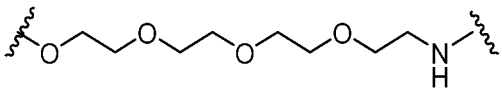
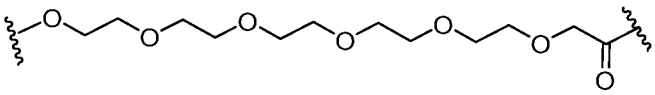
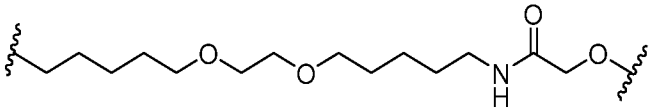
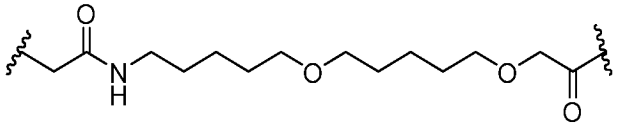
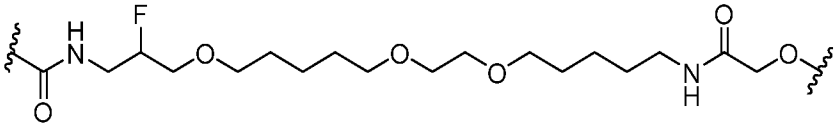
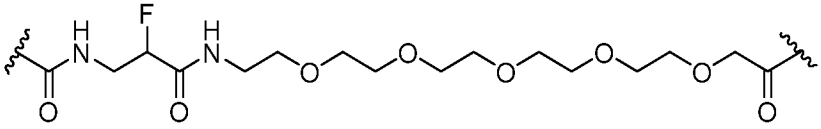
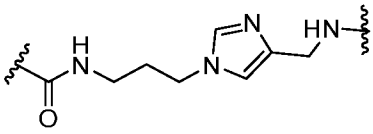
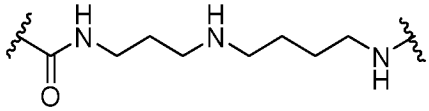
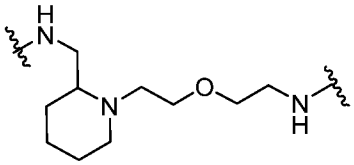
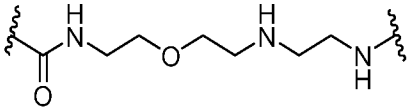
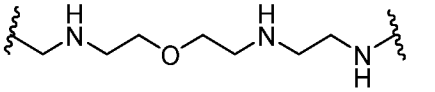
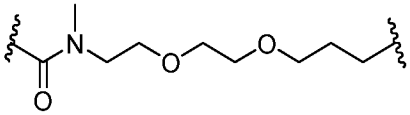
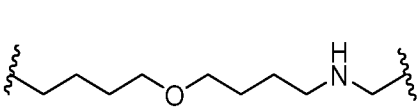
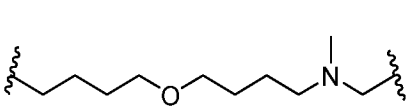
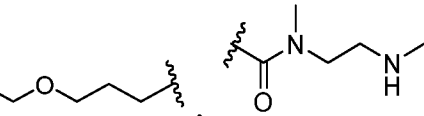

,

,

,

,

.

,

,

,

,

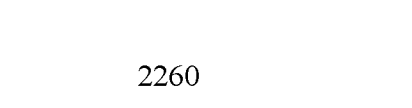
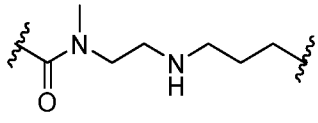
,

,

,

,

,

,

,

,

,

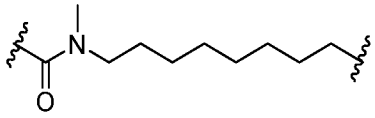
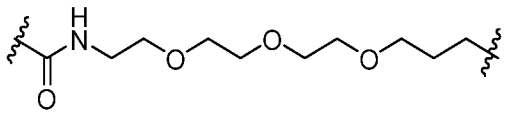
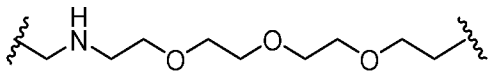
,

,

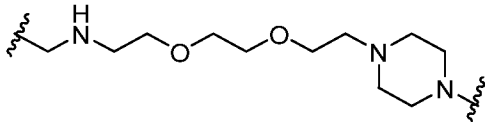
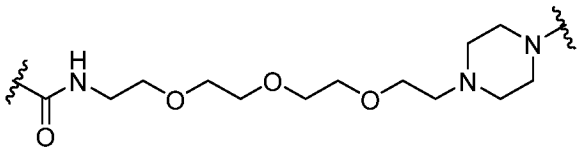
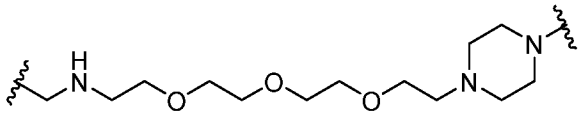
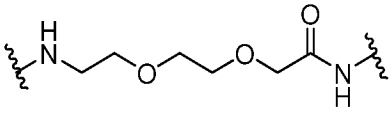
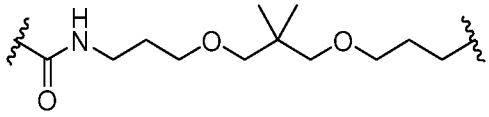
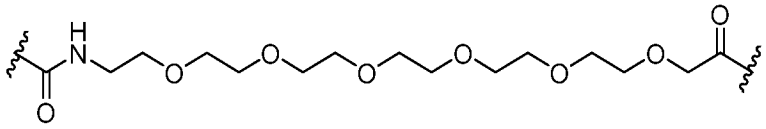
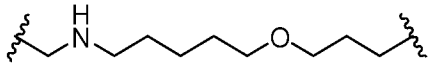
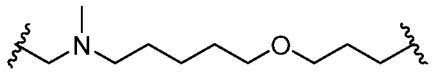
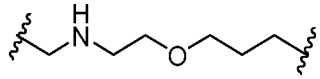
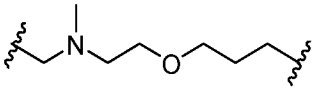
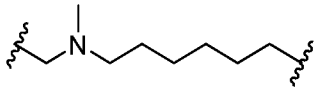
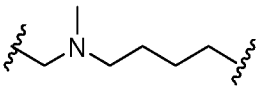
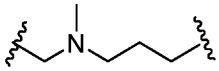
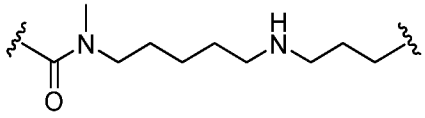
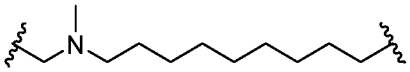
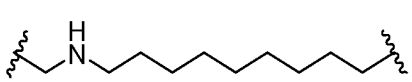
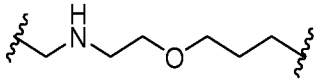
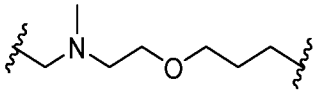
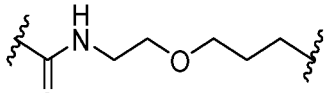
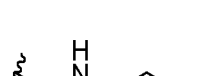
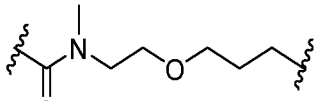
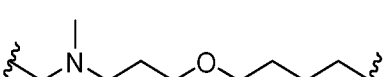
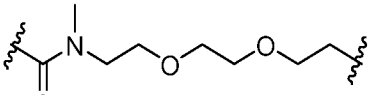
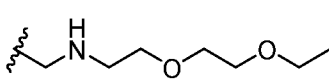

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

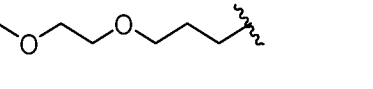
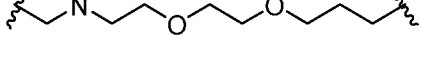
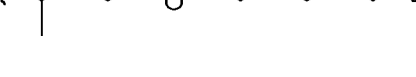

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

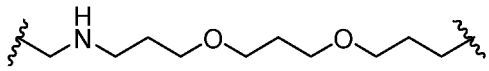
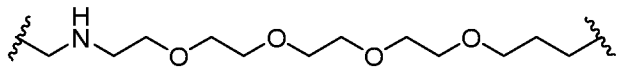
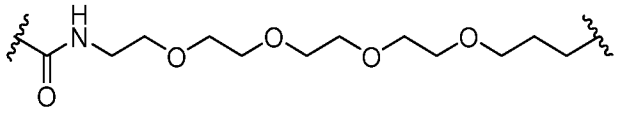
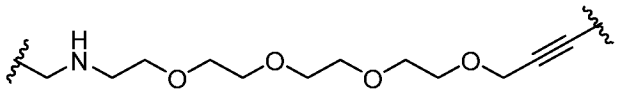
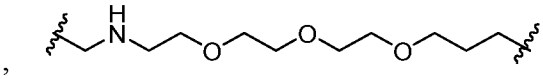
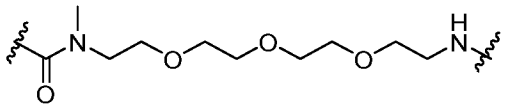
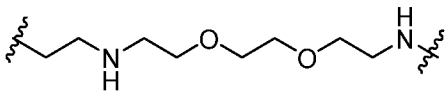
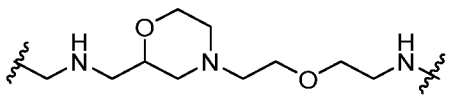
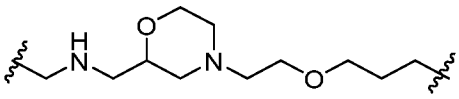
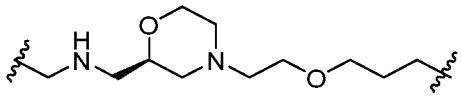
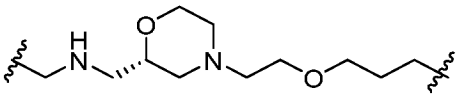
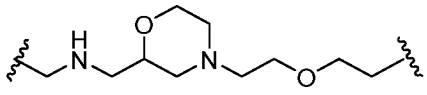
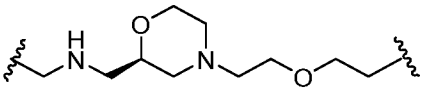
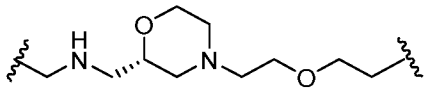
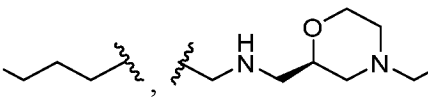
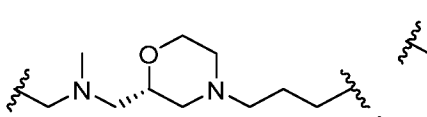
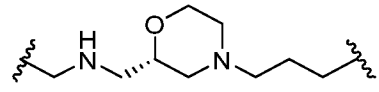

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

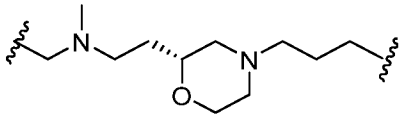
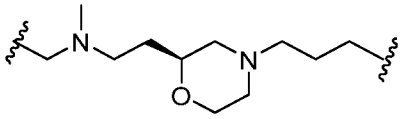
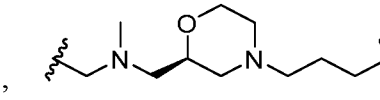
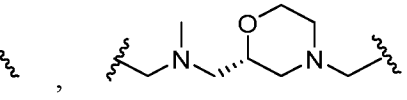
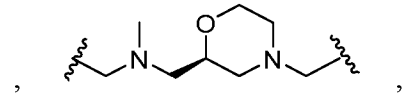
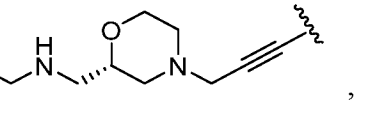
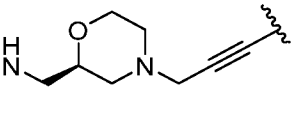
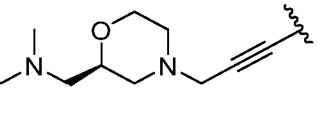
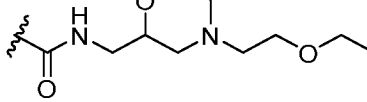
,

,

,

,

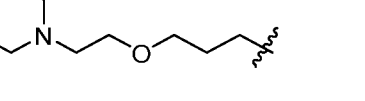
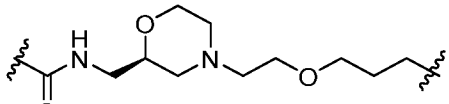
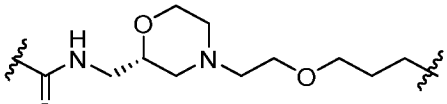
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

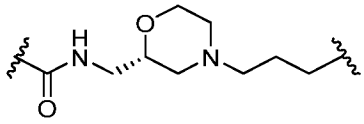
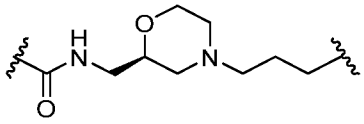
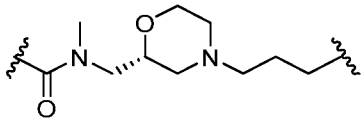
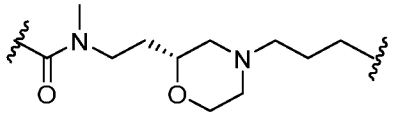
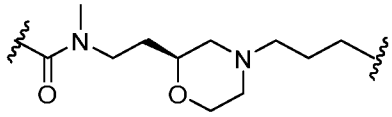
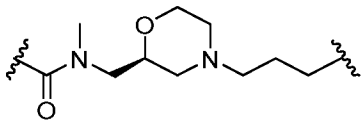
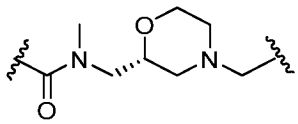
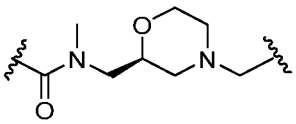
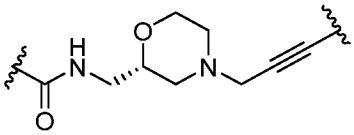
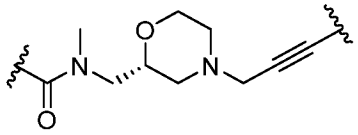
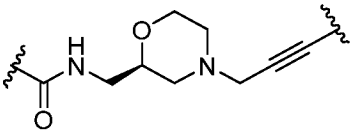
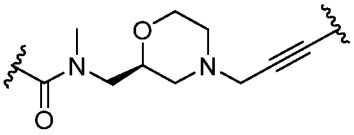
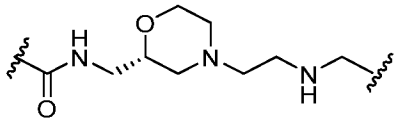
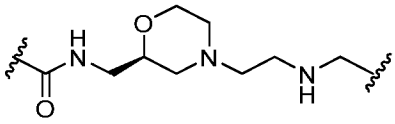
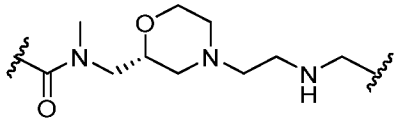
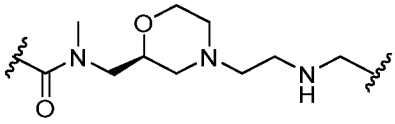
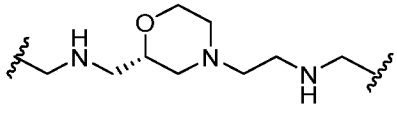
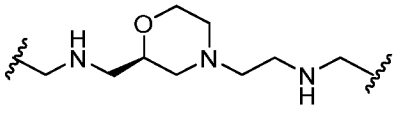
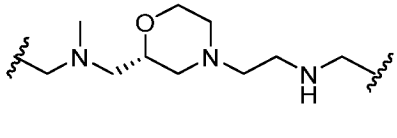
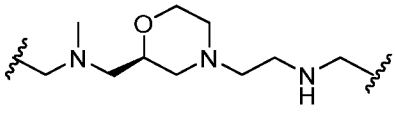
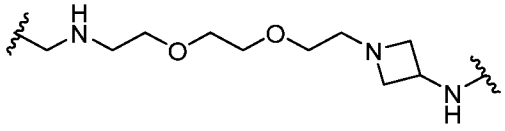
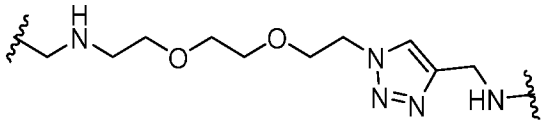
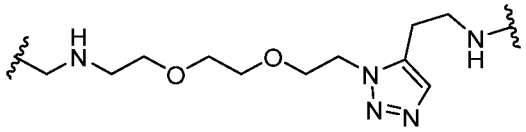
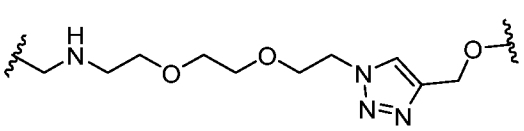
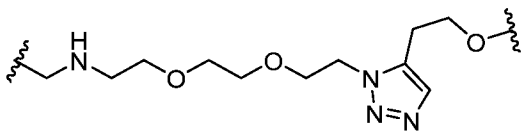
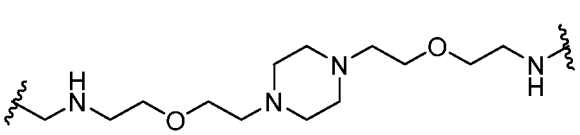
,

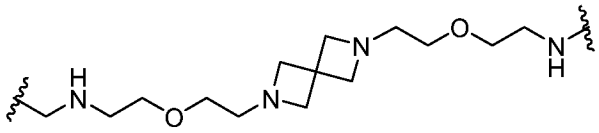
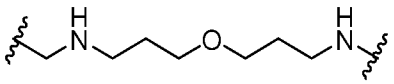
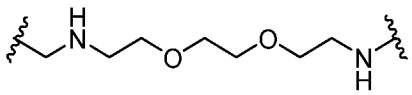
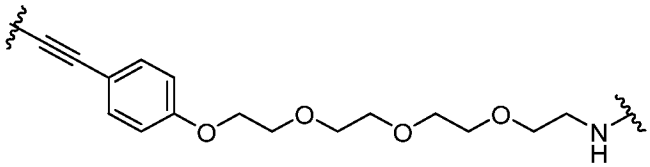
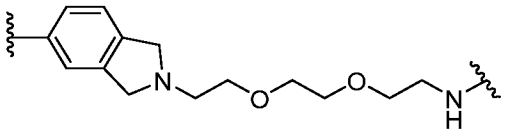
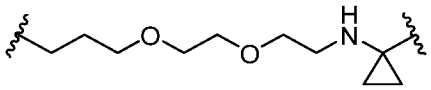
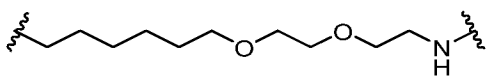
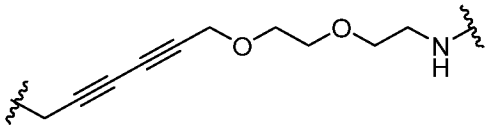
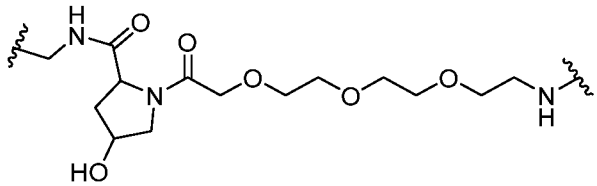
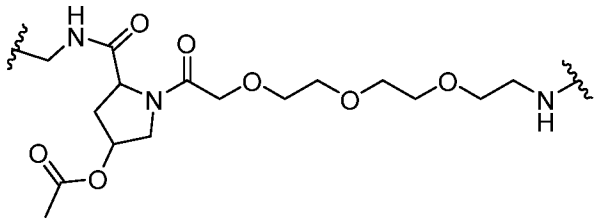
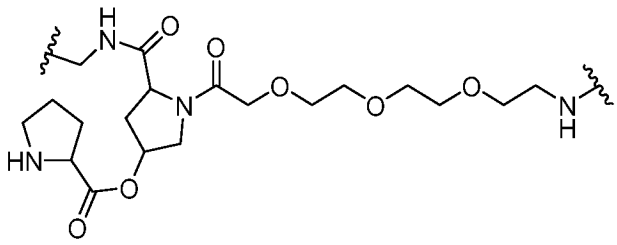
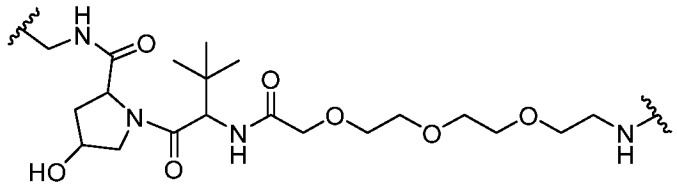
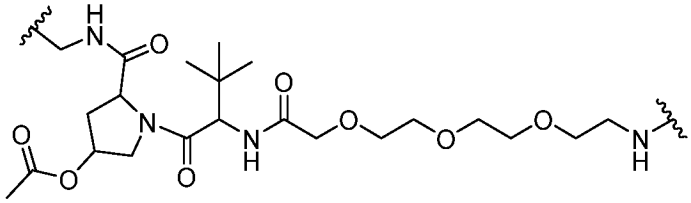
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

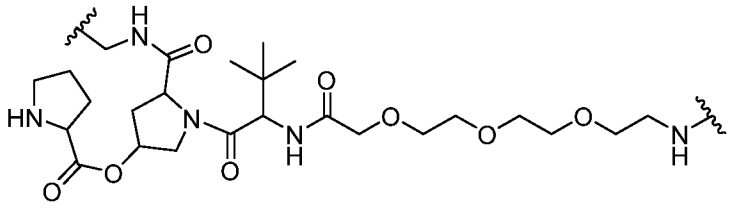
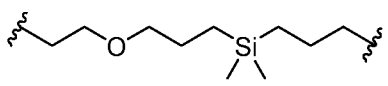
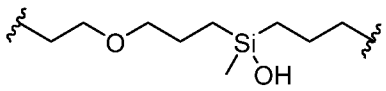
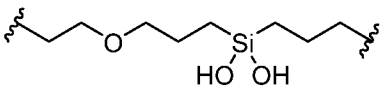
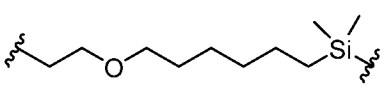
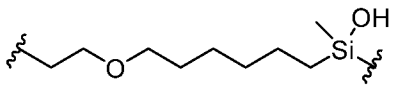
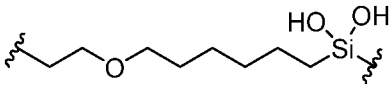
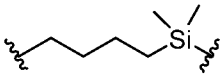
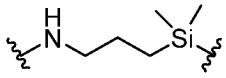
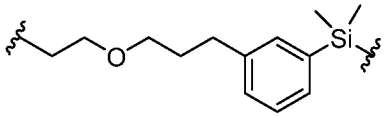
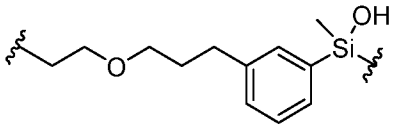
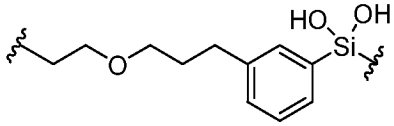
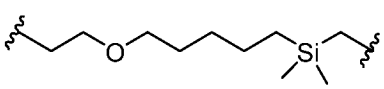
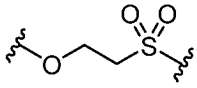
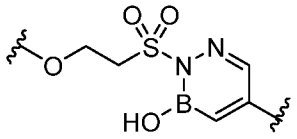
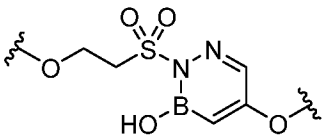
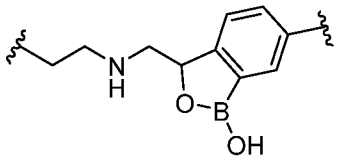
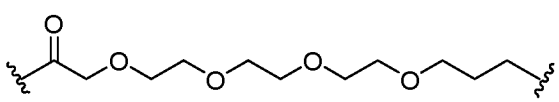
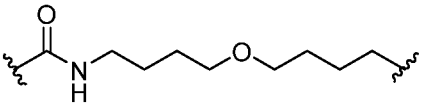
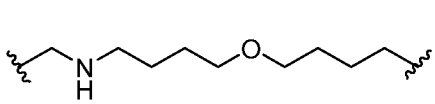
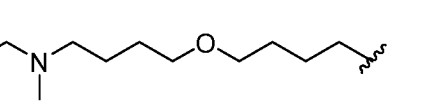
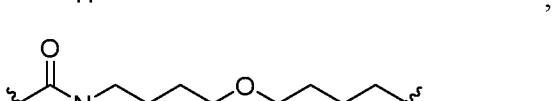
,

,

,

,

,

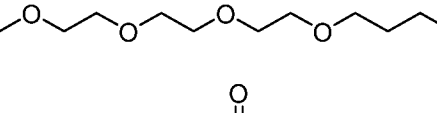
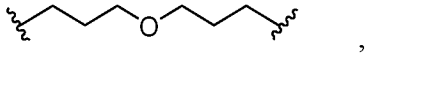
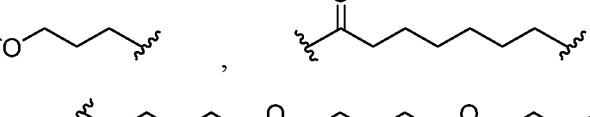
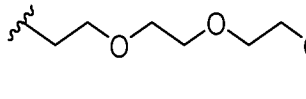
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

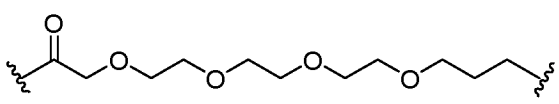
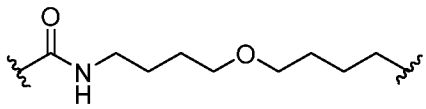
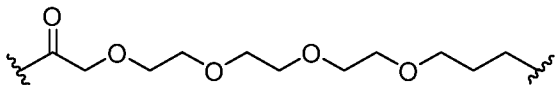
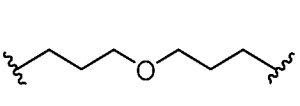
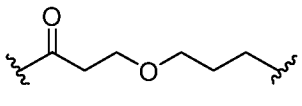
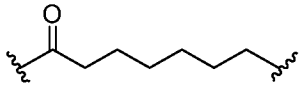
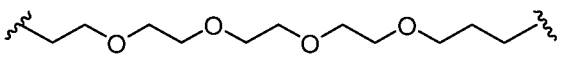
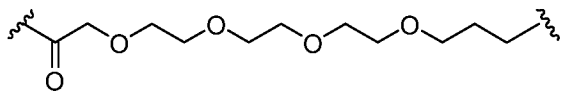
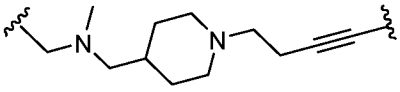
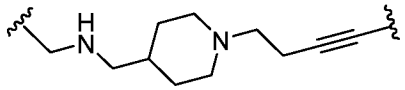
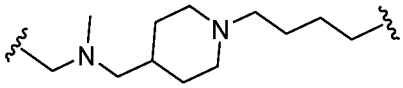
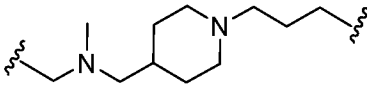
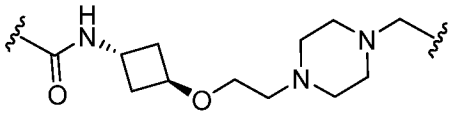
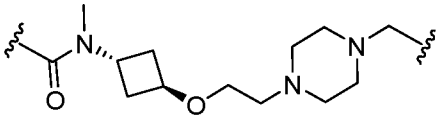
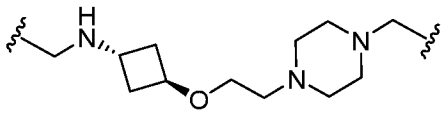
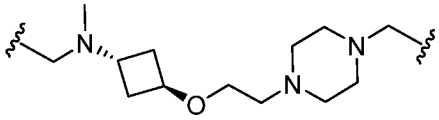
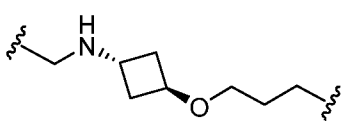
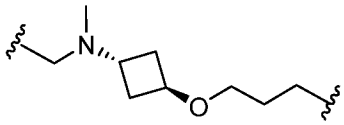
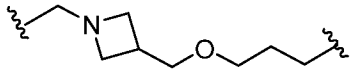
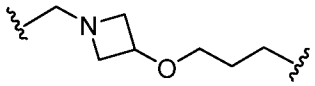
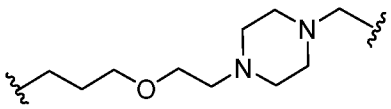
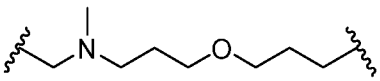
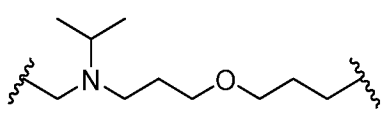
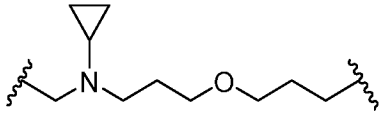
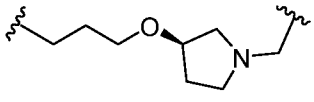
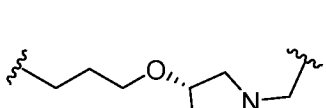
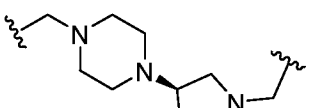
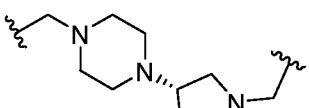
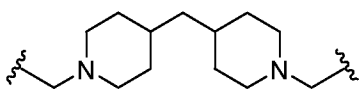
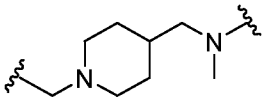
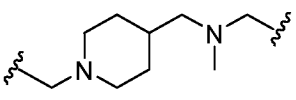
,

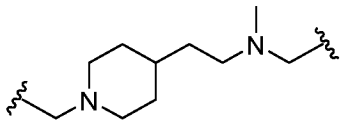
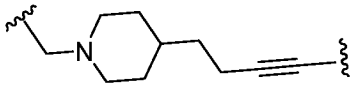
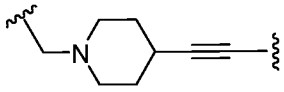
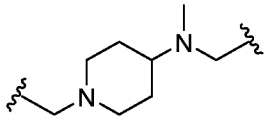
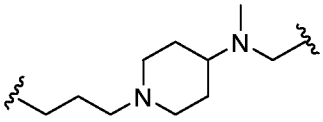
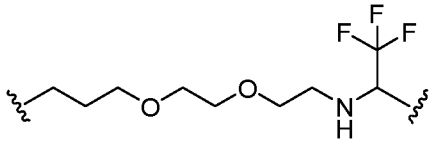
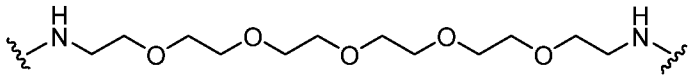
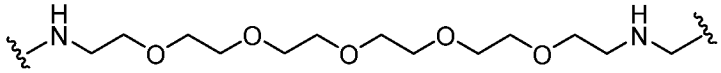
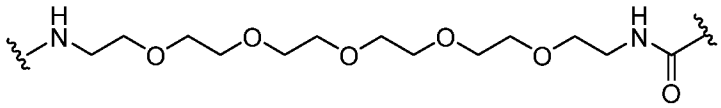
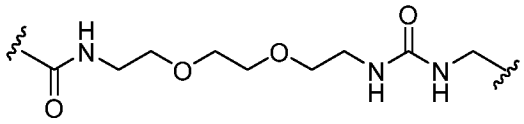
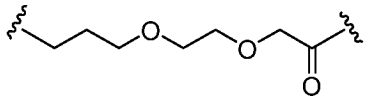
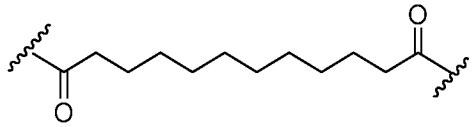
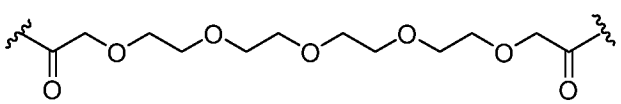
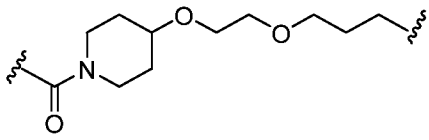
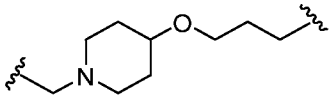
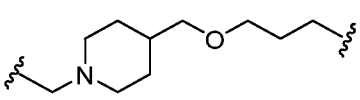
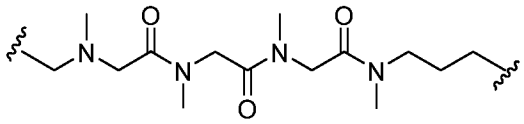
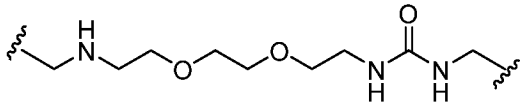
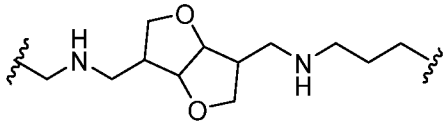
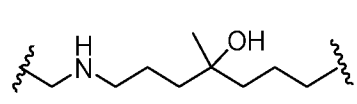
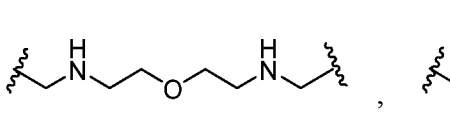
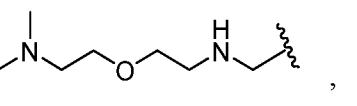
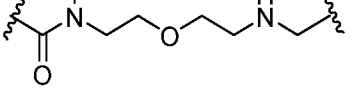
,

,

,

,

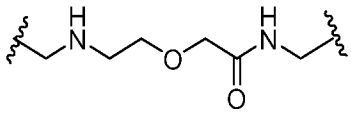
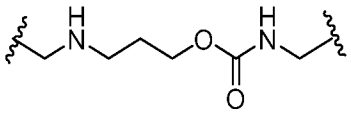
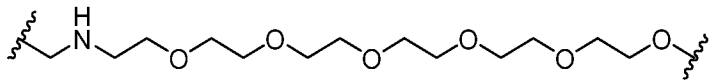
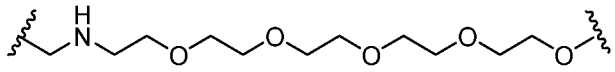
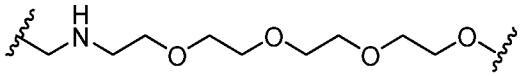
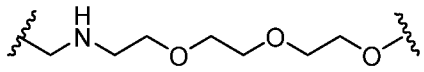
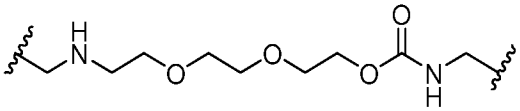
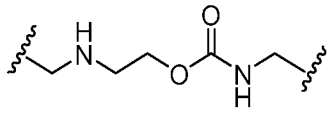
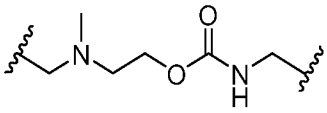
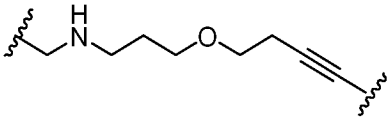
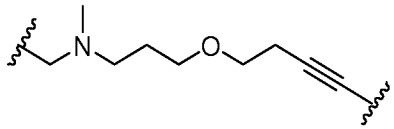
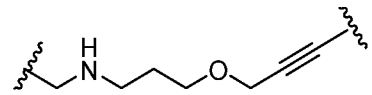
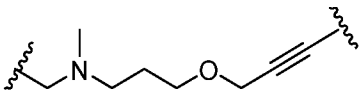
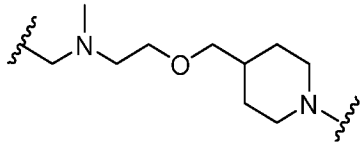
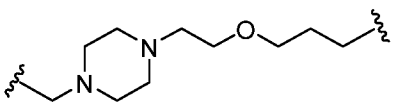
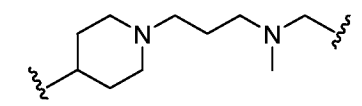
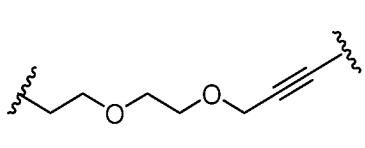
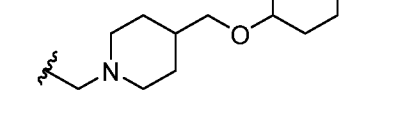
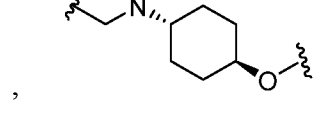
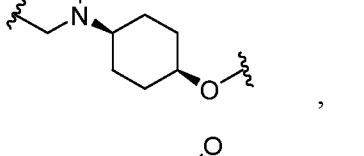
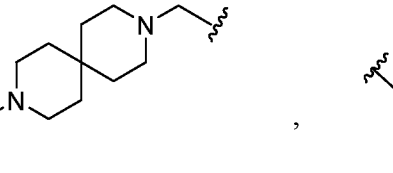
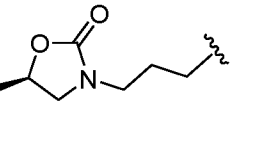
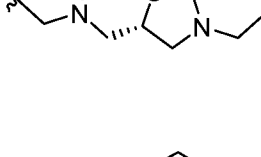
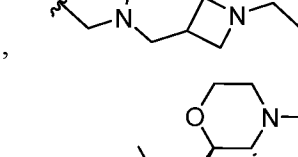
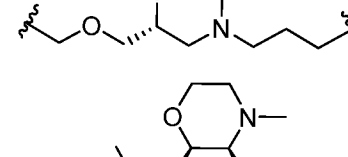
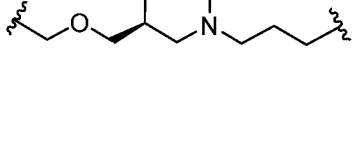
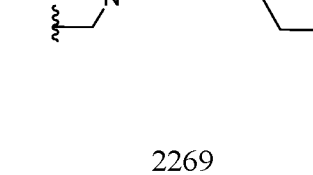
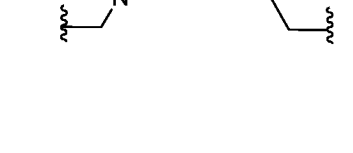

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

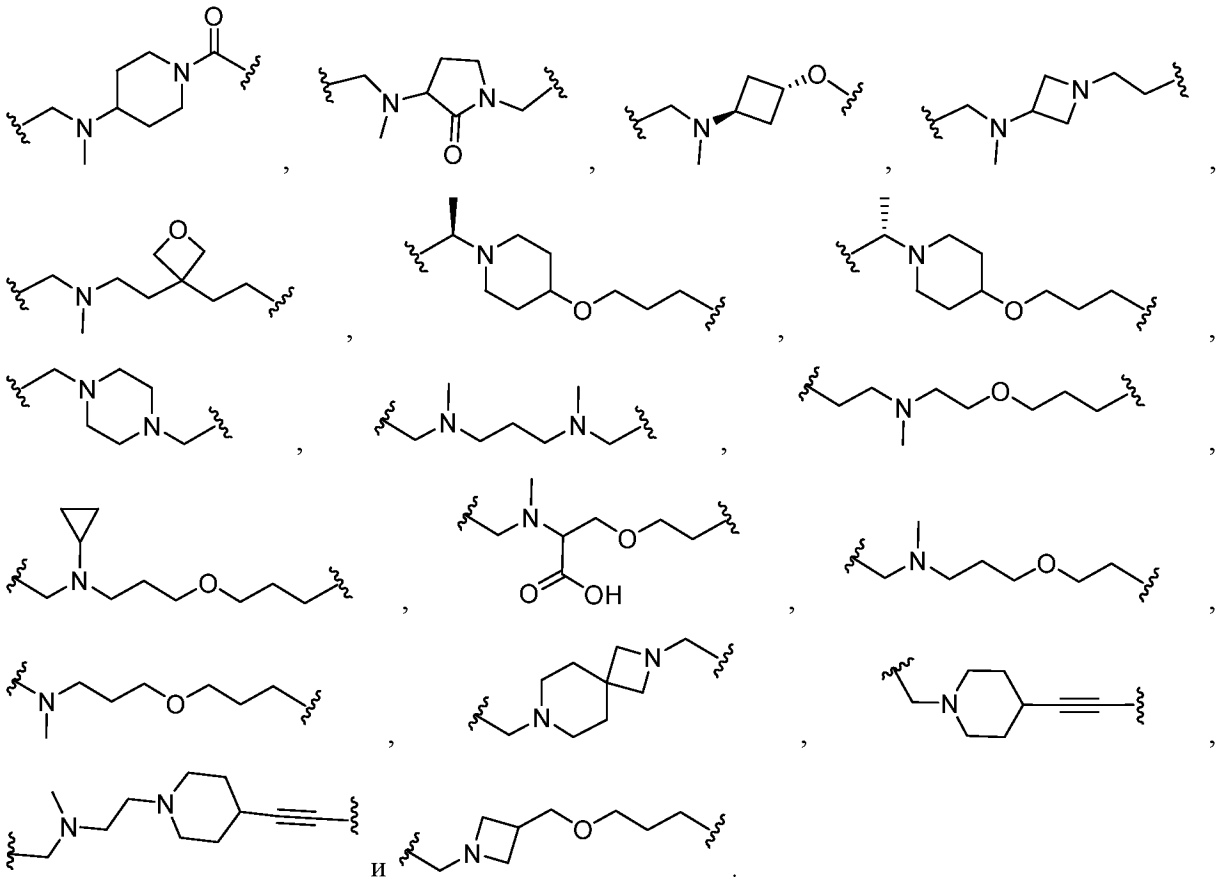
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



14. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из любого из соединений, изображенных в таблице **1**, или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, дополнительно содержащая дополнительный терапевтический агент.

17. Способ обеспечения деградации протеинкиназы IRAK4 у пациента или в биологическом образце, включающий введение указанному пациенту или приведение указанного биологического образца в контакт с соединением по п. 1 или его фармацевтической композицией.

18. Способ лечения опосредованного IRAK4 расстройства, заболевания или состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по п. 1 или его фармацевтической композиции.

19. Способ по п. 18, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического агента.

20. Способ по п. 18, где указанное опосредованное IRAK4 расстройство, заболевание или состояние выбрано из рака, нейродегенеративного заболевания, вирусного заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного расстройства, наследственного расстройства, связанного с гормоном заболевания, метаболического расстройства, состояния, связанного с трансплантацией органов, иммунодефицитного расстройства, деструктивного заболевания кости, пролиферативного расстройства, инфекционного заболевания, состояния, связанного с гибелью клеток, тромбининдуцированной агрегации тромбоцитов, заболевания печени, патологического состояния иммунной системы, включающего активацию Т-клеток, сердечно-сосудистого расстройства и расстройства ЦНС.

21. Способ по п. 10, где указанное опосредованное IRAK4 расстройство, заболевание или состояние выбрано из запускаемого MyD88 расстройства.

22. Способ по п. 21, где указанное запускаемое MyD88 расстройство выбрано из DLBCL ABC-типа, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы Ходжкина, первичной кожной Т-клеточной лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза.