

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290883** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.28

(22) Дата подачи заявки
2020.09.14

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(54) БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДЕГРАДАЦИЮ BRD9, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/900,863; 62/900,860; 62/900,865;
62/900,869**

(32) **2019.09.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/050768**

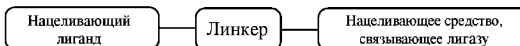
(87) **WO 2021/055295 2021.03.25**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Лорбер Жюльен (CH), Сендрик
Мартин, Чэнь Синь (US), Гуде Мари-
Линь (CH), Харрингтон Эдмунд
Мартин (US), Холлингворт Грегори
Джон, Вулпетти Анна, Цоллер Томас
(CH)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение предусматривает направленные на BRD9 бифункциональные соединения формулы (A) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер, их получение, содержащие их фармацевтические композиции и их применение в лечении заболеваний и нарушений, опосредованных бромодоменсодержащим белком, таким как бромодоменсодержащий белок 9 (BRD9).



202290883

A1

A1

202290883

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573087EA/032

БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДЕГРАДАЦИЮ BRD9, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ УСТАНОВЛЕНИИ ПРИОРИТЕТА

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с заявками на патент США с регистрационными №№ 62/900860, поданной 16 сентября 2019 г., 62/900863, поданной 16 сентября 2019 г., 62/900865, поданной 16 сентября 2019 г., и 62/900869, поданной 16 сентября 2019 г., каждая из которой включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и тем самым включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII, созданная 9 сентября 2020 года, имеет название PAT058700_SL.txt, и ее размер составляет 2574 байта.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение предусматривает соединения, их получение, фармацевтические композиции, содержащие их, и их применение в лечении состояний, заболеваний и нарушений, опосредованных бромодомен-содержащим белком 9 (BRD9).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

SWI/SNF млекопитающих (SWItch/неферментирующий сахарозу) (mSWI/SNF) представляет собой семейство АТФ-зависимых хроматин-ремоделирующих комплексов, которые регулируют структуру хроматина для обеспечения возможности доступа к ДНК, обеспечивая своевременный и надлежащий контроль экспрессии генов. Бромодомен-содержащий белок BRD9, который является субъединицей комплекса BAF (SWI/SNF), был выделен как мишень для действия лекарственного средства в результате процедур генетического скрининга (CRISPR, shRNA), при этом обнаружена критическая функциональная зависимость в случае синовиальной саркомы и острого миелоидного лейкоза (AML) при незначительном воздействии либо отсутствии воздействия на большинство других линий клеток. (Del Gaudio, N. et al. Cell Death & Disease 10: 338 (2019)).

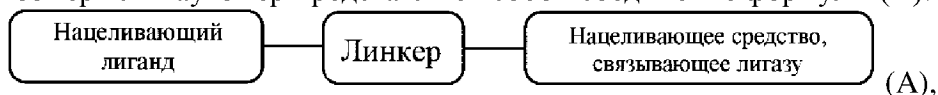
Исходя из более ранних химических зондов существует ограниченное понимание функции BRD9 помимо распознавания ацетиллизина. До настоящего времени большинство попыток изыскания новых лекарственных средств были направлены на блокирование активности его бромодомена, основанное на антагонистическом воздействии в отношении установленной роли данного домена в качестве ридера ацетилированных лизинов в гистонах. Неожиданно оказалось, что низкомолекулярные ингибиторы бромодомена BRD9 не воспроизводили пролиферативные эффекты, избирательные в отношении типа клеток, до того момента, пока они не были включены в

молекулы, содержащие цереблон-связывающий (CRBN-связывающий) IMiD из талидомида. (Crawford, T D., et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 27: 3534-3541 (2017); Remillard, D., et al., Angew Chem Int Ed Engl. 56(21): 5738-5743 (2017)).

Такие бифункциональные молекулы управляют образованием комплексов, содержащих BRD9 и CRBN, и приводят к убиквитинированию и деградации белка BRD9. Такие наблюдения свидетельствуют о том, что помимо своей функции ридера, обусловленной бромодоменом, BRD9 имеет важную роль для каркасной структуры, и они возродили идею о том, что BRD9 является перспективным для воздействия лекарственными средствами и, следовательно, важной мишенью. Следовательно, BRD9-направленные химические средства, вызывающие деградацию, потенциально могут быть эффективными при лечении ряда гемопоэтических пролиферативных нарушений, опосредованных BRD9, таких как виды рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение предусматривает соединения, которые рекрутируют белок-мишень, такой как бромодомен-содержащий белок, например, бромодомен-содержащий белок 9 (BRD9), к убиквитинлигазе E3 для деградации. В одном аспекте соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер представляют собой соединение формулы (A):



где

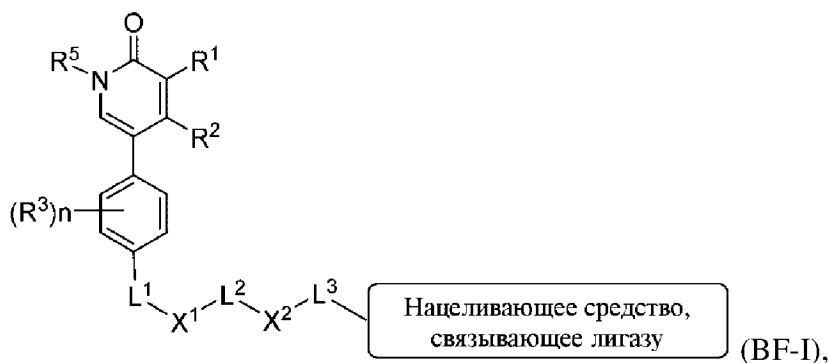
нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9;

линкер представляет собой группу, которая ковалентно связывает нацеливающий лиганд с нацеливающим средством, связывающим лигазу; и

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с лигазой (например, цереблон-содержащей убиквитинлигазой E3).

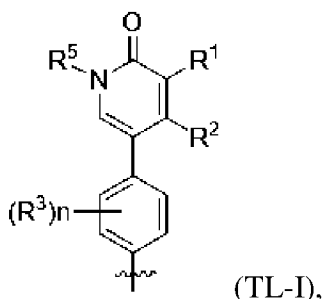
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на их основе, их стереоизомеру или таутомеру, которые выполняют функцию рекрутирования белков-мишеней, например, бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, к убиквитинлигазе E3 для деградации, а также к способам их получения и вариантам их применения.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (BF-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и n определен в данном документе;

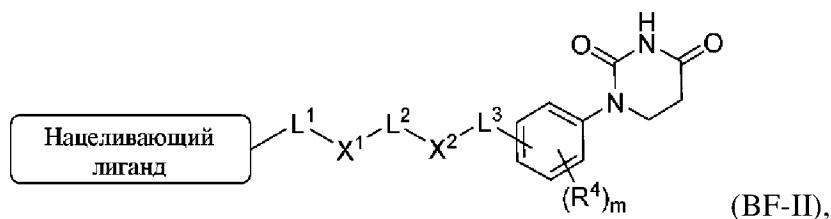
$-L^1-X^1-L^2-X^2-L^3-$ обозначает линкер формулы (L-I), который ковалентно присоединяет нацеливающий лиганд формулы (TL-I),



к нацеливающему средству, связывающему лигазу, где каждый из L^1 , X^1 , L^2 , X^2 и L^3 определен в данном документе; и

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с убиквитинлигазой, например, убиквитинлигазой E3, такой как предусматривающая цереблон.

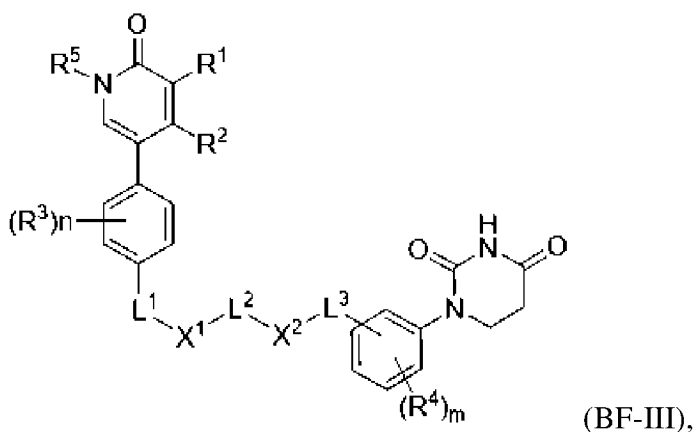
В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (BF-II):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из L^1 , X^1 , L^2 , X^2 , L^3 , R^4 и m определен в данном документе; и

нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (BF-III):



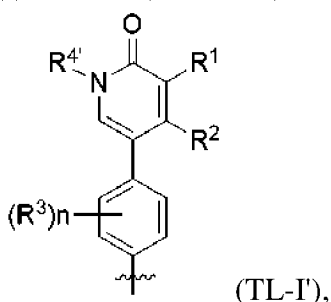
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , m , L^1 , X^1 , L^2 , X^2 и L^3 определен в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (BF-I'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$ и n определен в данном документе;

$-L^1-X^1-L^2-X^2-L^3-$ обозначает линкер формулы (L-I), который ковалентно присоединяет нацеливающий лиганд формулы (TL-I'),

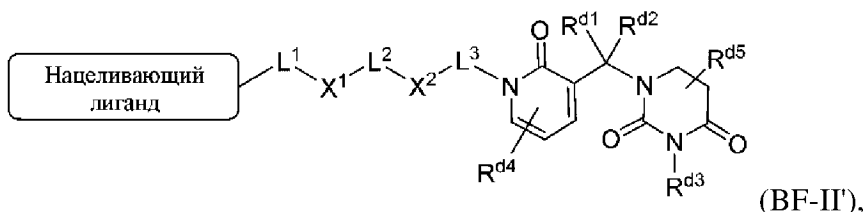


к нацеливающему средству, связывающему лигазу, где каждый из L^1 , X^1 , L^2 , X^2 и L^3 определен в данном документе; и

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с убиквитинлигазой, например, убиквитинлигазой E3, такой как предусматривающая цереблон.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы

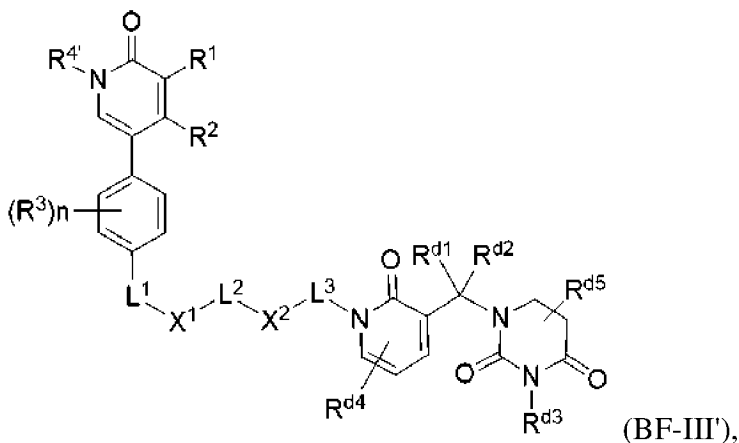
(BF-II'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из L^1 , X^1 , L^2 , X^2 , L^3 , R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} , R^{d4} и R^{d5} определен в данном документе; и

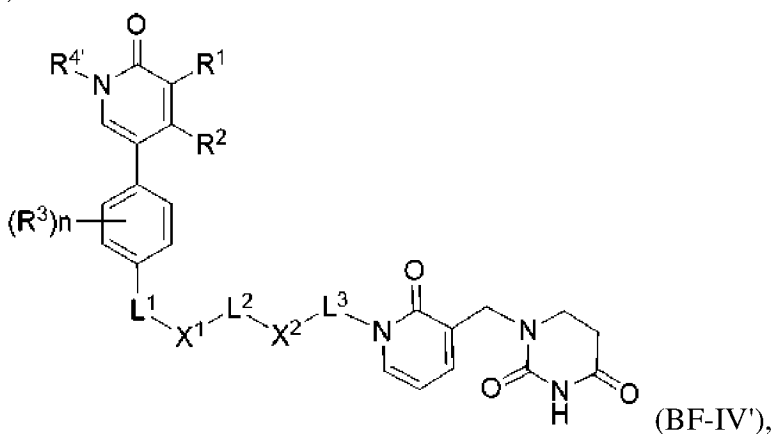
нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (BF-III'):



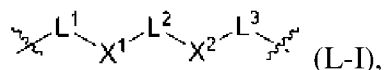
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , L^1 , X^1 , L^2 , X^2 , L^3 , R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} , R^{d4} и R^{d5} определен в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (BF-IV'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , L^1 , X^1 , L^2 , X^2 и L^3 определен в данном документе. В другом аспекте настоящее изобретение

предусматривает линкер формулы (L-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из L^1 , X^1 , L^2 , X^2 и L^3 определен в данном документе, при этом линкер ковалентно присоединен к нацеливающему лиганду посредством L^1 и к нацеливающему средству, связывающему лигазу, посредством L^3 .

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую комбинацию, содержащую соединение формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер и терапевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования или модуляции бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения нарушения, опосредованного бромодомен-содержащим белком, например, BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-

II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании и формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не предусматривает иное. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, ниже описываются подходящие способы и материалы. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки для всех целей во всей своей полноте. Предполагается, что ссылочные материалы, упомянутые в данном документе, не являются предыдущим уровнем техники в отношении заявленного изобретения. В случае противоречий настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Другие признаки и преимущества соединений, композиций и способов, раскрытых в данном документе, будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

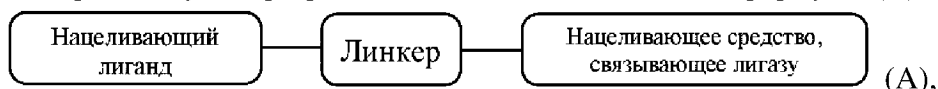
На фигуре 1 схематически представлено бифункциональное соединение, такое как соединение, раскрытое в данном документе, которое связано с белком, представляющим интерес (POI), и которое обеспечило рекрутинг POI к связывающему комплексу на основе убиквитинлигазы E3 для мечения убиквитином (Ub), маркирующим POI для деградации посредством лигазы (например, цереблон-содержащей убиквитинлигазы E3).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Данное изобретение предусматривает соединения или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер, которые выполняют функцию рекрутирования белка-мишени к убиквитинлигазе E3 для деградации, а также способы их получения и варианты их

применения.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер, которые рекрутируют белок-мишень, такой как бромодомен-содержащий белок, например, бромодомен-содержащий белок 9 (BRD9), к убиквитинлигазе E3 для деградации. В одном варианте осуществления соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер представляют собой соединение формулы (A):



где

нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9;

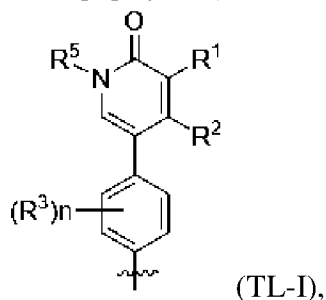
линкер представляет собой группу, которая ковалентно связывает нацеливающий лиганд с нацеливающим средством, связывающим лигазу; и

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с лигазой (например, цереблон-содержащей убиквитинлигазой E3).

Нацеливающий лиганд

Нацеливающий лиганд является низкомолекулярным фрагментом, который способен к связыванию с белком, представляющим интерес (POI), таким как бромодомен-содержащий белок, например, BRD9.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд представляет собой соединение формулы (TL-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

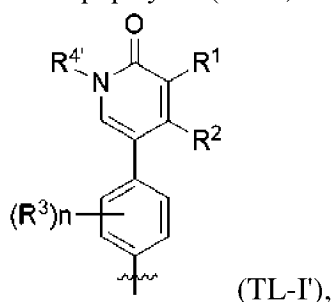
каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

n равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд представляет собой

соединение формулы (TL-I'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

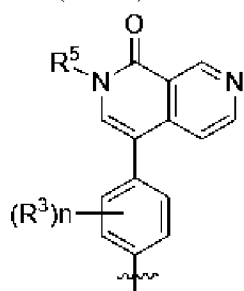
каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

$R^{4'}$ выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный азотсодержащий гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд характеризуется формулой (TL-II):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления нацеливающего лиганда R^3 выбран из группы, состоящей из метоксила, хлора и фтора. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой хлор или фтор.

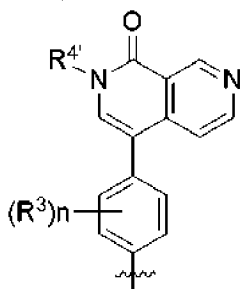
В одном варианте осуществления n равняется 1 или 2.

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил, и n равняется 1

или 2. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления n равняется 2. В одном варианте осуществления n равняется 0.

В одном варианте осуществления формулы (TL-I) или (TL-II) R^5 представляет собой водород или метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой C_{2-6} алкил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой n -бутил.

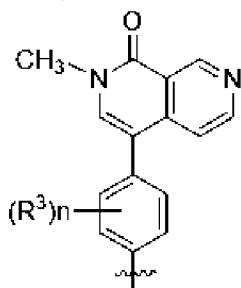
В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд характеризуется формулой (TL-II'):



(TL-II'), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

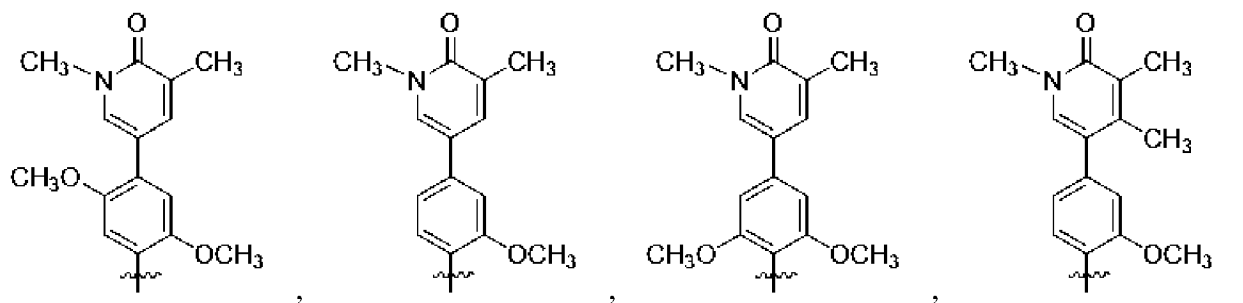
В одном варианте осуществления формулы (TL-I') или (TL-II') $R^{4'}$ представляет собой водород или метил. В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой метил. В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой C_{2-6} алкил. В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой n -бутил.

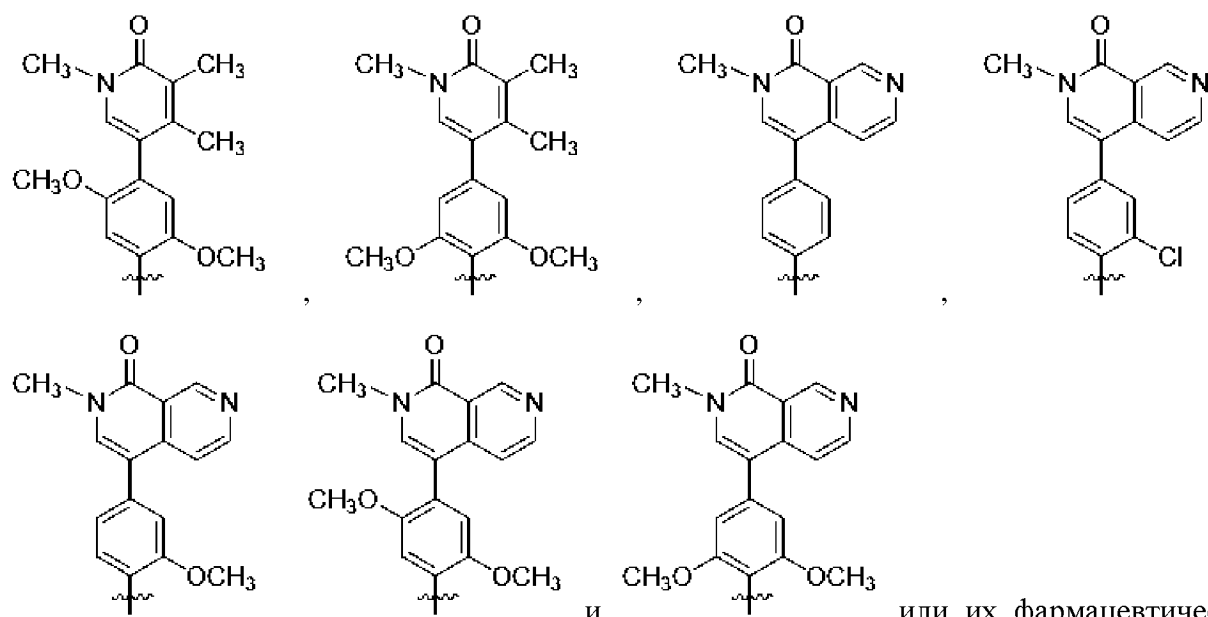
В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд характеризуется формулой (TL-III):



(TL-III), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

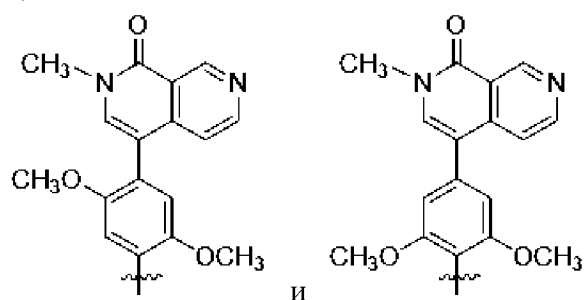
В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд выбран из группы, состоящей из





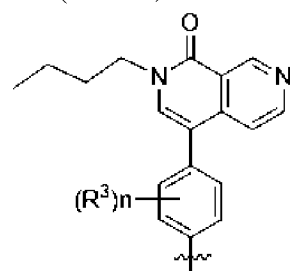
приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд выбран из группы, состоящей из



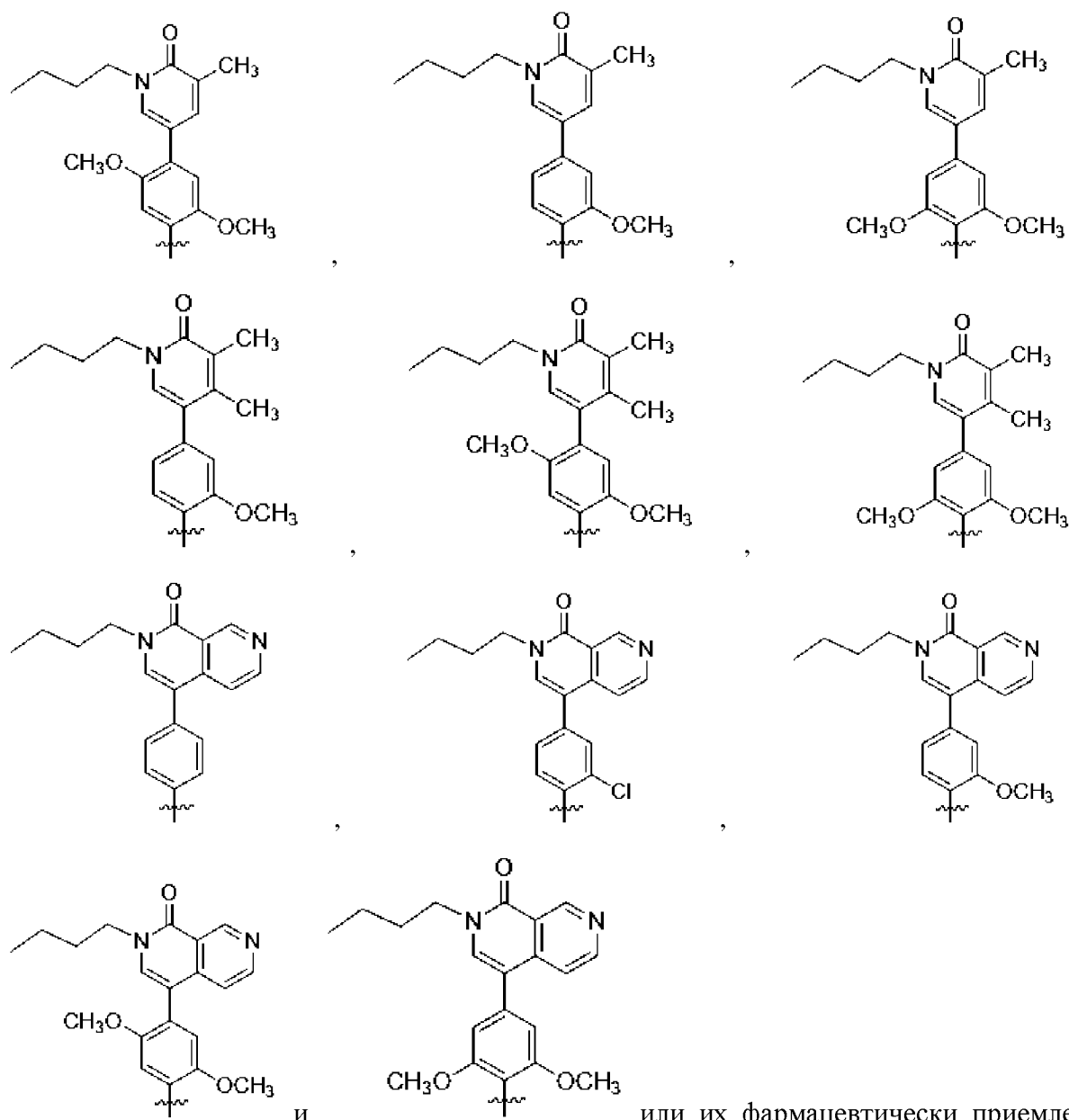
соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд характеризуется формулой (TL-III'):



сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

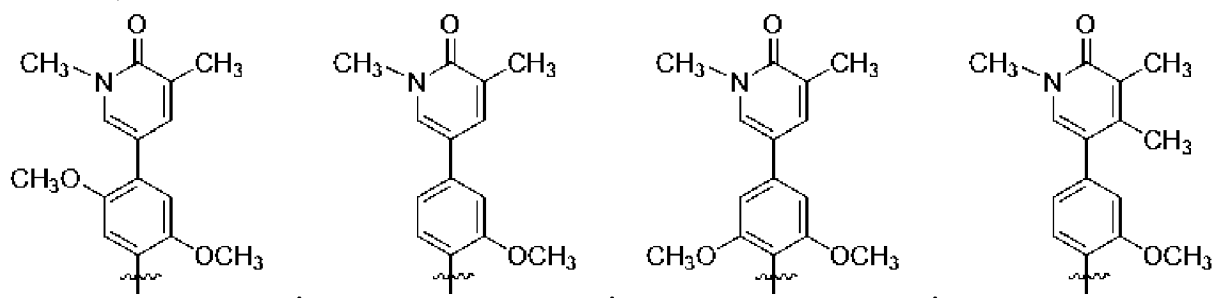
В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд выбран из группы, состоящей из

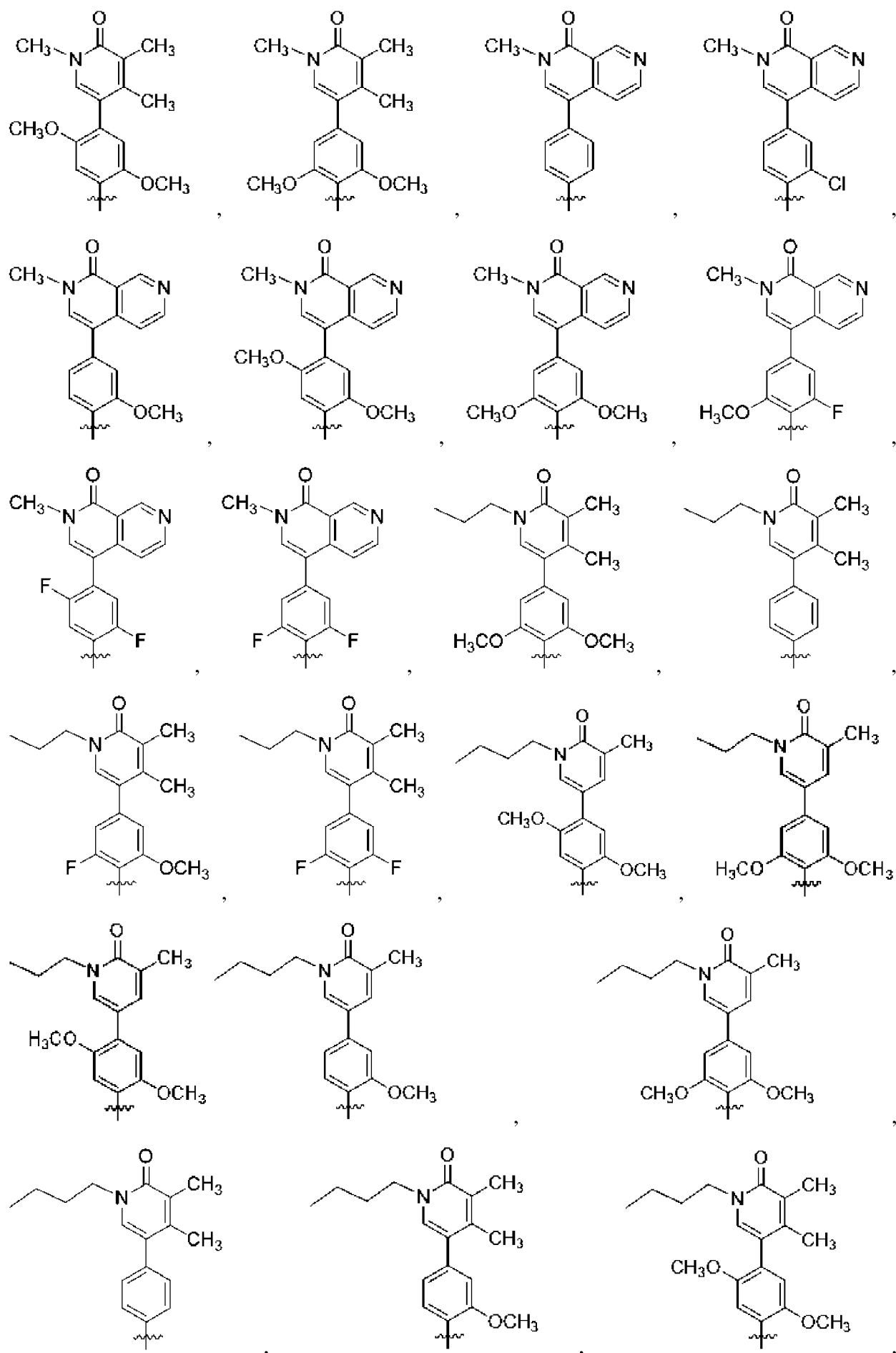


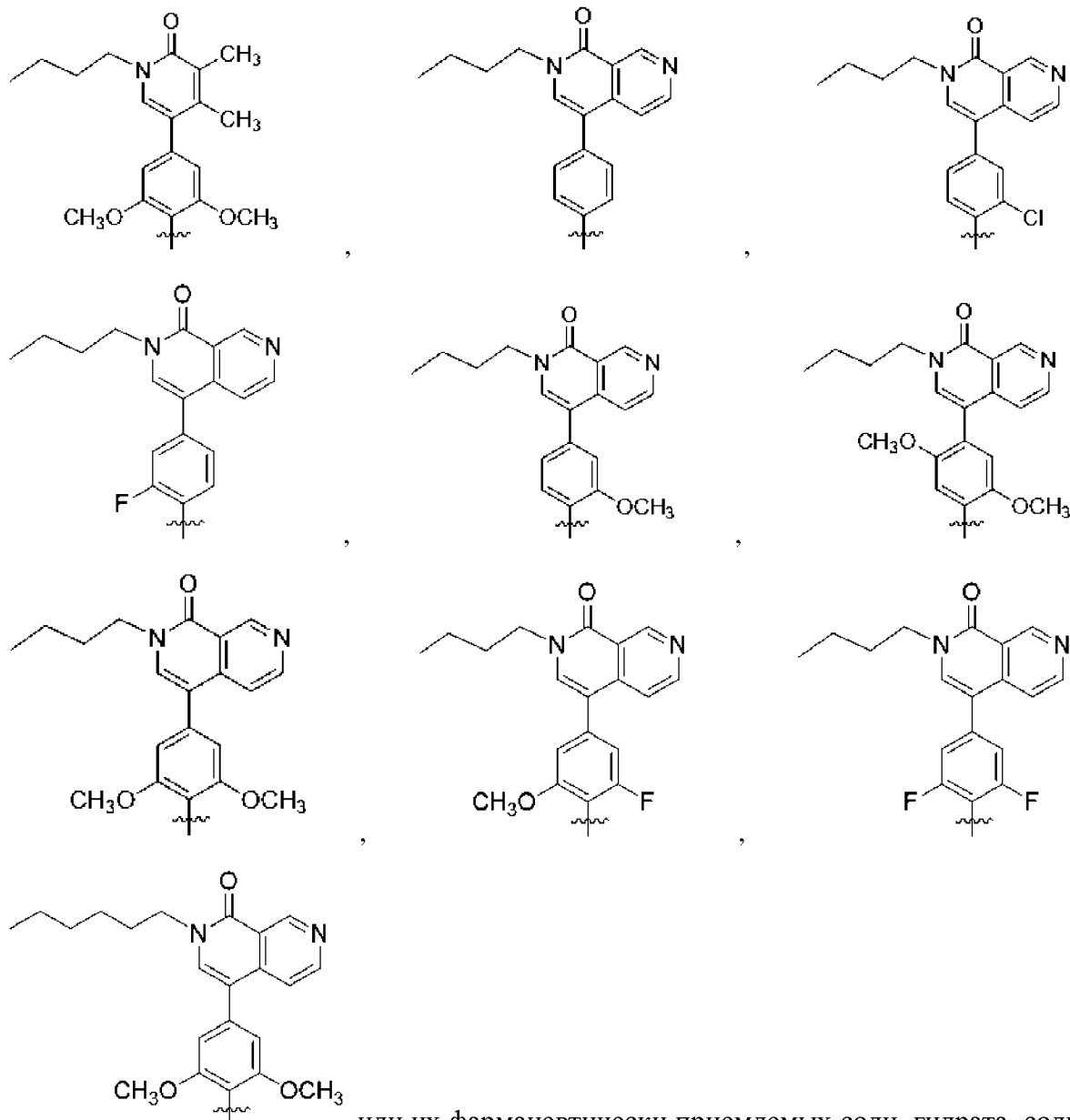
или их фармацевтически приемлемых

соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд выбран из группы, состоящей из







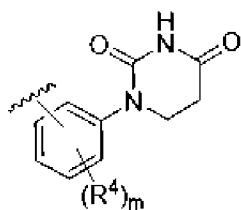
и

или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

Нацеливающее средство, связывающее лигазу

Нацеливающее средство, связывающее лигазу, приводит белок, представляющий интерес (POI), в непосредственную близость с убиквитинлигазой для мечения убиквитином (Ub), маркирующим POI для деградации посредством лигазы, путем связывания нацеливающего средства, связывающего лигазу, связанного с убиквитинлигазой (например, связывающим комплексом на основе убиквитинлигазы E3), с линкером (L) и нацеливающим лигандом (TL), связанным с POI. См., например, фигуру 1.

В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-I):

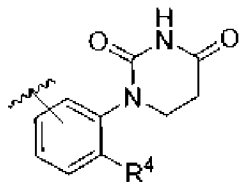


(TLB-I), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^4 выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкоксила, галогена; и m равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} -алкоксил, например, метоксил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH. В одном варианте осуществления m равняется 0. В одном варианте осуществления m равняется 1. В одном варианте осуществления m равняется 2. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, например, метил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} -алкоксил, например, метоксил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH, и m равняется 1.

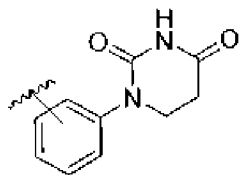
В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-II):



(TLB-II), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

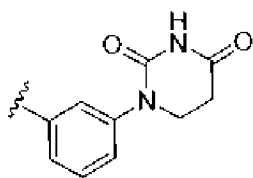
В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} -алкоксил, например, метоксил.

В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-III):



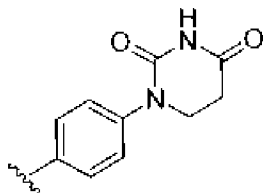
(TLB-III), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-IIIa):



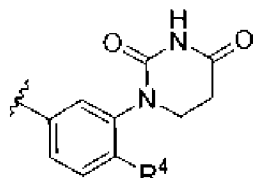
(TLB-IIIa), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-IIIb):



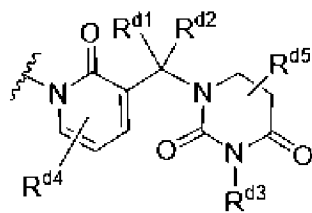
(TLB-IIIb), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-IIIc):



(TLB-IIIc), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил.

В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-I'):

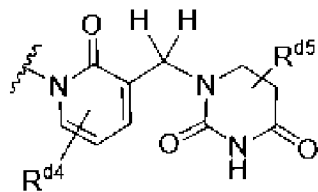


(TLB-I'), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; R^{d3} представляет собой H; R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; и R^{d5} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила.

В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой метил. В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой H. В одном варианте осуществления R^{d4} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил. В одном

варианте осуществления R^{d5} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил.

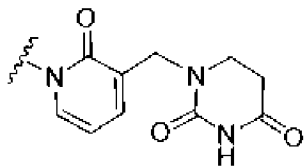
В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-II'):



(TLB-II'), или его фармацевтически приемлемые соль,

гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В одном варианте осуществления R^{d4} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^{d5} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил.

В одном варианте осуществления нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-III'):



(TLB-III'), или его фармацевтически приемлемые соль,

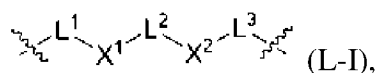
гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Линкер

В другом аспекте линкер является фрагментом, который ковалентно связывает, т. е. присоединяет или прикрепляет, нацеливающий лиганд с нацеливающим средством, связывающим лигазу.

В одном варианте осуществления линкер является фрагментом, который ковалентно связывает, т. е. присоединяет или прикрепляет, нацеливающий лиганд с нацеливающим средством, связывающим лигазу.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой соединение формулы (L-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду;

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоцикла и гетероцикла, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (L-I); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь; и

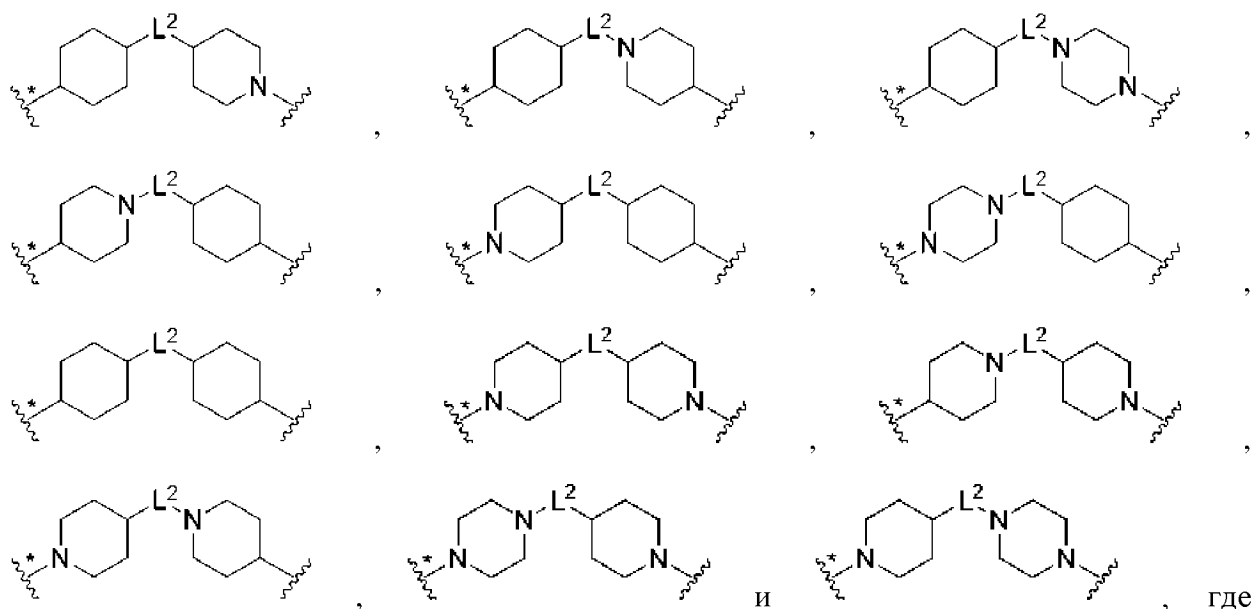
R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -O-, C_{1-6} алкилен, например, -CH₂- или -CH₂CH₂-, или C_{1-6} гетероалкилен, например, -O-CH₂CH₂-. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -O- или C_{1-6} алкилен. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой C(O).

В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 не является связью. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой карбоцикл или гетероцикл, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой гетероцикл, где гетероцикл замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила и пиперазинила, где циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

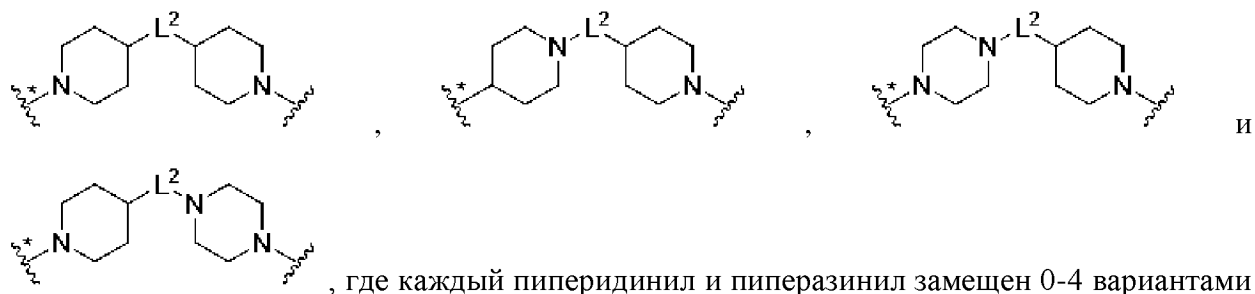
В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



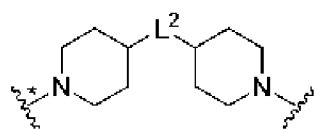
где циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 .

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления оба из X^1 и X^2 представляют собой пиперидинил, где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



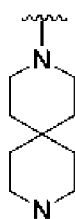
R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 . В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ представляет собой



В одном варианте осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$.

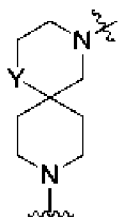
В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой галоген. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ образует спирогетероцикл,



характеризующийся структурой , замещенный 0-4 вариантами R^b , при этом каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} гидроксиалкила.

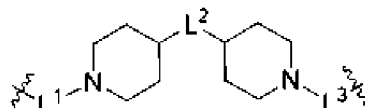
В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ образует спирогетероцикл,



характеризующийся структурой , замещенный 0-4 вариантами R^c , где Y выбран из группы, состоящей из CH_2 , кислорода и $-NR^c$; и каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} гидроксиалкила. В одном варианте осуществления Y представляет собой CH_2 , $CH(C_{1-3}$ алкил), $C(C_{1-3}$ алкил) $_2$, кислород, NH или $N(C_{1-3}$ алкил).

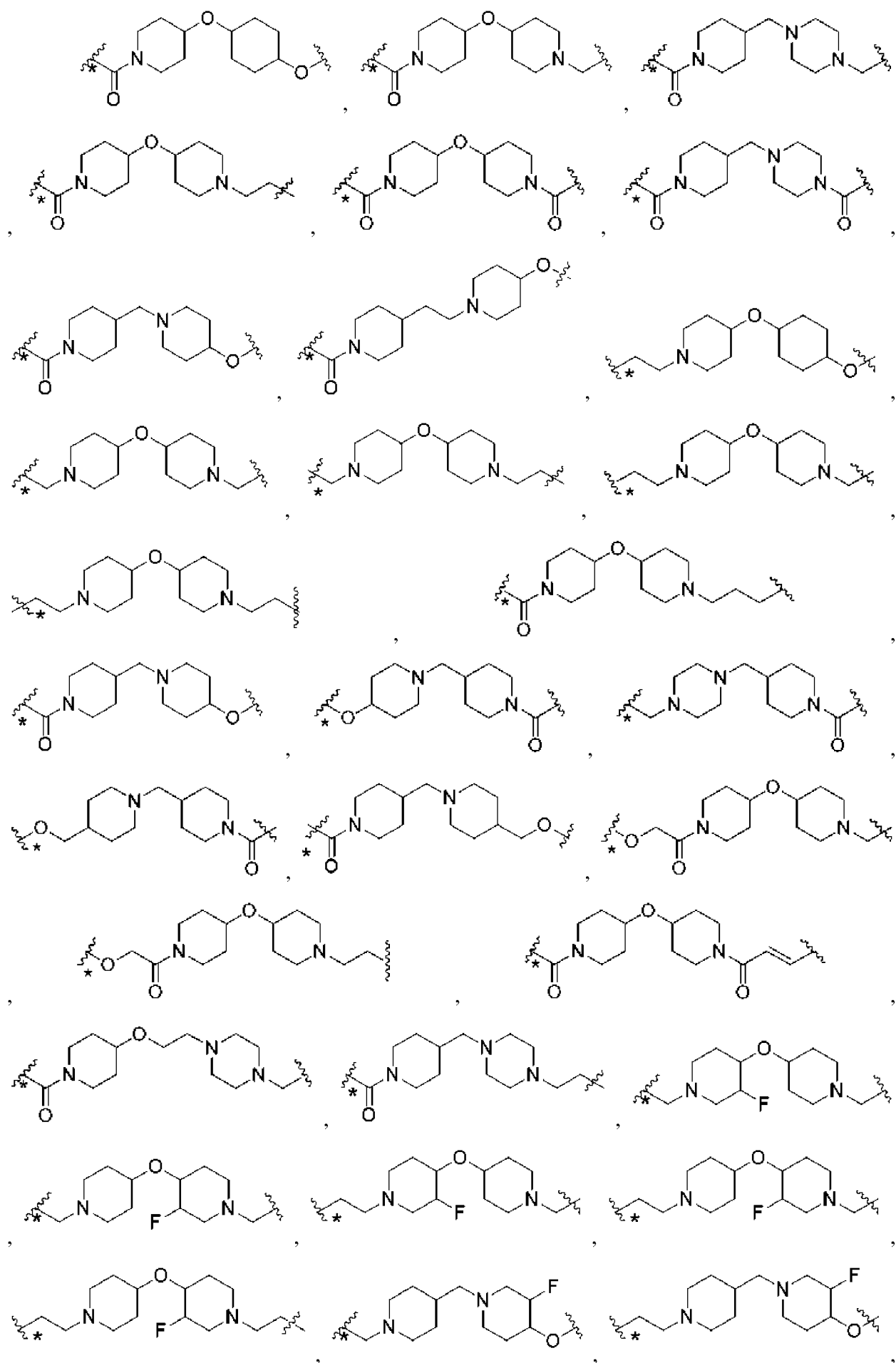
В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из O, C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 . В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из O, C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O. В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из O, C(O), C_{1-3} алкилена, C_{1-3} гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-3}$ алкилен-O. В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена. В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена.

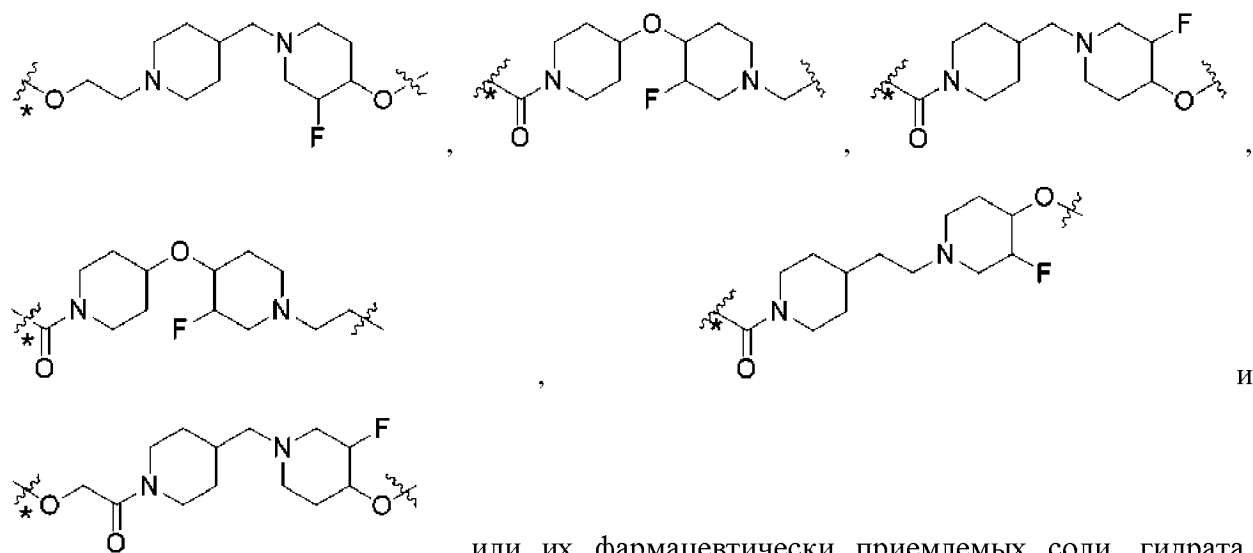
В одном варианте осуществления линкер представляет собой соединение,



характеризующееся следующей формулой , где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления каждый из L^1 и L^3 независимо представляет собой C_{1-6} алкилен. В одном варианте осуществления каждый из L^1 и L^3 представляет собой метилен. В одном варианте осуществления каждый из L^1 и L^3 представляет собой этилен. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой метилен, а L^3 представляет собой этилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой галоген. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из

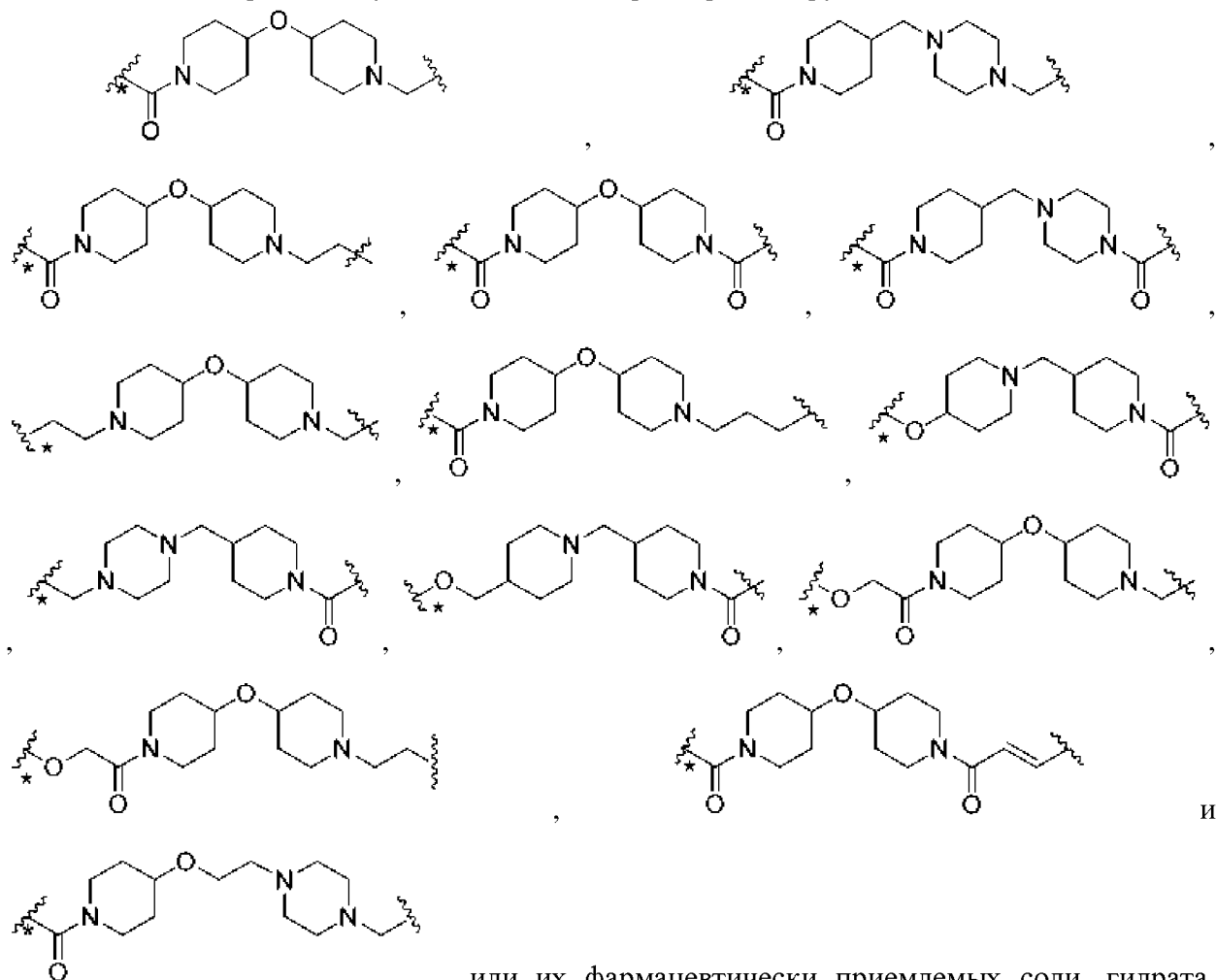




и

, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу.

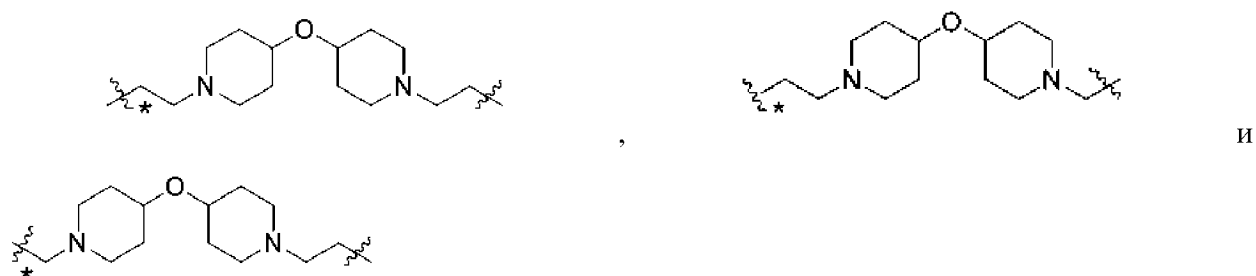
В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из



и

, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу.

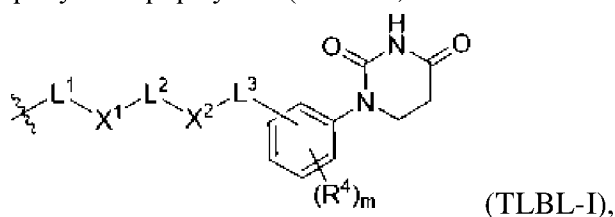
В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из



, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу.

Варианты структуры линкер-нацеливающего средства, связывающего лигазу

В другом аспекте линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризуется формулой (TLBL-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, *C(O)- C_{1-6} алкилена, C(O)- C_{1-6} алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и *C(O)- C_{1-6} гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду;

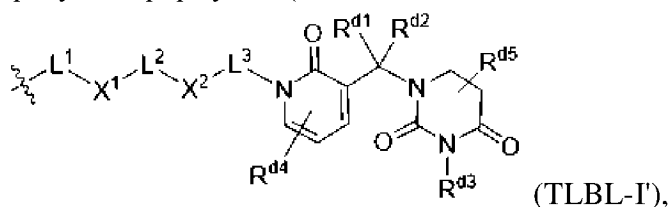
каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

X^1 - L^2 - X^2 образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, *C(O)- C_{1-6} алкилена, *C(O)- C_{1-6} гетероалкилена и *C(O)- C_{1-6} алкилен-O-, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (TLBL-I); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь; и при этом точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L^1 .

В другом аспекте линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризуется формулой (TLBL-I'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду;

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (TLBL-I'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила;

R^{d3} представляет собой H;

R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; и

R^{d5} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; и где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L^1 .

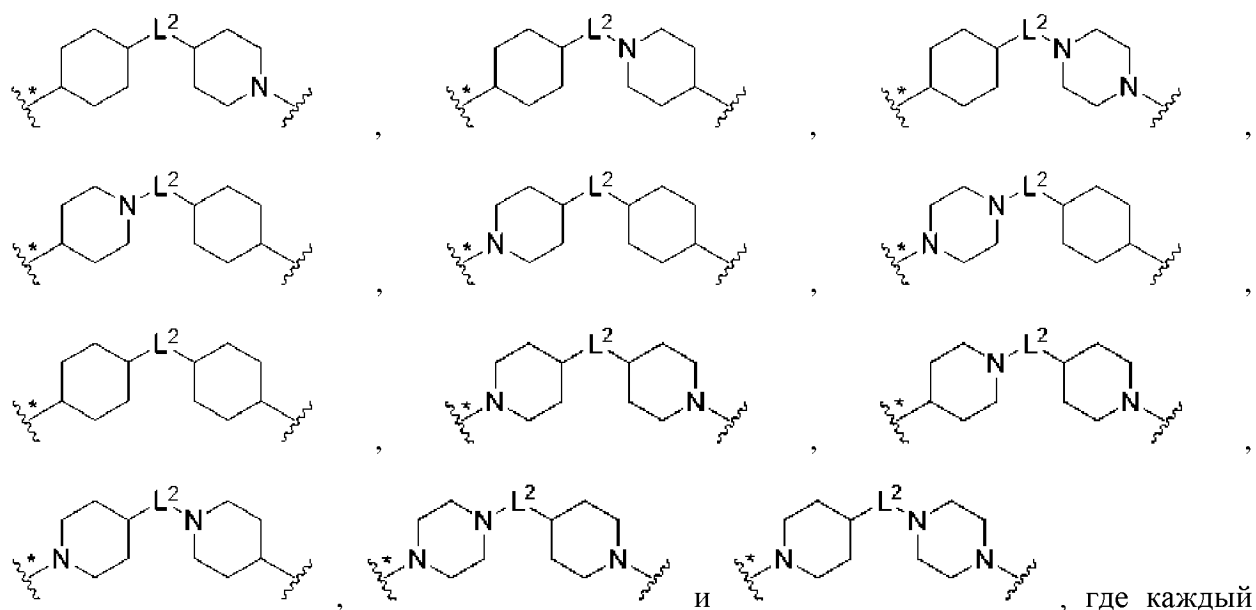
В одном варианте осуществления линкер-нацеливающего средства, связывающего лигазу, L^1 представляет собой -O-, C_{1-6} алкилен или C_{1-6} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -O- или C_{1-6} алкилен. В одном варианте осуществления L^1 представляет собой $C(O)$.

В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 не является связью. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой гетероциклил, где гетероциклил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила и пиперазинила, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо

выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



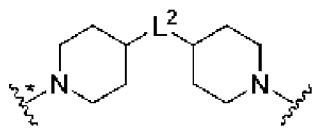
циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 .

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления оба из X^1 и X^2 представляют собой пиперидинил, где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



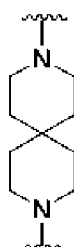
R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 . В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ представляет собой



В одном варианте осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$.

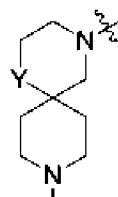
В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой галоген. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ образует спирогетероцикл,



характеризующийся структурой , замещенный 0-4 вариантами R^b , при этом каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} гидроксиалкила.

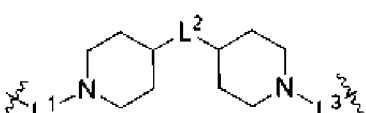
В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ образует спирогетероцикл,



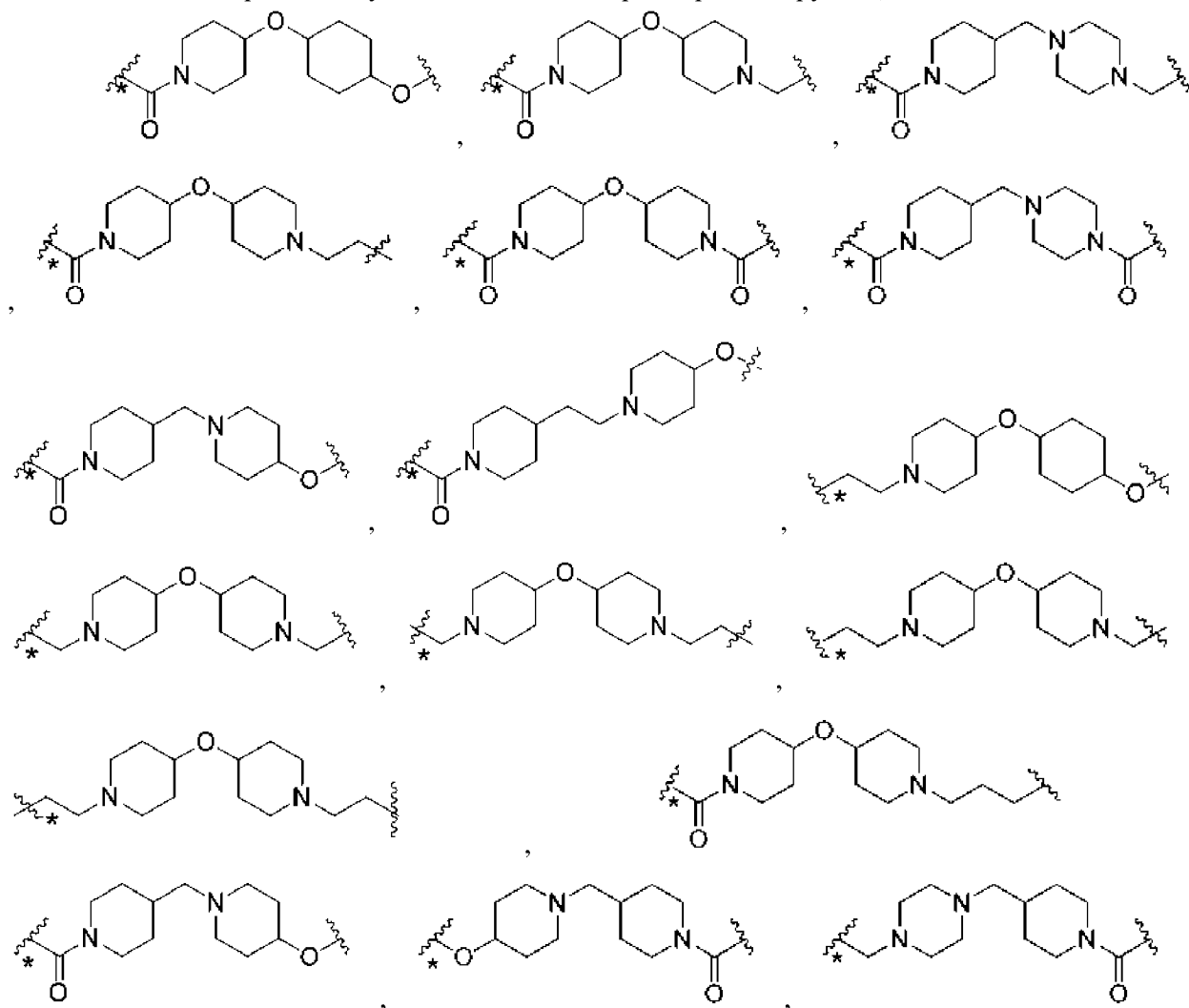
характеризующийся структурой , замещенный 0-4 вариантами R^c , где Y выбран из группы, состоящей из CH_2 , кислорода и $-NR^c$; и каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} гидроксиалкила. В одном варианте осуществления Y представляет собой CH_2 , $CH(C_{1-3}алкил)$, $C(C_{1-3}алкил)_2$, кислород, NH или $N(C_{1-3}алкил)$.

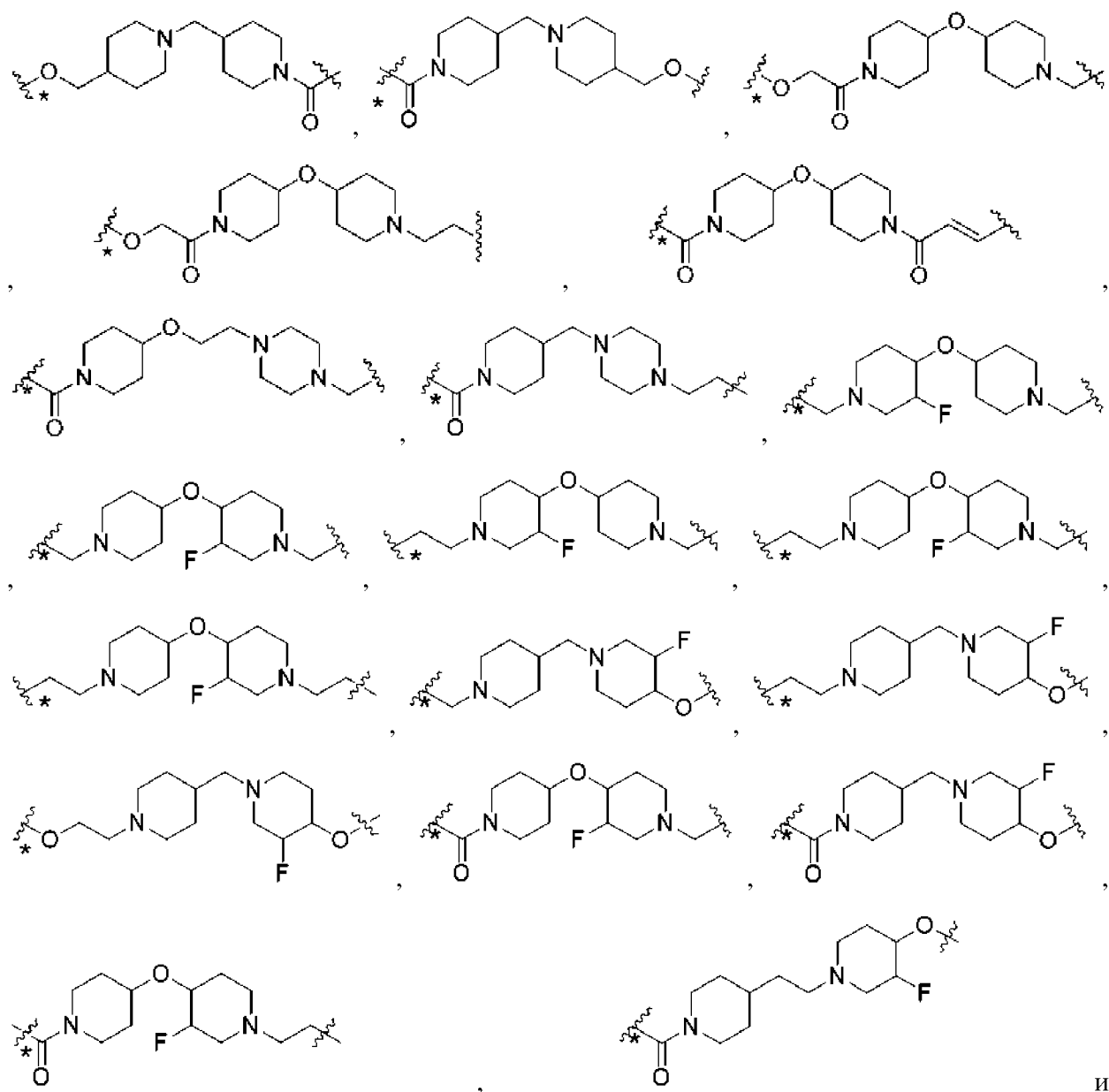
В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 . В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O. В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из O, $C(O)$, C_{1-3} алкилена, C_{1-3} гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-3}$ алкилен-O. В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена. В одном варианте осуществления L^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой соединение,

характеризующееся следующей формулой , где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a, при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления каждый из L¹ и L³ представляет собой C₁₋₆алкилен. В одном варианте осуществления каждый из L¹ и L³ представляет собой метилен. В одном варианте осуществления каждый из L¹ и L³ представляет собой этилен. В одном варианте осуществления L¹ представляет собой метилен, а L³ представляет собой этилен. В одном варианте осуществления L² представляет собой -CH₂-, O или C₁₋₃гетероалкилен. В одном варианте осуществления L² представляет собой кислород. В одном варианте осуществления L² представляет собой -CH₂-. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой галоген. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из

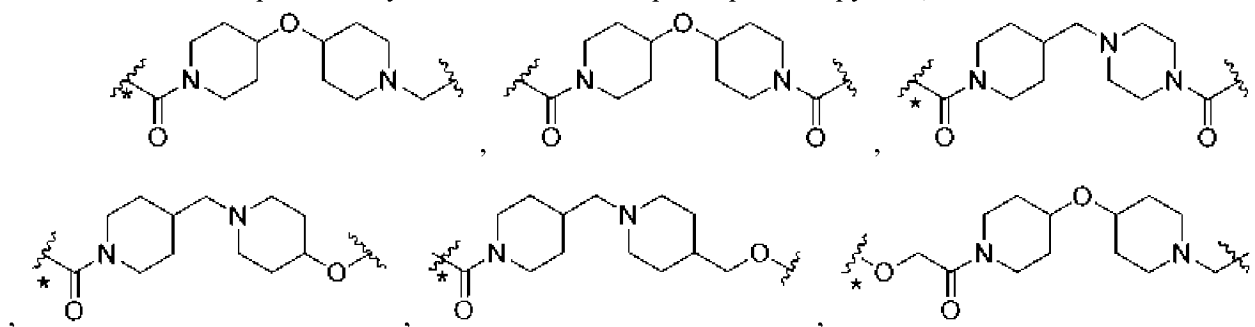


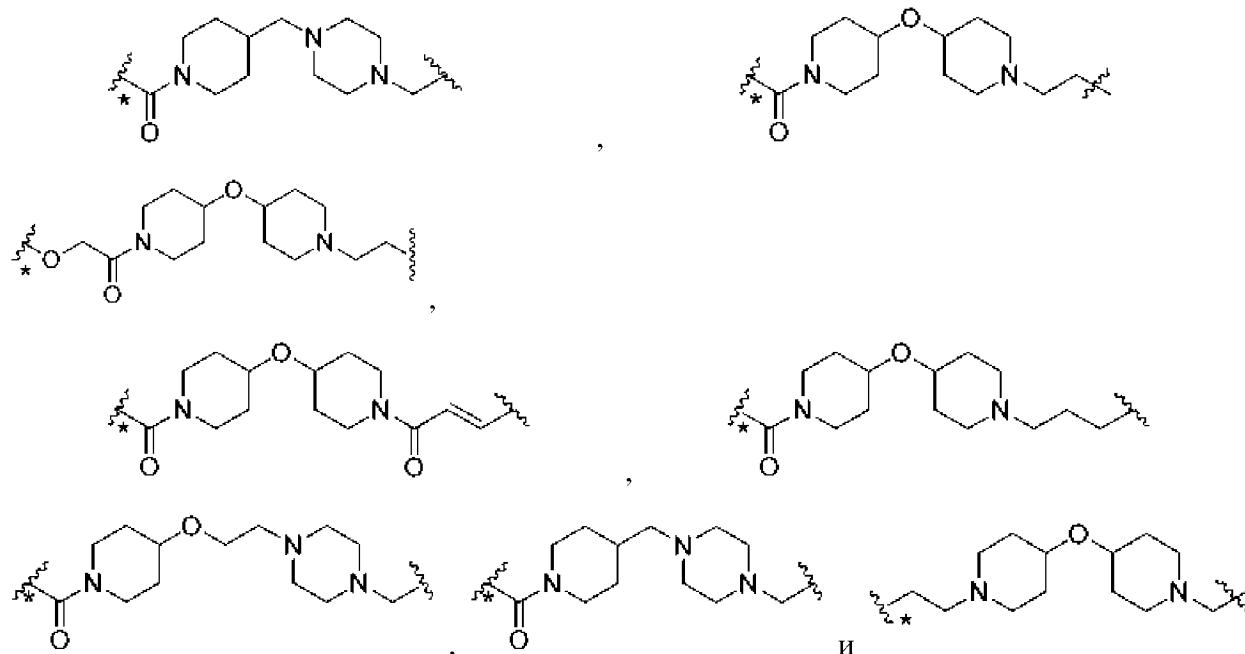


и

, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к нацеливающему средству, связывающему лиганду.

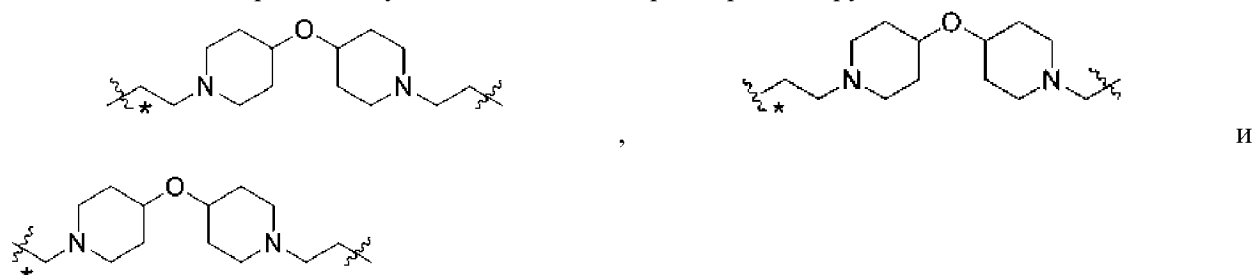
В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из





, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу.

В одном варианте осуществления линкер выбран из группы, состоящей из

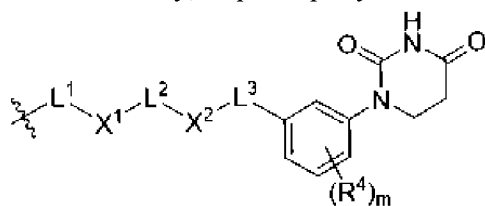


, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH. В одном варианте осуществления m равняется 0. В одном варианте осуществления m равняется 1. В одном варианте осуществления m равняется 2. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH, и m равняется 1.

В одном варианте осуществления представлены линкер-нацеливающее средство,

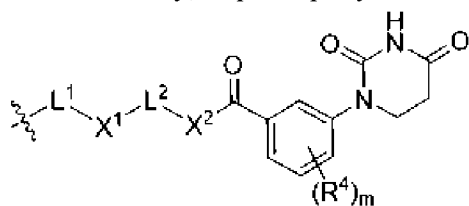
связывающее лигазу, характеризующееся формулой (TLBL-II):



(TLBL-II), или его фармацевтически

приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L¹.

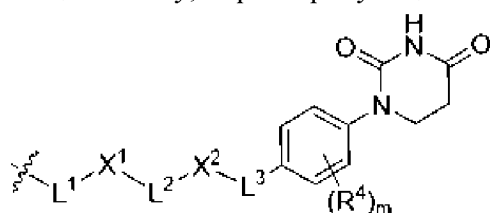
В одном варианте осуществления представлены линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризующееся формулой (TLBL-III):



(TLBL-III), или его фармацевтически

приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L¹.

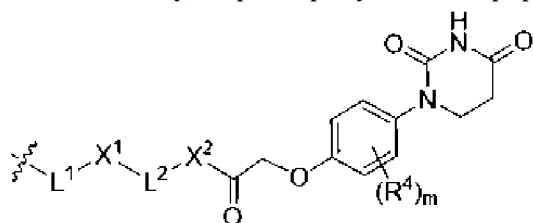
В одном варианте осуществления представлены линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризующееся формулой (TLBL-IV):



(TLBL-IV), или его фармацевтически

приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L¹.

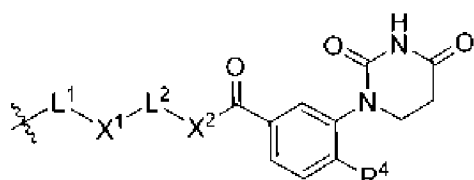
В одном варианте осуществления представлены линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризующееся формулой (TLBL-V):



(TLBL-V), или его фармацевтически

приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L¹.

В одном варианте осуществления представлены линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризующееся формулой (TLBL-VI):

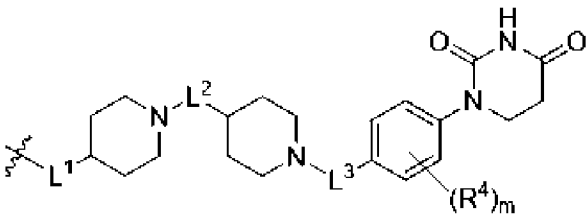
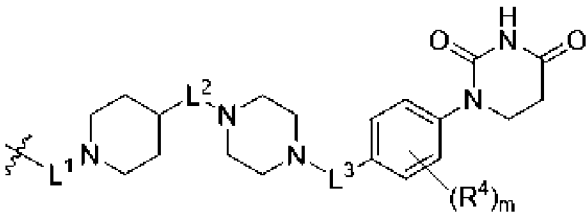
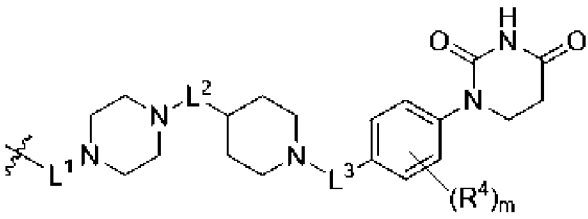
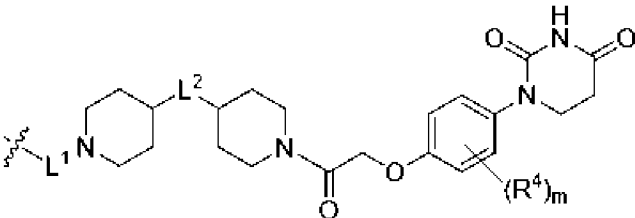
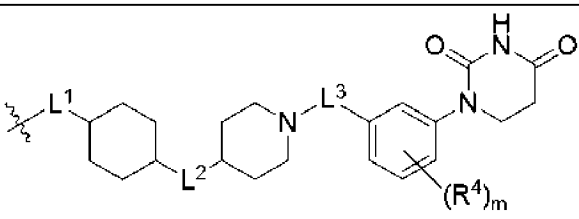
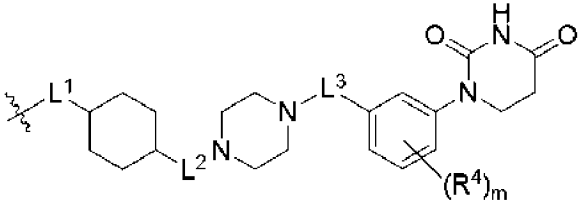
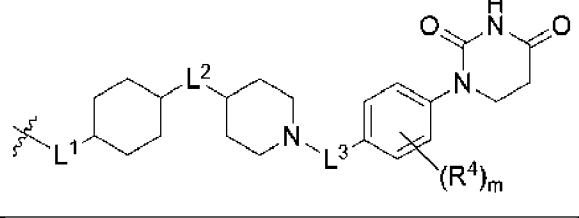
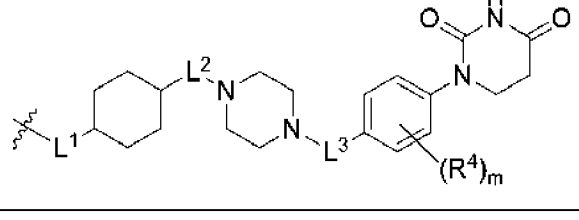


(TLBL-VI), или его фармацевтически

приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L^1 .

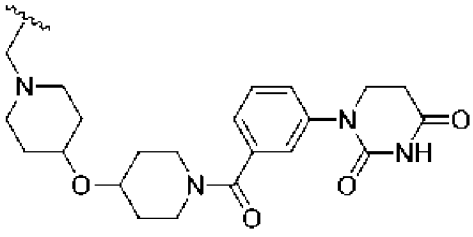
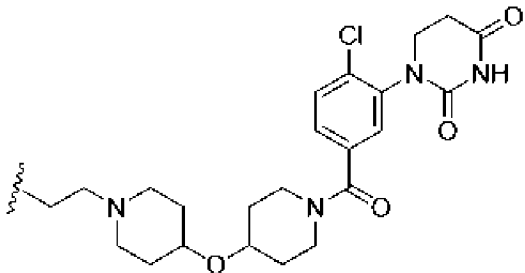
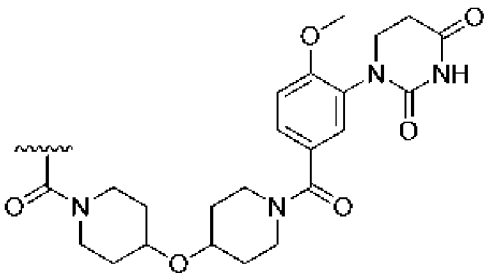
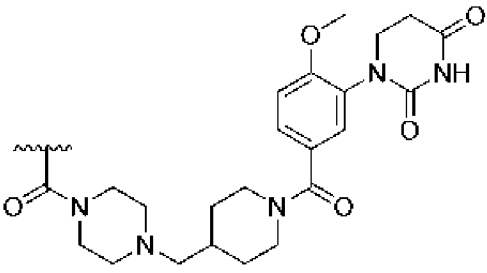
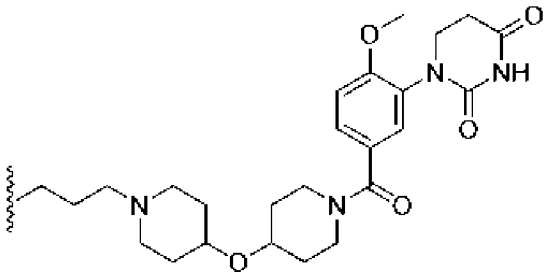
В одном варианте осуществления линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер характеризуются формулой, выбранной из группы, состоящей из

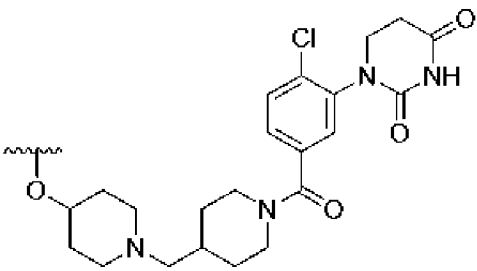
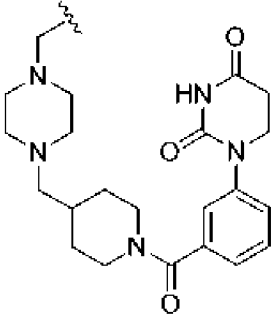
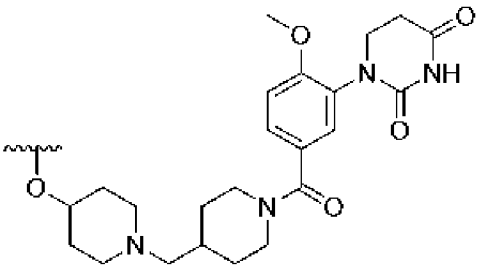
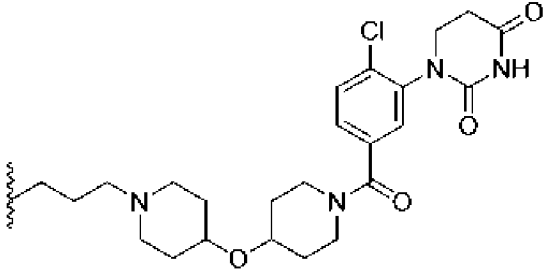
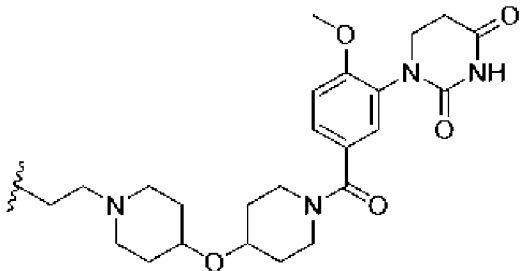
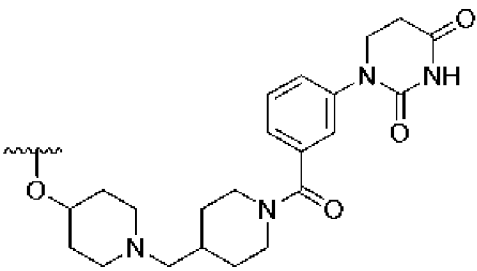
Номер структуры	Структура
TLBL-VII	
TLBL-VIII	
TLBL-IX	
TLBL-X	
TLBL-XI	

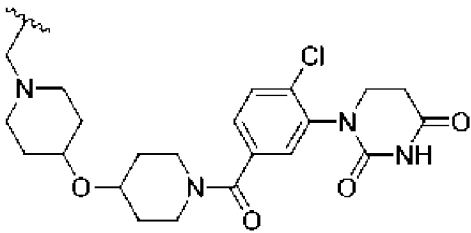
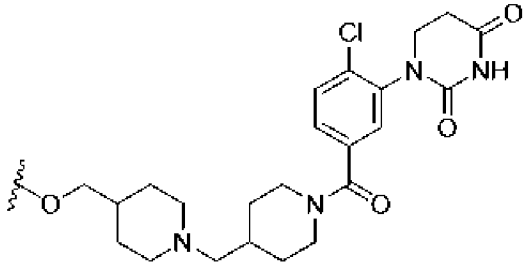
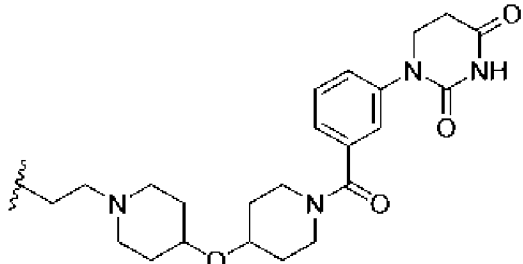
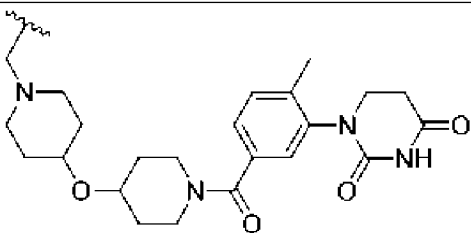
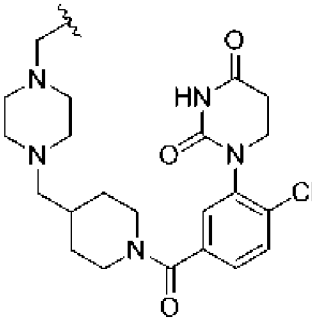
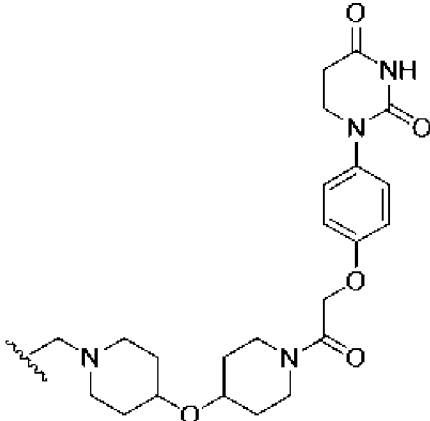
TLBL-XII	
TLBL-XIII	
TLBL-XIV	
TLBL-XV	
TLBL-XVI	
TLBL-XVII	
TLBL-XVIII	
TLBL-XIX	

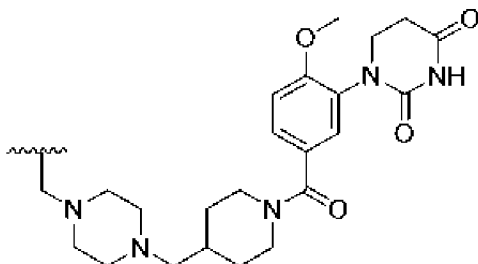
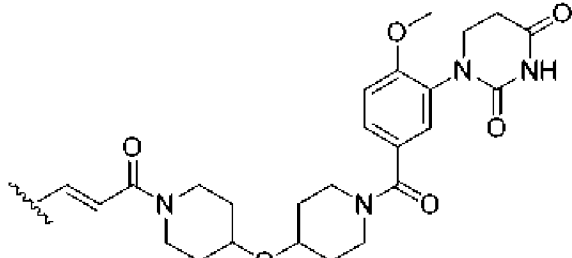
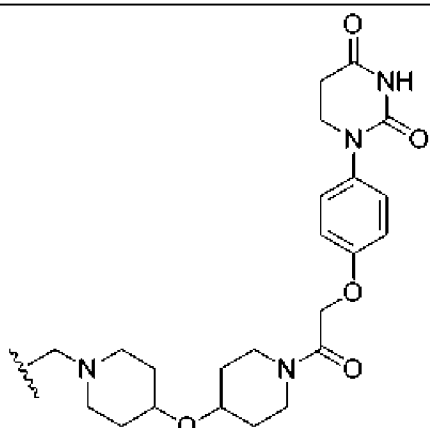
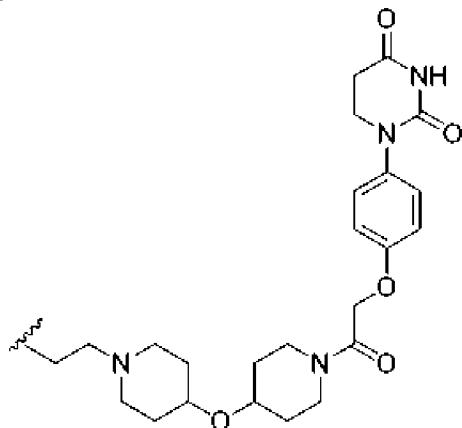
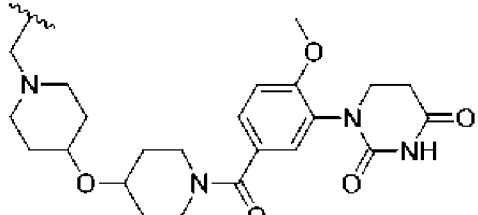
где каждый из R^4 , m , L^1 , L^2 и L^3 определен в данном документе.

В одном варианте осуществления линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

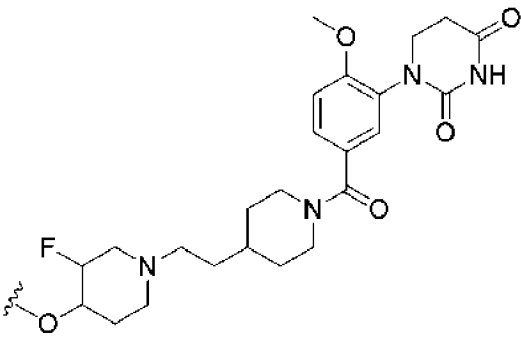
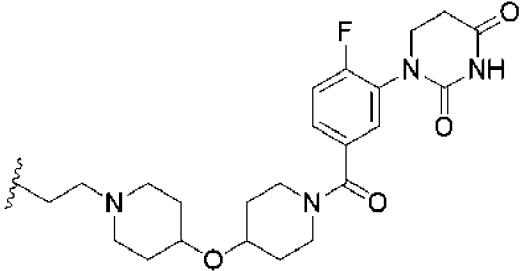
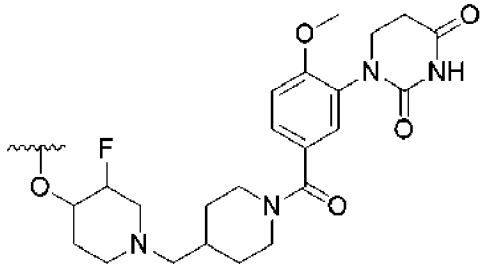
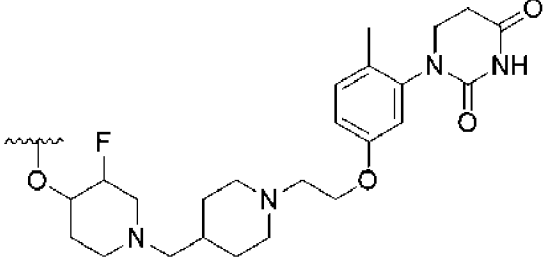
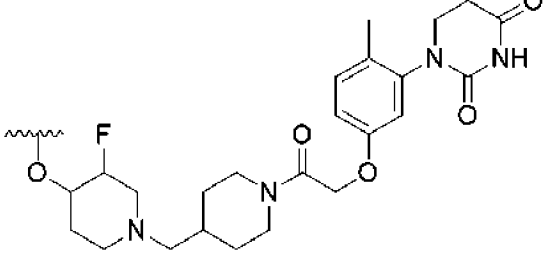
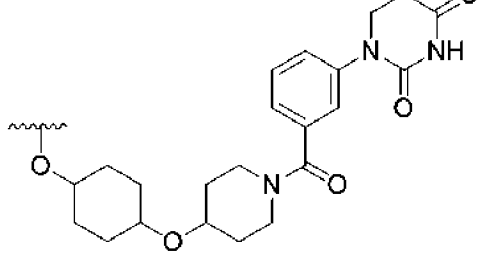
Номер структуры	Структура
TLBL-1	
TLBL-2	
TLBL-3	
TLBL-4	
TLBL-5	

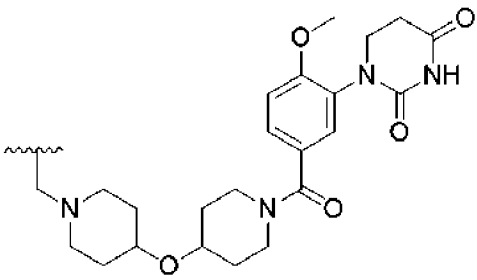
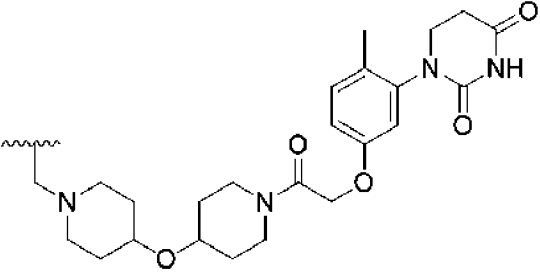
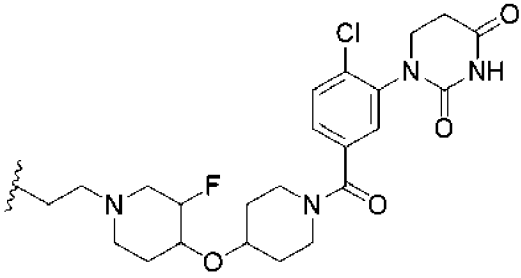
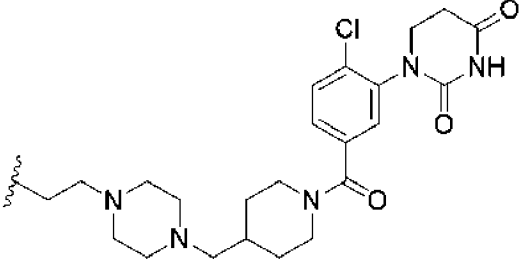
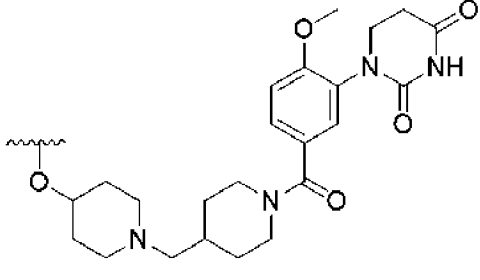
TLBL-6	
TLBL-7	
TLBL-8	
TLBL-9	
TLBL-10	
TLBL-11	

TLBL-12	
TLBL-13	
TLBL-14	
TLBL-15	
TLBL-16	
TLBL-17	

TLBL-18	 Chemical structure of TLBL-18: A molecule featuring a 1,4-bis(morpholin-4-yl)butane linker. One morpholine ring is substituted with a wavy line, and the other is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.
TLBL-19	 Chemical structure of TLBL-19: A molecule featuring a 1,4-bis(morpholin-4-yl)butane linker. One morpholine ring is substituted with a wavy line, and the other is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.
TLBL-20	 Chemical structure of TLBL-20: A molecule featuring a 1,4-bis(morpholin-4-yl)butane linker. One morpholine ring is substituted with a wavy line, and the other is substituted with a 4-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy)butan-1-yl group.
TLBL-21	 Chemical structure of TLBL-21: A molecule featuring a 1,4-bis(morpholin-4-yl)butane linker. One morpholine ring is substituted with a wavy line, and the other is substituted with a 4-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy)butan-1-yl group.
TLBL-22	 Chemical structure of TLBL-22: A molecule featuring a 1,4-bis(morpholin-4-yl)butane linker. One morpholine ring is substituted with a wavy line, and the other is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.

TLBL-23	
TLBL-24	
TLBL-25	
TLBL-26	
TLBL-27	
TLBL-28	

TLBL-29	
TLBL-30	
TLBL-31	
TLBL-32	
TLBL-33	
TLBL-34	

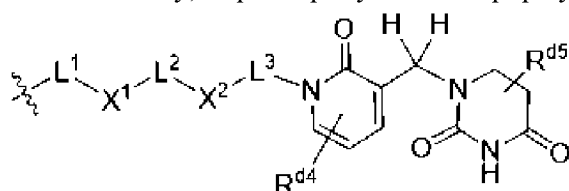
TLBL-35	
TLBL-36	
TLBL-37	
TLBL-38	 и
TLBL-39	

В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой метил. В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой H. В одном варианте осуществления R^{d4} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^{d5} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил.

В одном варианте осуществления R^{d4} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^{d5} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил.

В одном варианте осуществления каждый из R^{d1} , R^{d2} , R^{d4} и R^{d5} представляет собой H.

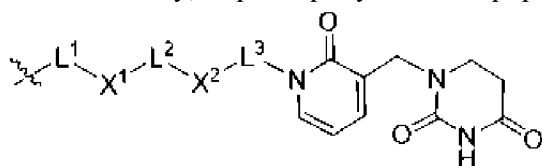
В одном варианте осуществления представлены линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризующееся формулой (TLBL-II'):



(TLBL-II'), или его фармацевтически

приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L^1 .

В одном варианте осуществления представлены линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, характеризующееся формулой (TLBL-III'):

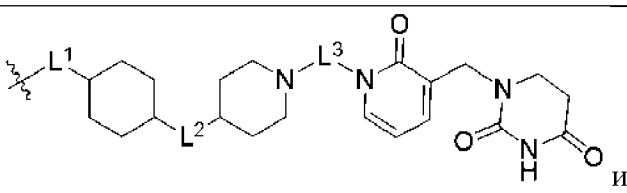
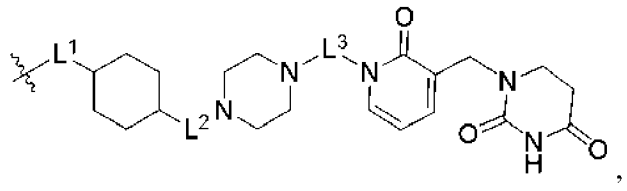


(TLBL-III'), или его фармацевтически

приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где точка присоединения к нацеливающему лиганду образована с помощью L^1 .

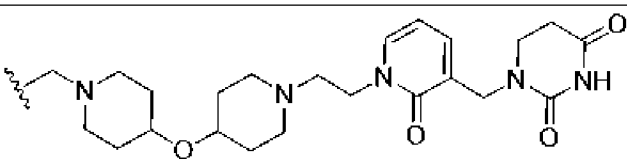
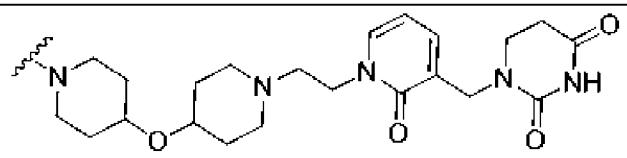
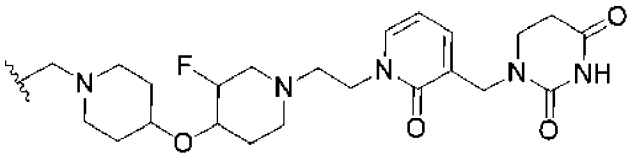
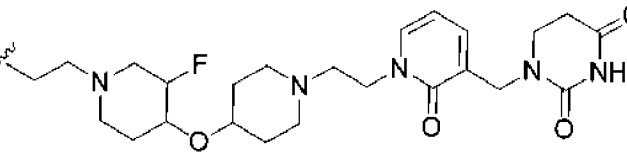
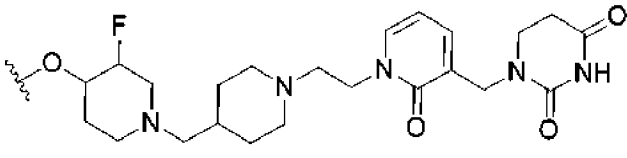
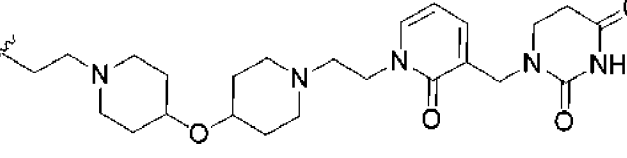
В одном варианте осуществления линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер характеризуются формулой, выбранной из группы, состоящей из

Номер структуры	Структура
TLBL-IV'	
TLBL-V'	
TLBL-VI'	
TLBL-VII'	

Номер структуры	Структура
TLBL-VIII'	
TLBL-IX'	

где каждый из L^1 , L^2 и L^3 определен в данном документе.

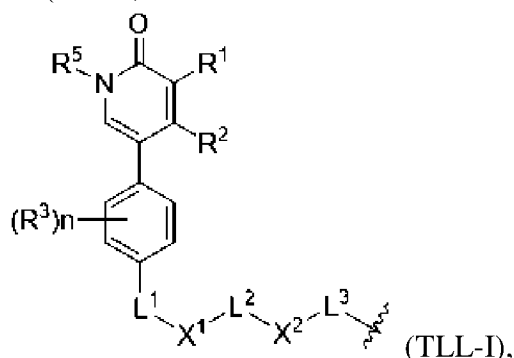
В одном варианте осуществления линкер-нацеливающее средство, связывающее лигазу, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

Номер структуры	Структура
TLBL-X'	
TLBL-XI'	
TLBL-XII'	
TLBL-XIII'	
TLBL-XIV'	
TLBL-XV'	

TLBL-XVI'	
TLBL-XVII'	

Варианты структуры нацеливающего лиганда-линкера

В другом аспекте нацеливающий лиганд-линкер представляет собой соединение формулы (TLL-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена

и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (TLL-I);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоцикла и гетероцикла, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

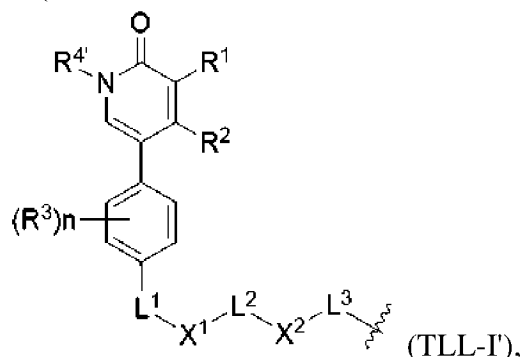
$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (TLL-I); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

n равняется 0, 1 или 2; и при этом точка присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу, образована с помощью L^3 .

В другом аспекте нацеливающий лиганд-линкер представляет собой соединение формулы (TLL-I'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (TLL-I');

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (TLL-I'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2; и при этом точка присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу, образована с помощью L^3 .

В одном варианте осуществления нацеливающего лиганда-линкера R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный азотсодержащий гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил.

В одном варианте осуществления R^3 независимо выбран из группы, состоящей из метоксила, хлора и фтора. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой хлор или фтор.

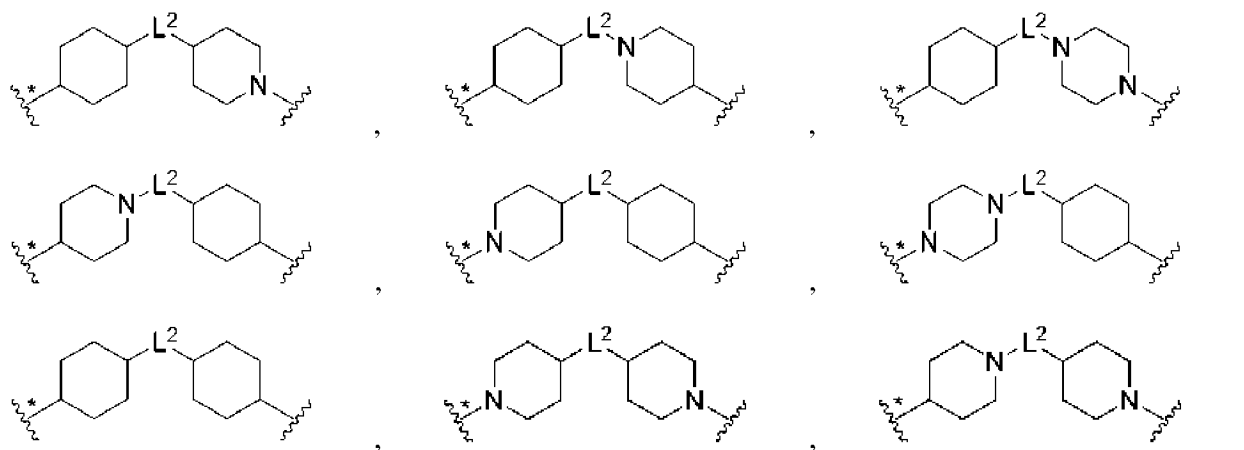
В одном варианте осуществления n равняется 1 или 2.

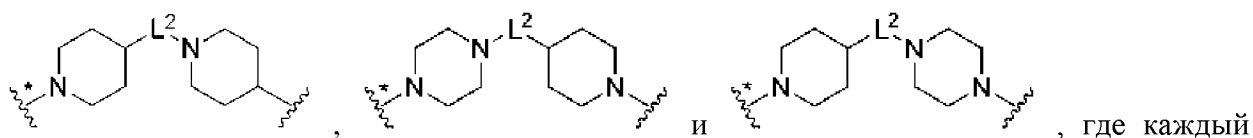
В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил, и n равняется 1 или 2. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления n равняется 2. В одном варианте осуществления n равняется 0.

В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 не является связью. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой гетероциклил, где гетероциклил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила и пиперазинила, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



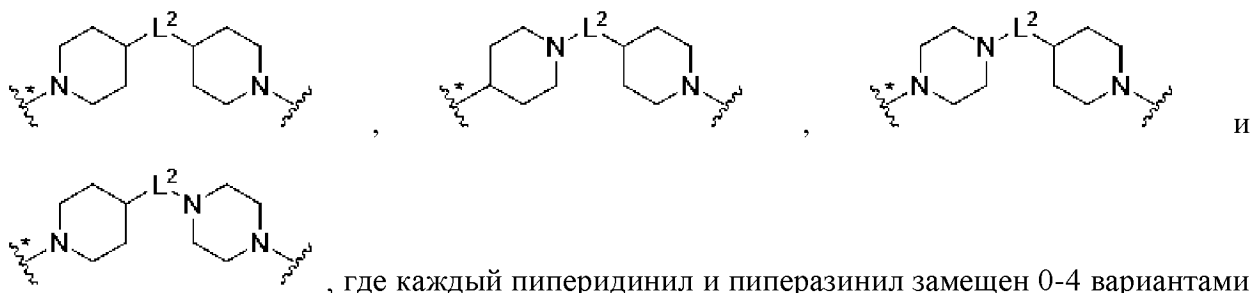


, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 .

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления оба из X^1 и X^2 представляют собой пиперидинил, где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 . В одном варианте

осуществления $X^1-L^2-X^2$ представляет собой

В одном варианте осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В одном варианте осуществления L_2 представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой галоген. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -O- или C_{1-6} алкилен.

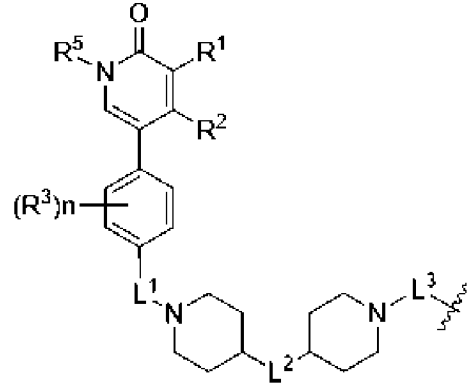
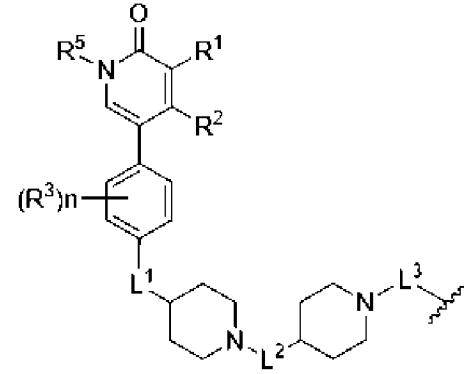
В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH. В одном варианте осуществления m равняется 0. В одном варианте осуществления m равняется 1. В одном

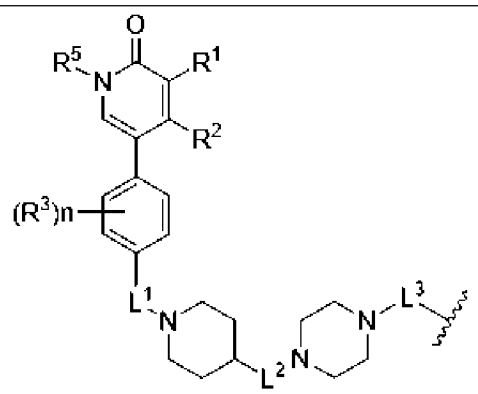
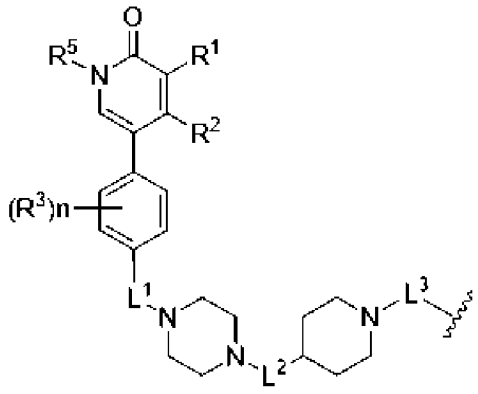
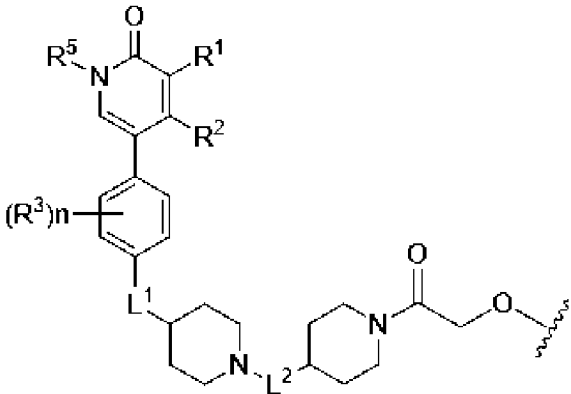
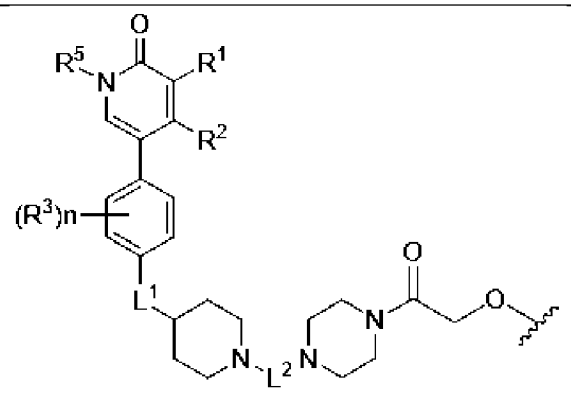
варианте осуществления m равняется 2. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH , и m равняется 1.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой n -бутил.

В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой метил. В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой n -бутил.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд-линкер или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер характеризуются формулой, выбранной из группы, состоящей из

Номер структуры	Структура
TLL-II	
TLL-III	

TLL-IV	
TLL-V	
TLL-VI	
TLL-VII	

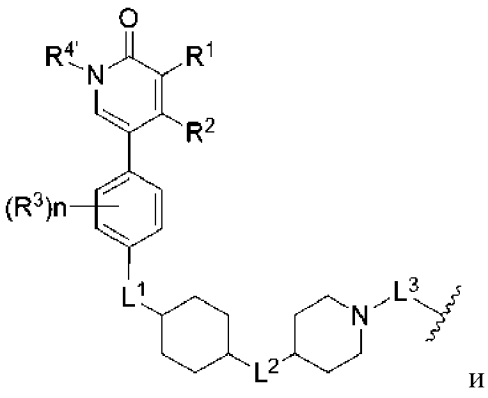
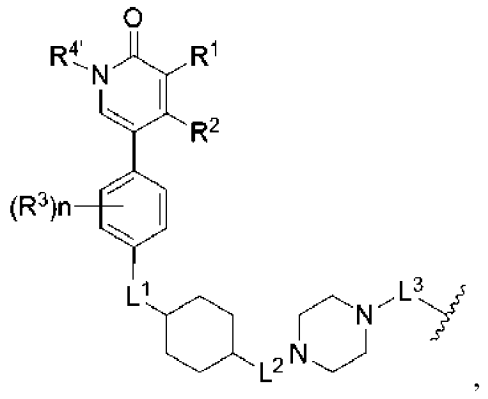
TLL-VIII	
TLL-IX	
TLL-X	

где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , L^1 , L^2 , L^3 и n определен в данном документе.

В одном варианте осуществления нацеливающий лиганд-линкер или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер характеризуются формулой, выбранной из группы, состоящей из

Номер структуры	Структура

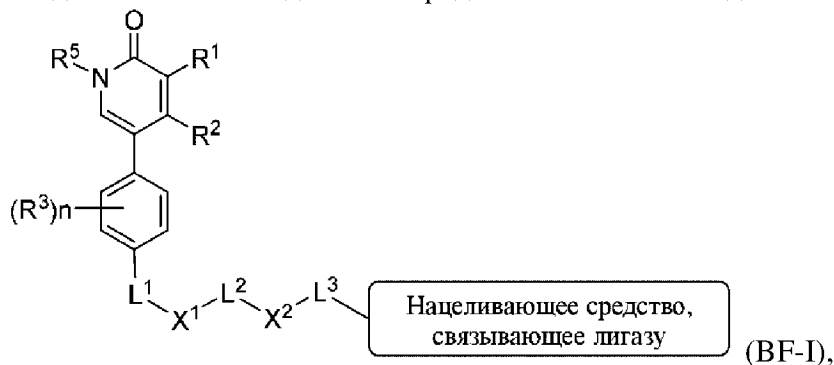
TLL-II'	Chemical structure TLL-II' features a pyridine-2,6-dione core substituted with R¹ and R² at the 3 and 4 positions, and an R^{4'} group on the nitrogen. This core is linked via a methylene group to a benzene ring substituted with (R³)_n groups. The benzene ring is further connected through a linker L¹ to a piperidine ring. This piperidine ring is linked via a linker L² to another piperidine ring, which is finally connected through a linker L³ to a wavy line representing a substituent.
TLL-III'	Chemical structure TLL-III' is identical to TLL-II', but the linker L¹ connects the benzene ring to the nitrogen atom of the first piperidine ring instead of a methylene group on the ring.
TLL-IV'	Chemical structure TLL-IV' is identical to TLL-III', but the linker L² connects the two piperidine rings through their nitrogen atoms instead of a methylene group on the first piperidine ring.
TLL-V'	Chemical structure TLL-V' is identical to TLL-IV', but the linker L³ connects the second piperidine ring to the wavy line substituent through its nitrogen atom instead of a methylene group on the ring.

TLL-VI'	
TLL-VII'	

где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , n , $R^{4'}$, L^1 , L^2 , L^3 и n определен в данном документе.

Соединения

В одном аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена

и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-I);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-}

алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-I); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

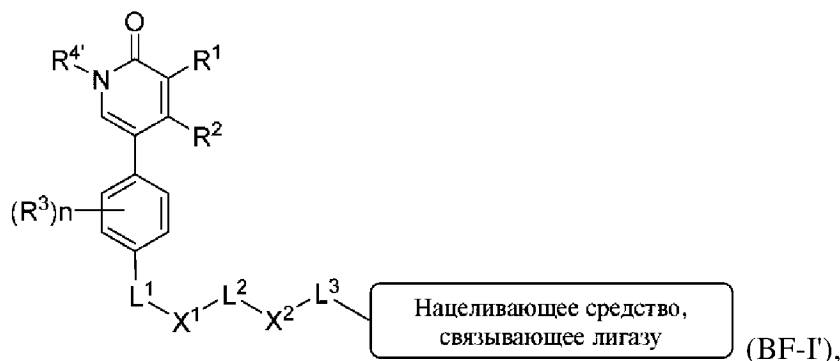
R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2; и

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с убиквитинлигазой, например, убиквитинлигазой E3, такой как предусматривающая цереблон.

В одном аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-I);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоцикла и гетероцикла, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6}

гетероалкилена, $^*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $^*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $^*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-О, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-I'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

$R^{4'}$ выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

n равняется 0, 1 или 2; и

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с убиквитинлигазой, например, убиквитинлигазой E3, такой как предусматривающая цереблон.

В одном варианте осуществления соединений, раскрытых в данном документе, R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный азотсодержащий гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил.

В одном варианте осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из метоксила, хлора и фтора. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой хлор или фтор.

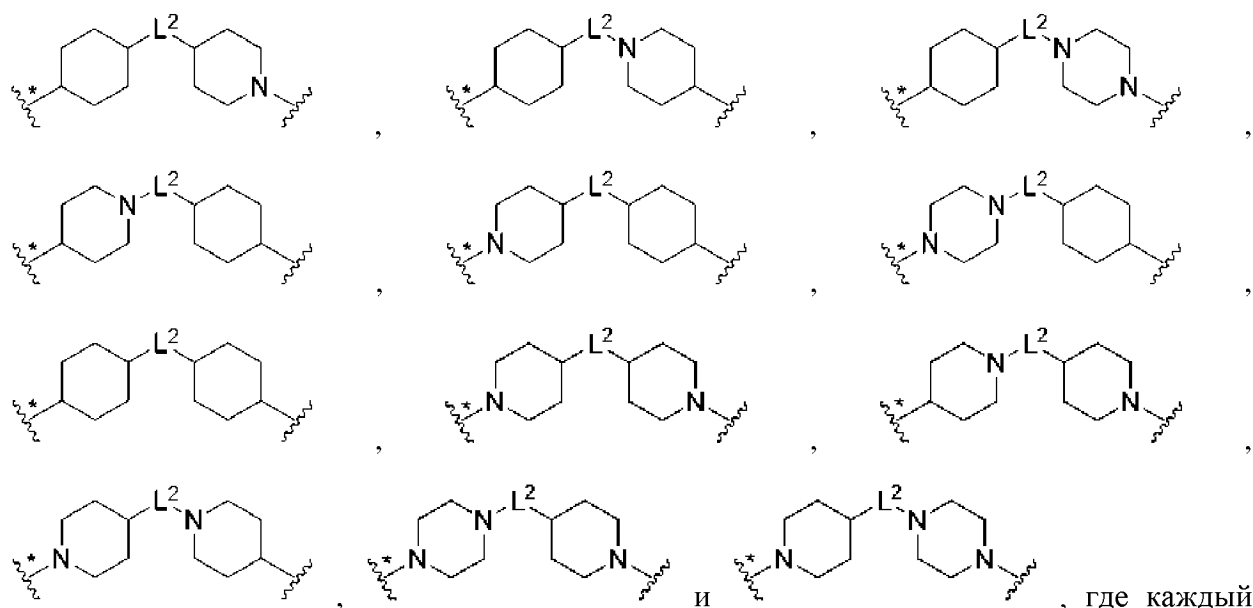
В одном варианте осуществления n равняется 1 или 2.

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил, и n равняется 1 или 2. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления n равняется 2. В одном варианте осуществления n равняется 0.

В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 не является связью. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой гетероциклил, где гетероциклил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила и пиперазинила, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 .

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления оба из X^1 и X^2 представляют собой пиперидинил, где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, и при этом * обозначает точку присоединения к L^1 . В одном

варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ представляет собой

В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В

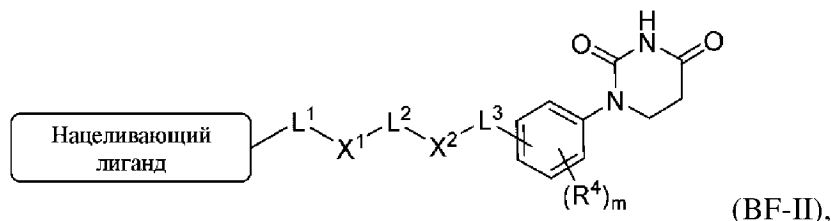
одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-\text{CH}_2-$.

В одном варианте осуществления L^1 представляет собой $-\text{O}-$ или C_{1-6} алкилен.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой н-бутил.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой н-бутил.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-II):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O , NR' , $\text{C}(\text{O})$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $^*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена

и $^*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду в формуле (BF-II);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоцикла и гетероцикла, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O , NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O , $\text{C}(\text{O})$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $^*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкилена, $^*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ гетероалкилена и $^*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкилен- O , где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-II); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

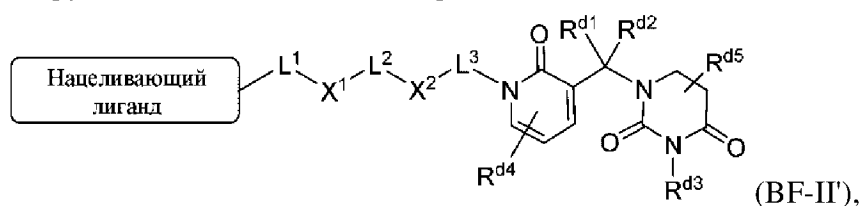
R^4 выбран из группы, состоящей из OH , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

m равняется 0, 1 или 2; и

нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-II'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду в формуле (BF-II');

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-II'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила;

R^{d3} представляет собой H;

R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила;

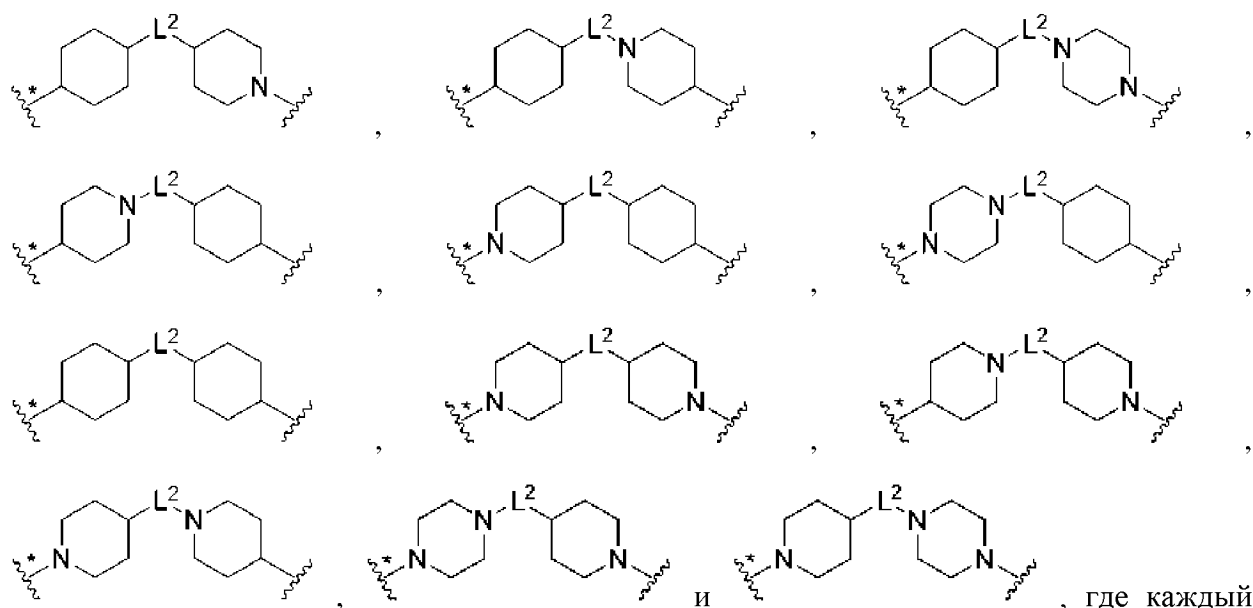
R^{d5} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; и

нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9.

В одном варианте осуществления соединений, раскрытых в данном документе, один из X^1 и X^2 не является связью. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой гетероциклил, где гетероциклил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила и пиперазинила, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 .

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления оба из X^1 и X^2 представляют собой пиперидинил, где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, и при этом * обозначает точку присоединения к L^1 . В одном

варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ представляет собой

В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В

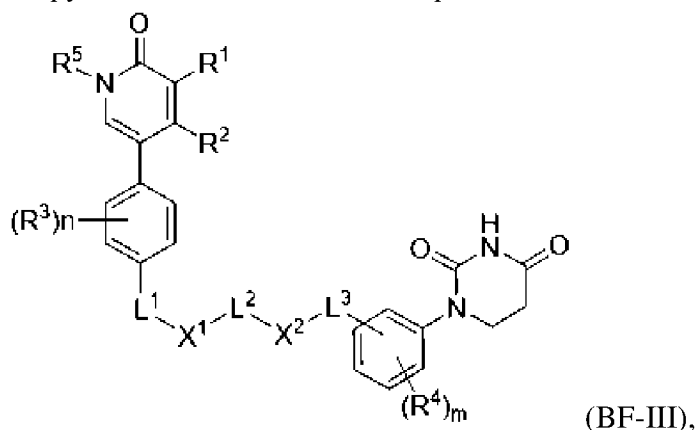
одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-\text{CH}_2-$.

В одном варианте осуществления L^1 представляет собой $-\text{O}-$ или C_{1-6} алкилен.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH . В одном варианте осуществления m равняется 0. В одном варианте осуществления m равняется 1. В одном варианте осуществления m равняется 2. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH , и m равняется 1.

В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой метил. В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой H . В одном варианте осуществления R^{d4} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^{d5} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-III):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O , NR' , $\text{C}(\text{O})$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $^*\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкилена, $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена

и $^*\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O , NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6}

гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл; и

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, *C(O)- C_{1-6} алкилена, *C(O)- C_{1-6} гетероалкилена и *C(O)- C_{1-6} алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R^4 выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение формулы (BF-III) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

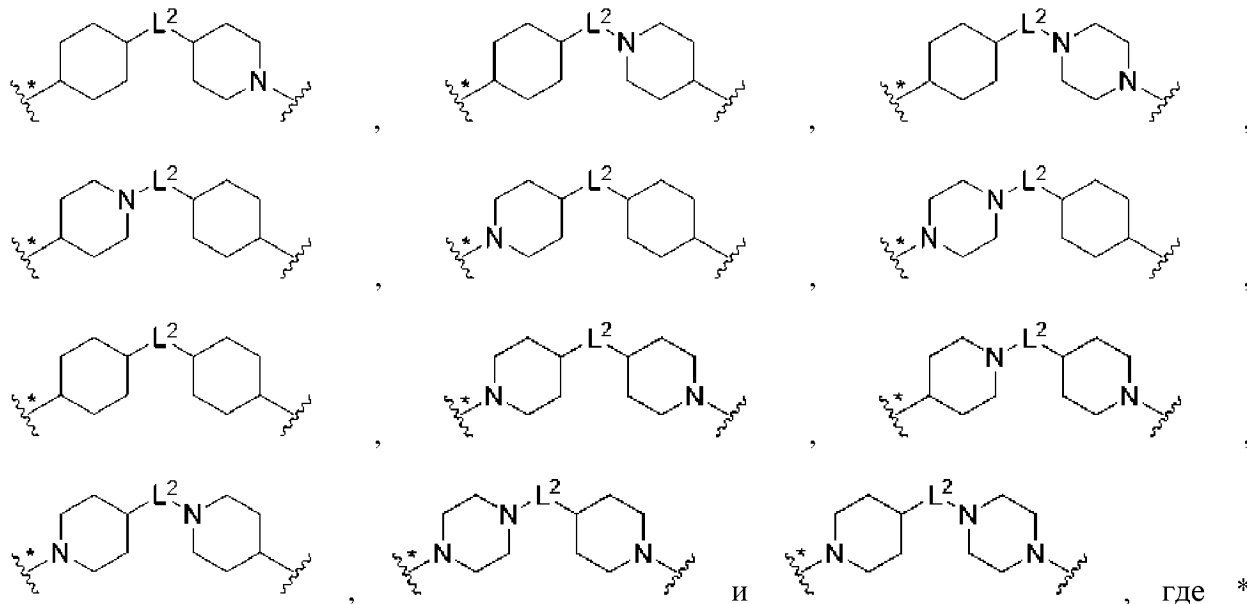
где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из O, NR^1 , C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, *C(O)- C_{1-6} алкилена, C(O)- C_{1-6} алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и *C(O)- C_{1-6} гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III);

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



обозначает точку присоединения к L^1 , и где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a представляет собой галоген;

L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена;

L^3 выбран из группы, состоящей из O, C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена и *C(O)- C_{1-6} алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III);

R^4 выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил; и
каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение формулы (BF-III) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

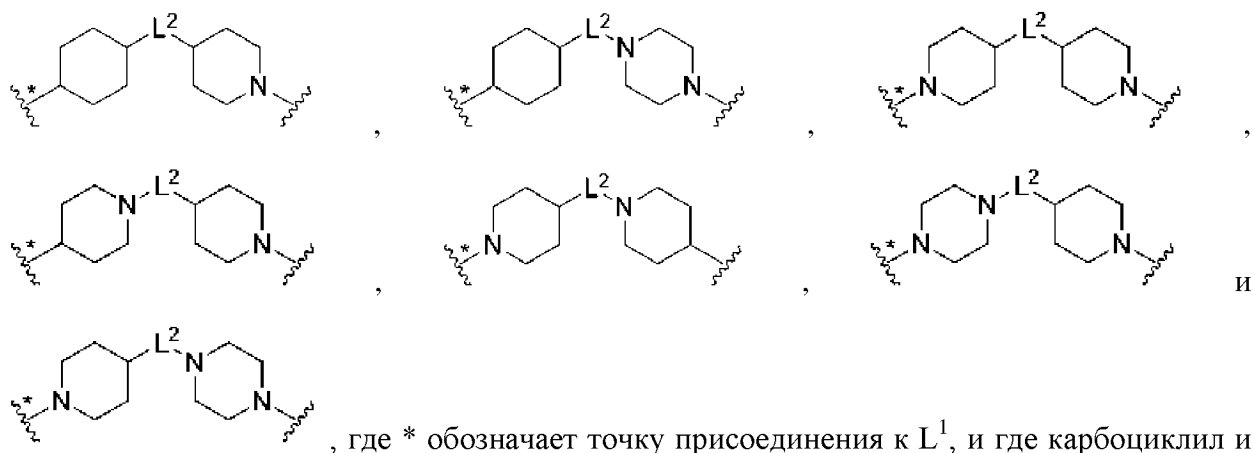
где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил;

R^3 выбран из группы, состоящей из метокси, хлора и фтора;

L^1 выбран из группы, состоящей из O, C(O), C_{1-3} алкилена, и C(O)- C_{1-3} алкенилена*, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III);

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



, где * обозначает точку присоединения к L^1 , и где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a представляет собой фтор;

L^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкилена, O и C_{1-3} гетероалкилена;

L^3 выбран из группы, состоящей из O, C(O), C_{1-3} алкилена, C_{1-3} гетероалкилена и *C(O)- C_{1-3} алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III);

R^4 выбран из группы, состоящей из OH, метила, метокси, хлора и фтора;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил; и
каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение формулы (BF-III) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

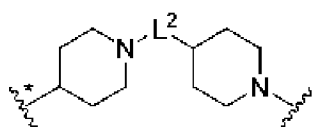
где

R^1 и R^2 представляют собой метил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил;

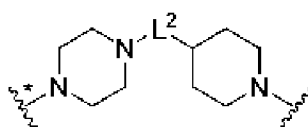
R^3 выбран из группы, состоящей из метокси, хлора и фтора;

L^1 выбран из группы, состоящей из O и C_{1-3} алкилена;

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



и



, где * обозначает точку

присоединения к L^1 , и где гетероцикл замещен 0 или 1 вариантом R^a , при этом каждый R^a представляет собой фтор;

L^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкилена и O;

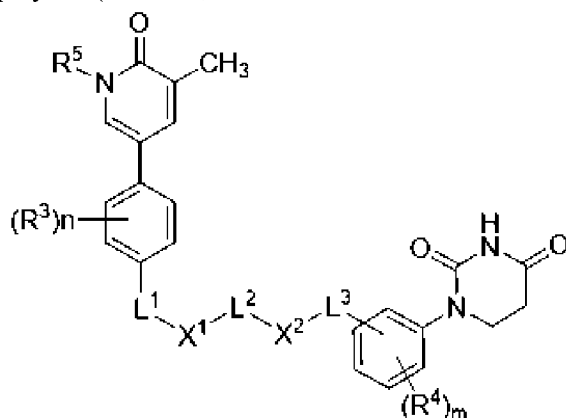
L^3 выбран из группы, состоящей из C(O) и C_{1-3} гетероалкилена;

R^4 выбран из группы, состоящей из метила, метокси, хлора и фтора;

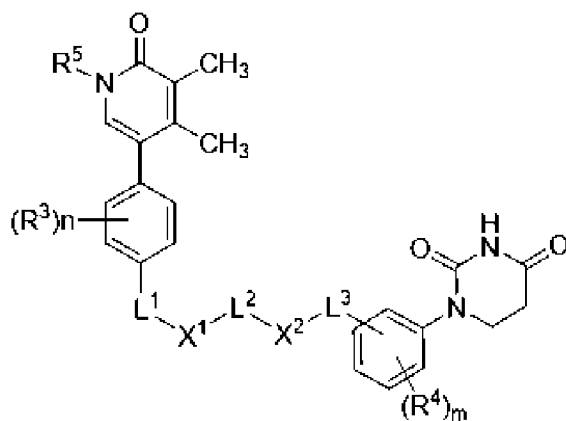
R^5 представляет собой C_{3-6} алкил; и

каждый из m и n независимо равняется 1 или 2.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-IIIa) или формулы (BF-IIIb):



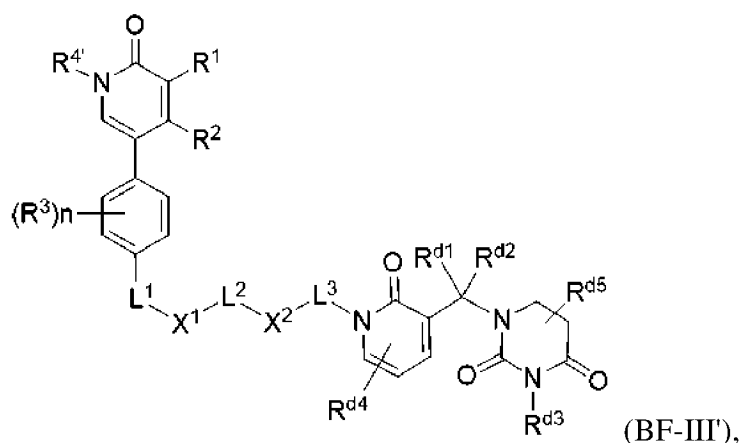
формула (BF-IIIa) или



формула (BF-IIIb),

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-III'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

$R^{4'}$ выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III');

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

n равняется 0, 1 или 2;

каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила;

R^{d3} представляет собой H;

R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; и

R^{d5} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение

формулы (BF-III') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

где

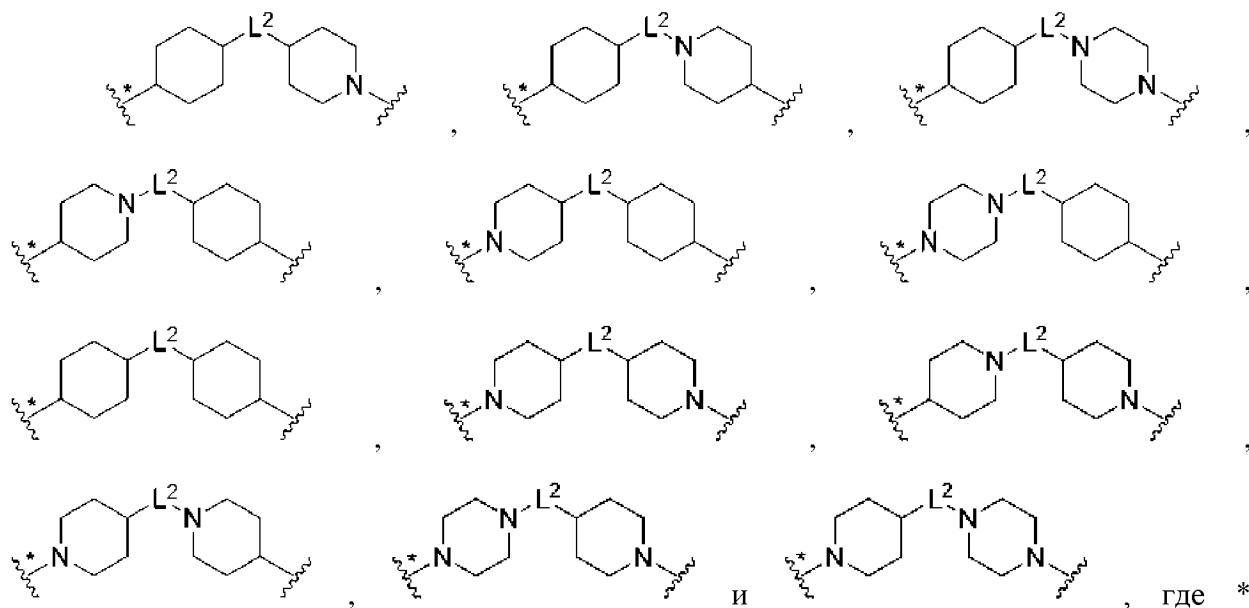
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкоксила и галогена;

$R^{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

L^1 выбран из группы, состоящей из O, NR^1 , C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, *C(O)- C_{1-6} алкилена, C(O)- C_{1-6} алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и *C(O)- C_{1-6} гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III');

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



обозначает точку присоединения к L^1 , и где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a представляет собой галоген;

L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

L^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III');

n равняется 0, 1 или 2;

каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила;

R^{d3} представляет собой H;

R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и галогена; и

R^{d5} выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

В одном варианте осуществления соединений, раскрытых в данном документе, R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил. В одном

варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный азотсодержащий гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил.

В одном варианте осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из метоксила, хлора и фтора. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой хлор или фтор.

В одном варианте осуществления n равняется 1 или 2.

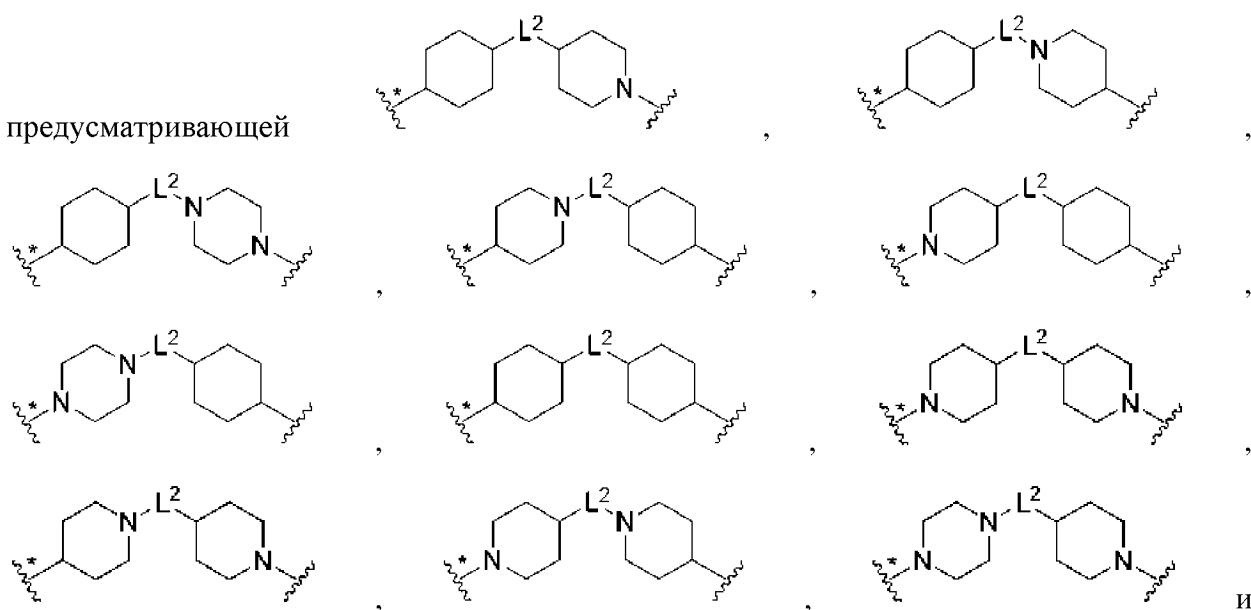
В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил, и n равняется 1 или 2. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления n равняется 2. В одном варианте осуществления n равняется 0.

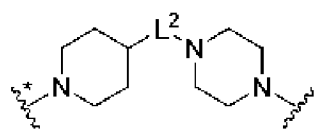
В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 не является связью. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой гетероциклил, где гетероциклил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила и пиперазинила, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы,

предусматривающей



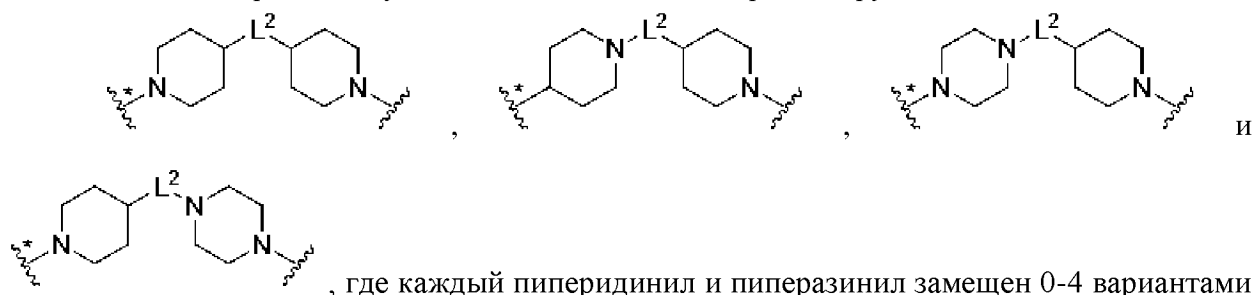


, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера и таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 .

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления оба из X^1 и X^2 представляют собой пиперидинил, где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ представляет собой

В одном варианте осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В одном варианте осуществления L_2 представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой галоген. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -O- или C_{1-6} алкилен.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH. В одном варианте осуществления m равняется 0. В одном варианте осуществления m равняется 1. В одном

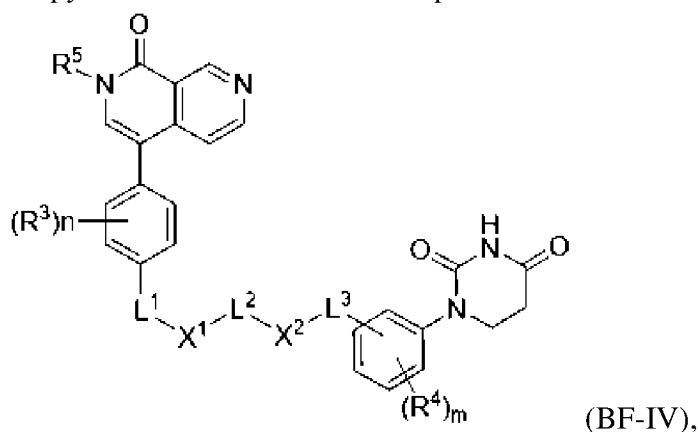
варианте осуществления m равняется 2. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH, и m равняется 1.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой n -бутил.

В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой метил. В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой n -бутил.

В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой метил. В одном варианте осуществления оба из R^{d1} и R^{d2} представляют собой H. В одном варианте осуществления R^{d4} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил. В одном варианте осуществления R^{d5} представляет собой H или C_{1-6} алкил, например, метил.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-IV):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена

и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-IV);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоцикла и гетероцикла, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-IV); при этом не более чем 2

из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

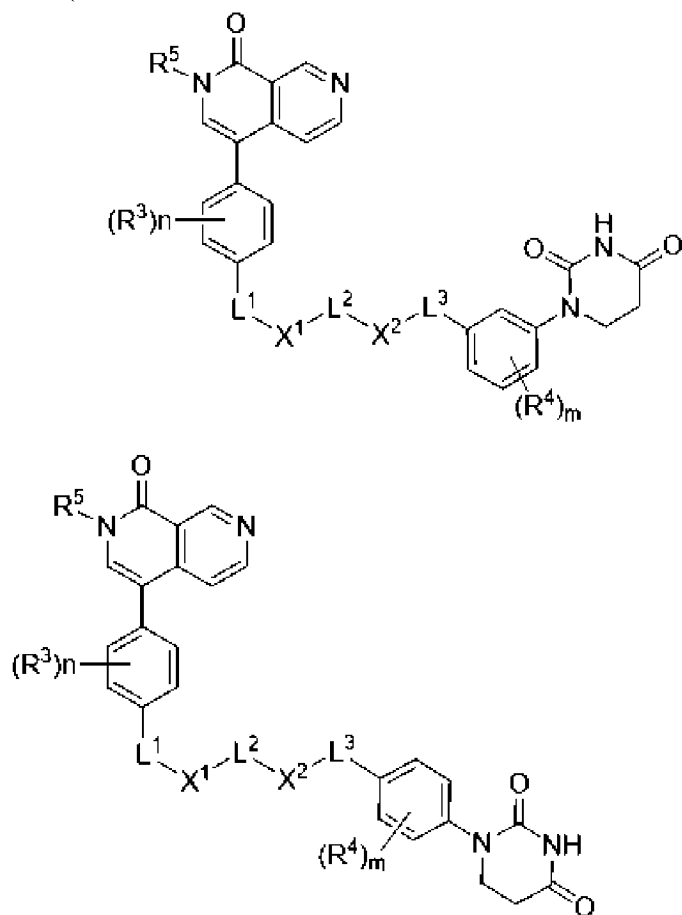
R^4 выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкоксила и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -алкила; и

каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2.

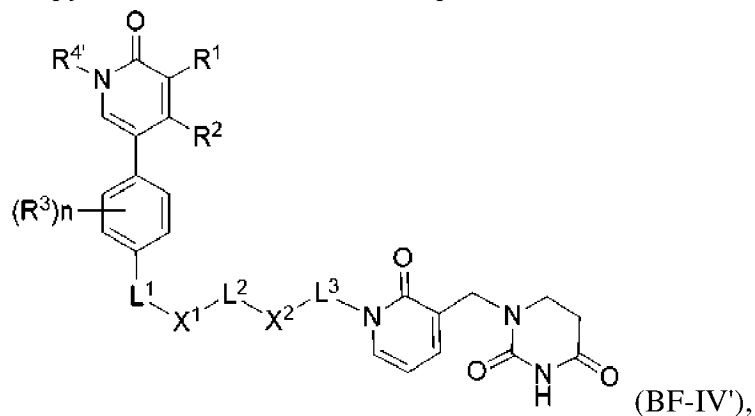
В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-IVa) или (BF-IVb):



(BF-IVa), (BF-IVb),

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-IV'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-IV');

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-IV'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение формулы (BF-IV') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

где

R^1 и R^2 представляют собой C_{1-6} алкил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил;

L^1 выбран из группы, состоящей из O и C_{1-6} алкилена;

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



L^2 выбран из группы, состоящей из О и C_{1-6} алкилена;

L^3 представляет собой C_{1-6} алкилен; и

n равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение формулы (BF-IV') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

где

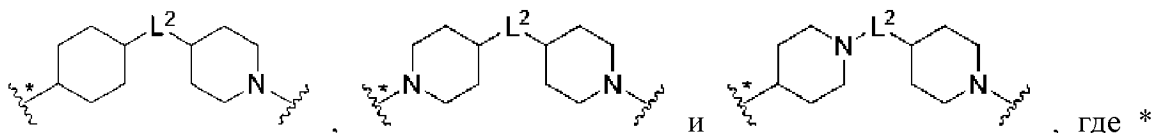
R^1 и R^2 представляют собой метил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил;

R^3 выбран из группы, состоящей из метокси, хлора и фтора;

$R^{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

L^1 выбран из группы, состоящей из О и C_{1-3} алкилена;

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



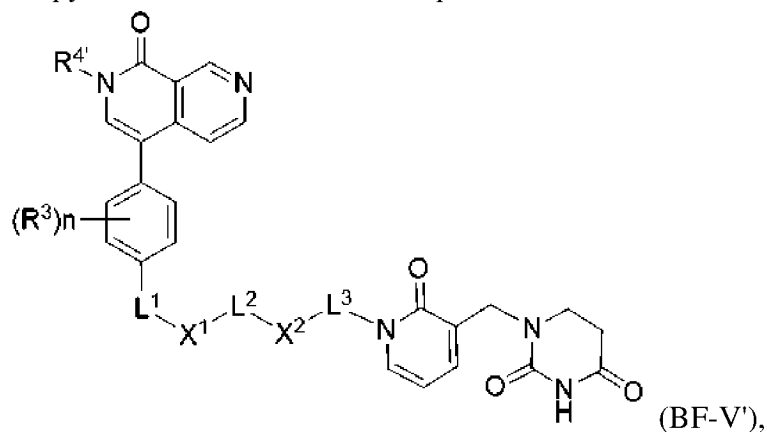
обозначает точку присоединения к L^1 , и где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a представляет собой фтор;

L^2 выбран из группы, состоящей из О и C_{1-3} алкилена;

L^3 представляет собой C_{2-3} алкилен;

n равняется 0, 1 или 2.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы (BF-V'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

$R^{4'}$ выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, NR^1 , C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-V');

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи,

карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-V'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления R^3 независимо выбран из группы, состоящей из метоксила, хлора и фтора. В одном варианте осуществления R^3 независимо выбран из группы, состоящей из метоксила и хлора. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой хлор или фтор.

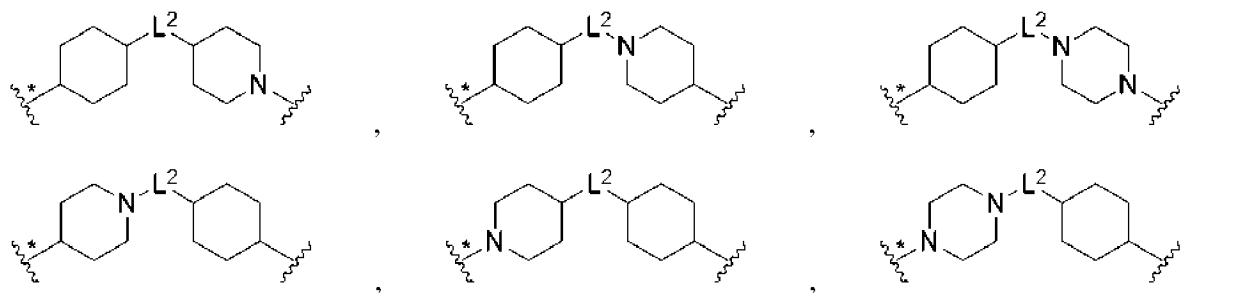
В одном варианте осуществления n равняется 1 или 2.

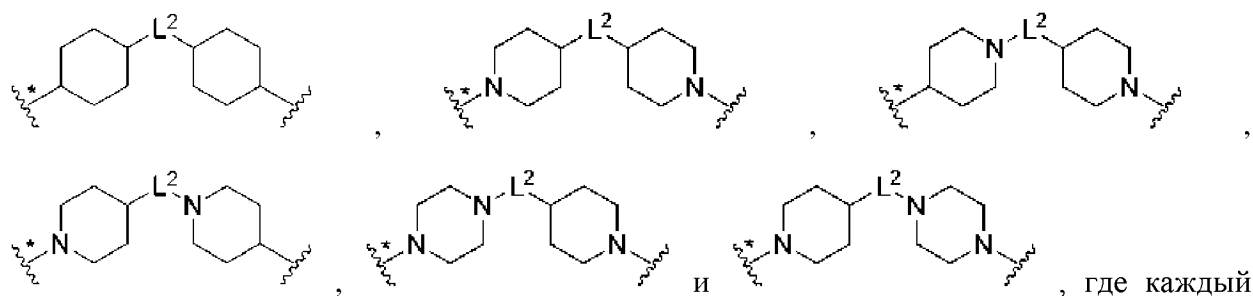
В одном варианте осуществления R^3 представляет собой метоксил, и n равняется 1 или 2. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления n равняется 2. В одном варианте осуществления n равняется 0.

В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 не является связью. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена. В одном варианте осуществления один из X^1 и X^2 представляет собой связь, а другой представляет собой гетероциклил, где гетероциклил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из циклогексила, пиперидинила и пиперазинила, где каждый циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $-X^1-L^2-X^2-$ выбран из группы, состоящей из



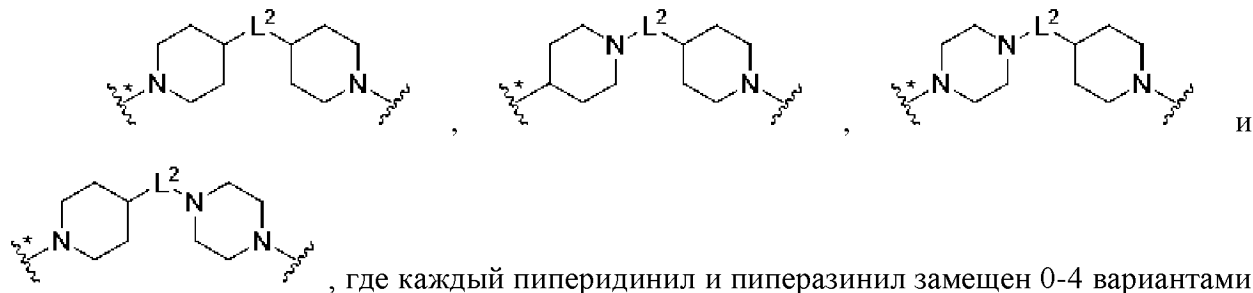


циклогексил, пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к L^1 .

В одном варианте осуществления каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где каждый пиперидинил и пиперазинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

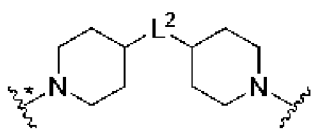
В одном варианте осуществления оба из X^1 и X^2 представляют собой пиперидинил, где каждый пиперидинил замещен 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена.

В одном варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена, и при этом * обозначает точку присоединения к L^1 . В одном

варианте осуществления $X^1-L^2-X^2$ представляет собой



В одном варианте осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$, O или C_{1-3} гетероалкилен. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой кислород. В одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой галоген. В одном варианте осуществления каждый R^a представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления L^1 представляет собой -O- или C_{1-6} алкилен.

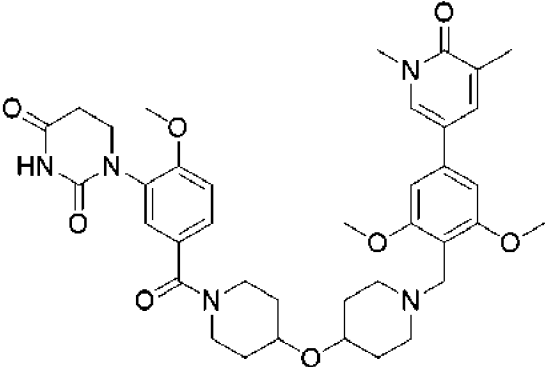
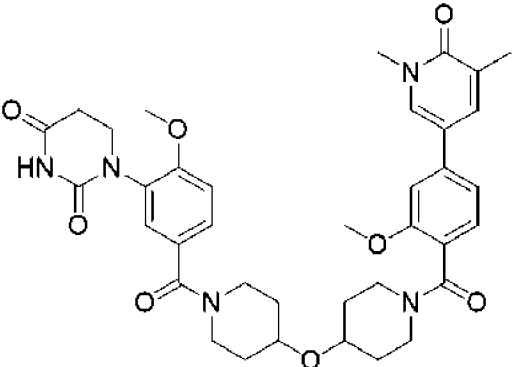
В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор или фтор. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например,

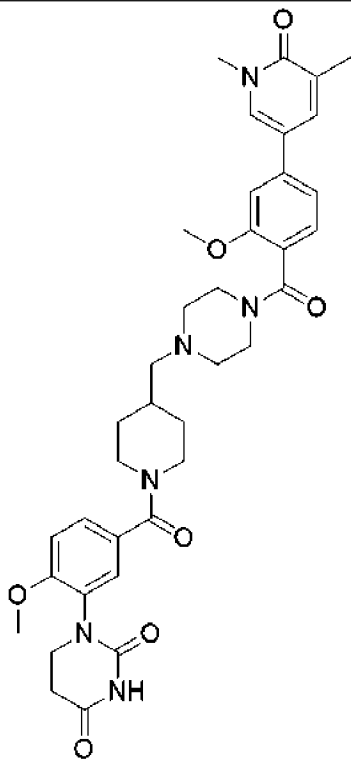
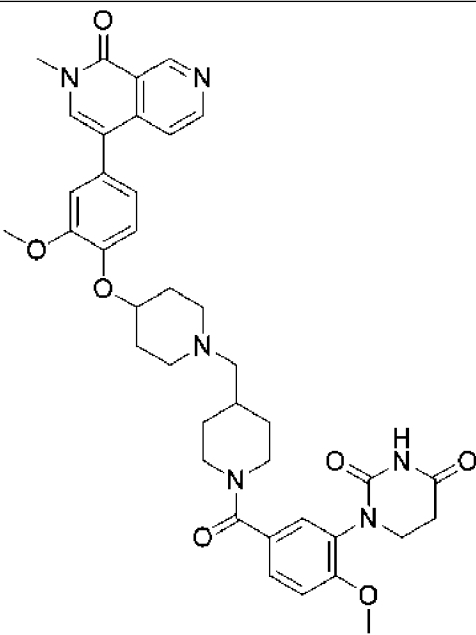
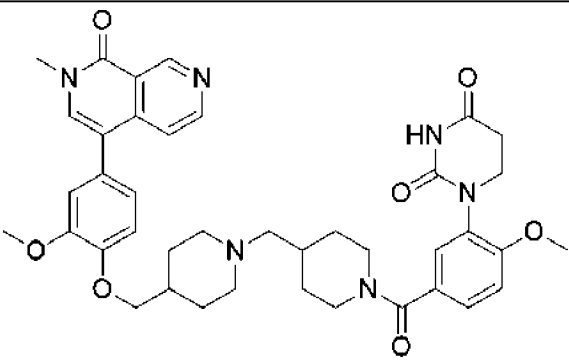
метил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH. В одном варианте осуществления m равняется 0. В одном варианте осуществления m равняется 1. В одном варианте осуществления m равняется 2. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой галоген, например, хлор, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкоксил, например, метоксил, и m равняется 1. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой OH, и m равняется 1.

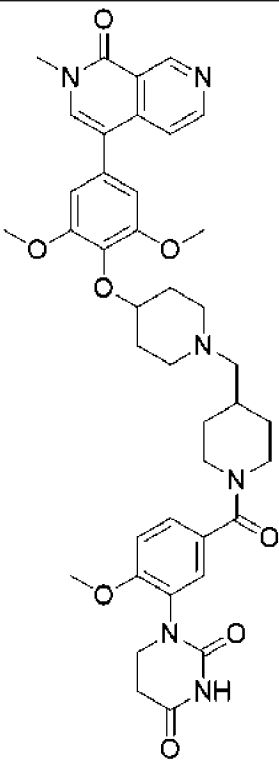
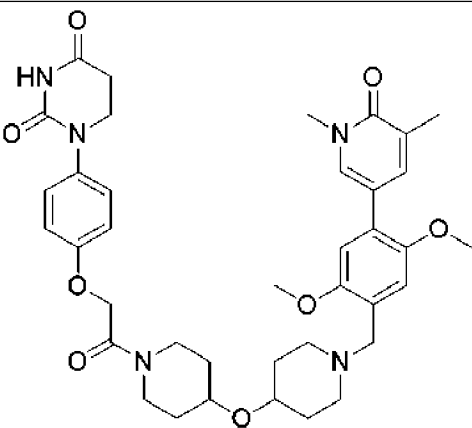
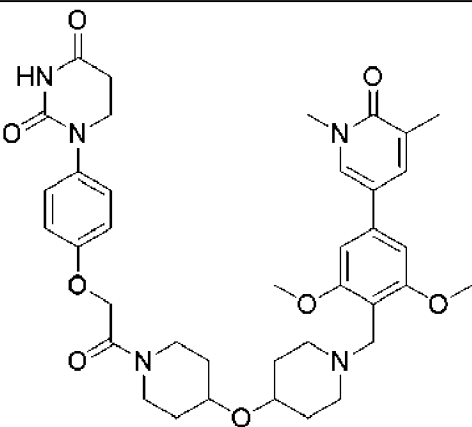
В одном варианте осуществления R^5 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой n -бутил.

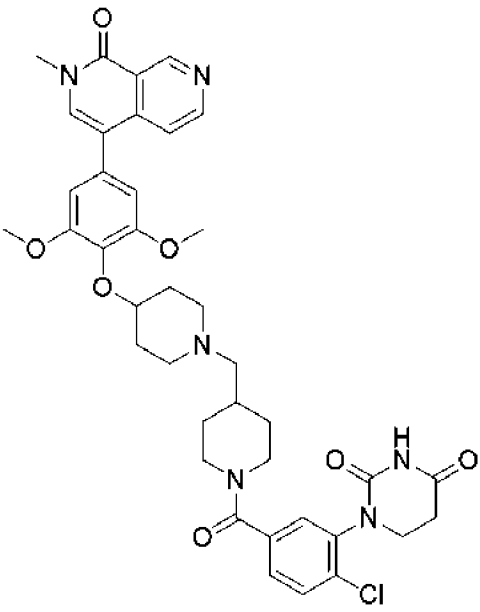
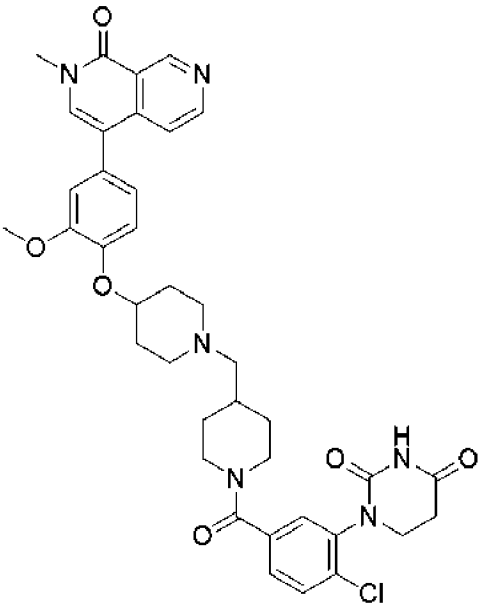
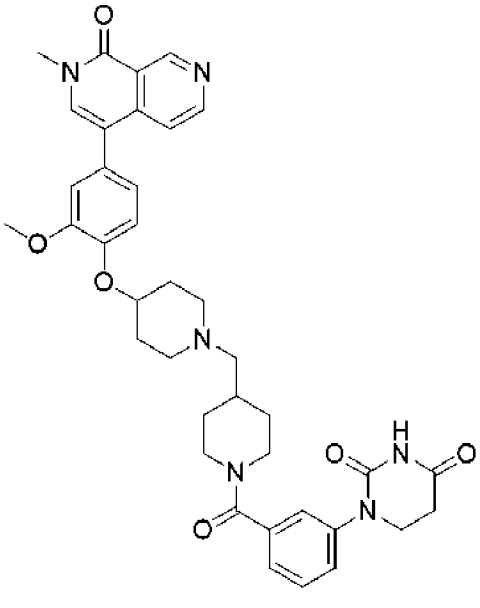
В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой метил. В одном варианте осуществления $R^{4'}$ представляет собой n -бутил.

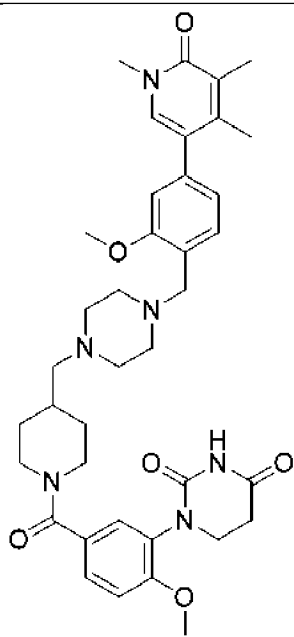
В одном варианте осуществления соединение вышеуказанной формулы или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

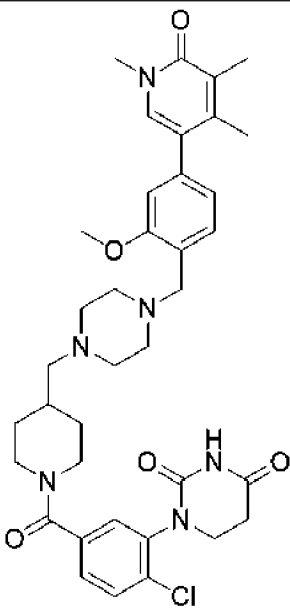
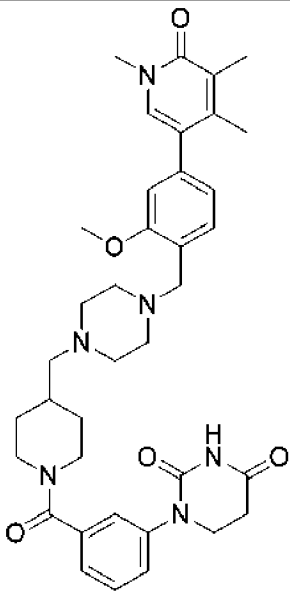
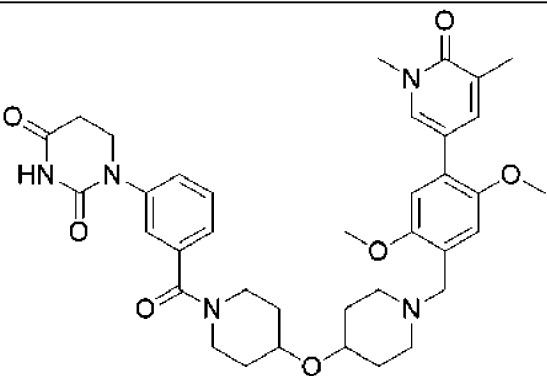
Номер соединения	Структура соединения
A1	
A2	

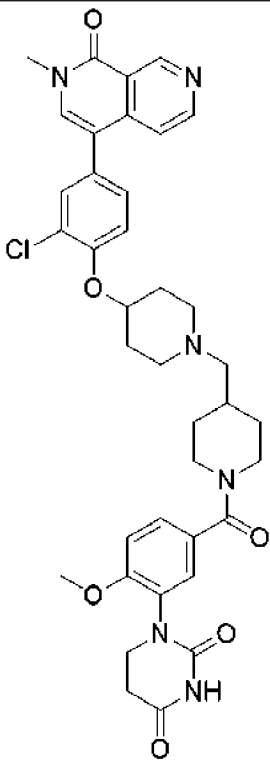
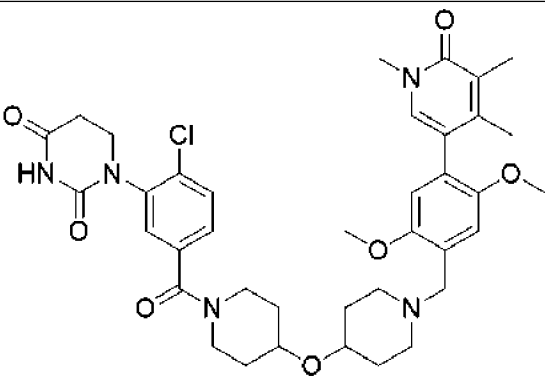
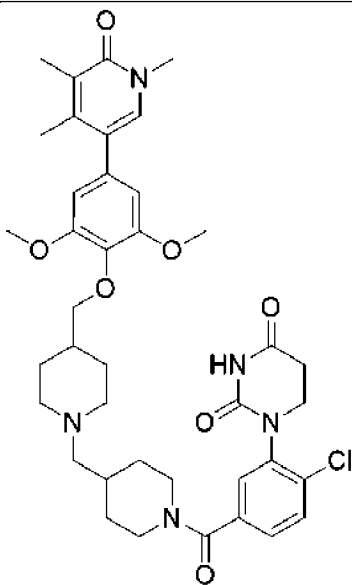
A3	 <chem>Cc1cc(C(=O)N2CCN(C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)OC)cc1C(=O)N4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)OC</chem>
A4	 <chem>Cc1cc(C(=O)N2CCN(C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)OC)cc1C(=O)N4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)OC</chem>
A5	 <chem>Cc1cc(C(=O)N2CCN(C2)C(=O)C3=CC=C(C=C3)OC)cc1C(=O)N4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)OC</chem>

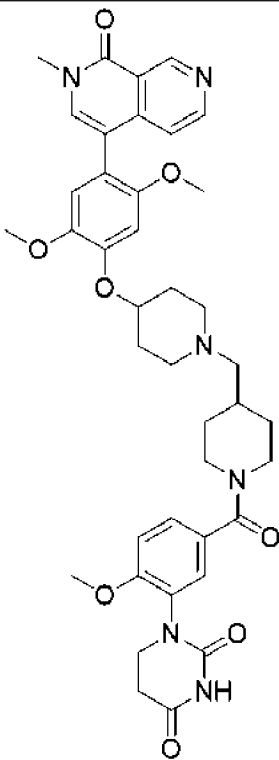
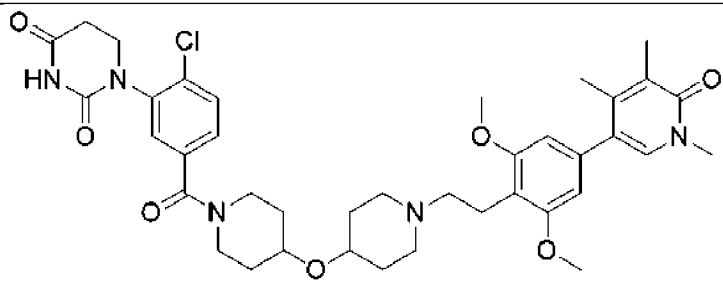
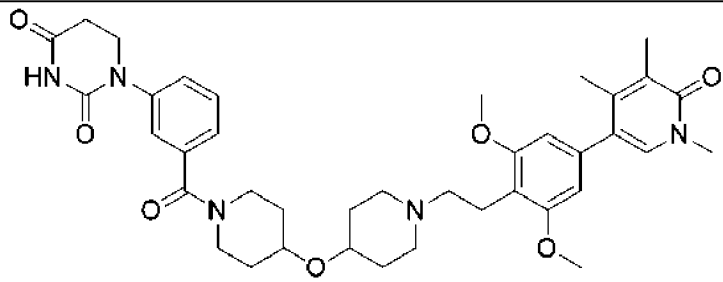
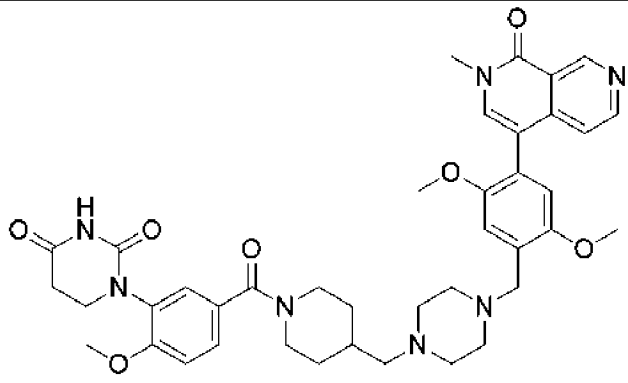
A6	 Chemical structure of compound A6: A quinoline ring system with a methyl group on the nitrogen and a methoxy group at the 8-position. The quinoline is connected at the 4-position to a benzene ring with methoxy groups at the 2 and 6 positions. This benzene ring is linked via an oxygen atom to a piperidine ring. The piperidine ring is connected via its nitrogen to a methylene group, which is further connected to another piperidine ring. This second piperidine ring is linked via its nitrogen to a carbonyl group, which is connected to a benzene ring with methoxy groups at the 2 and 6 positions. This benzene ring is linked via its nitrogen to a six-membered cyclic urea ring.
A7	 Chemical structure of compound A7: A symmetrical molecule consisting of two identical units linked by a central ether bridge. Each unit features a piperidine ring connected via its nitrogen to a carbonyl group, which is linked to a benzene ring with a methoxy group at the 4-position. The benzene ring is further connected to a six-membered cyclic urea ring. The two units are linked by an ether bridge between the piperidine rings.
A8	 Chemical structure of compound A8: A symmetrical molecule consisting of two identical units linked by a central ether bridge. Each unit features a piperidine ring connected via its nitrogen to a carbonyl group, which is linked to a benzene ring with a methoxy group at the 4-position. The benzene ring is further connected to a six-membered cyclic urea ring. The two units are linked by an ether bridge between the piperidine rings.

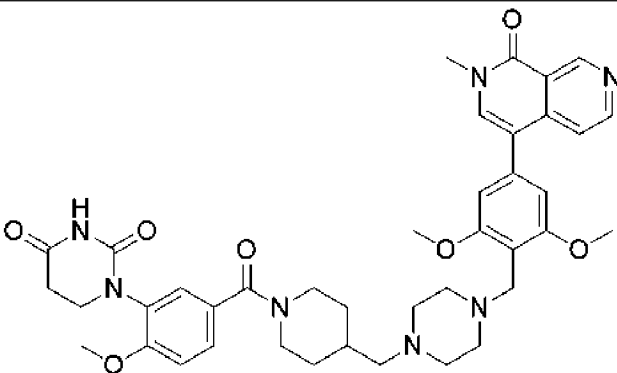
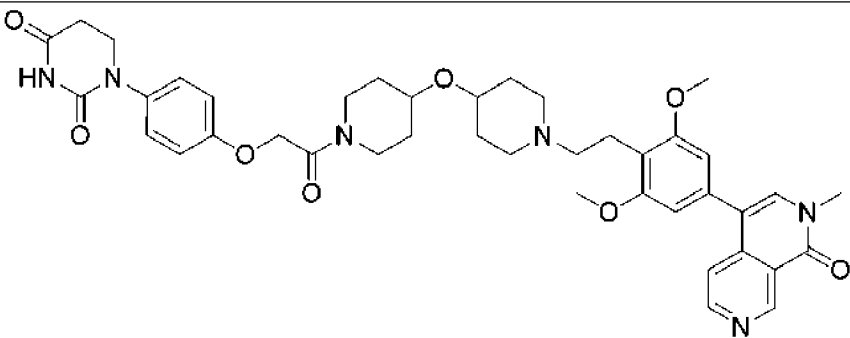
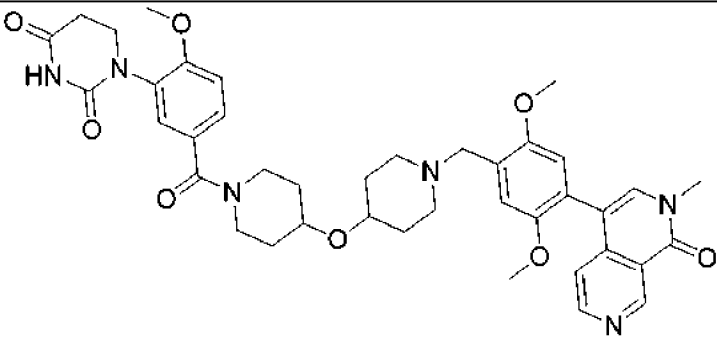
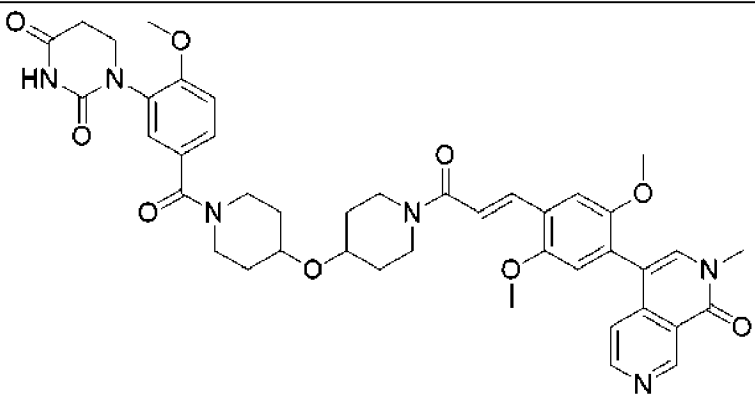
A9	 Chemical structure A9: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system connected via a methylene bridge to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is connected via a methylene bridge to another piperidine ring, which is in turn connected via a carbonyl group to a 2-chlorophenyl group. The 2-chlorophenyl group is also connected via a methylene bridge to a 5-membered cyclic urea derivative.
A10	 Chemical structure A10: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system connected via a methylene bridge to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is connected via a methylene bridge to another piperidine ring, which is in turn connected via a carbonyl group to a 2-chlorophenyl group. The 2-chlorophenyl group is also connected via a methylene bridge to a 5-membered cyclic urea derivative.
A11	 Chemical structure A11: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system connected via a methylene bridge to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is connected via a methylene bridge to another piperidine ring, which is in turn connected via a carbonyl group to a 2-chlorophenyl group. The 2-chlorophenyl group is also connected via a methylene bridge to a 5-membered cyclic urea derivative.

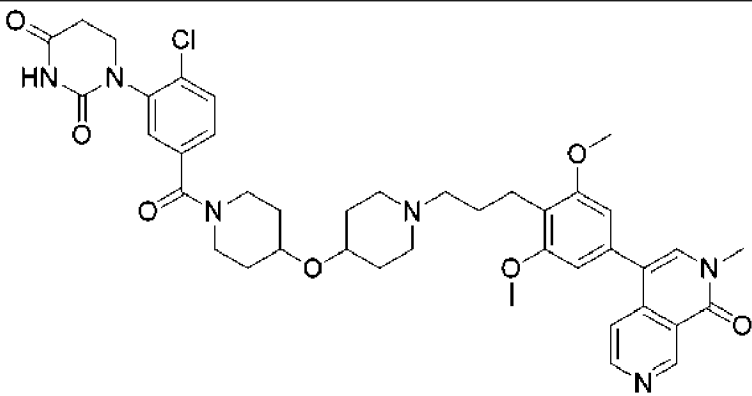
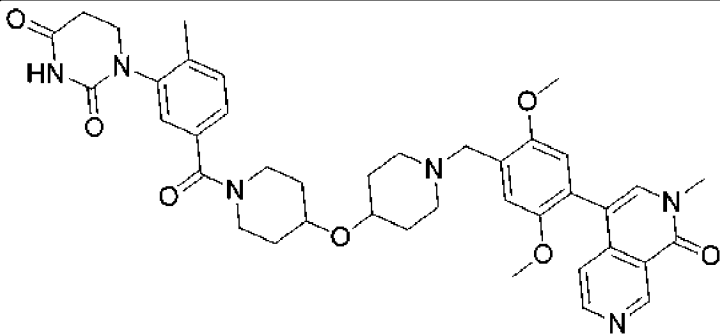
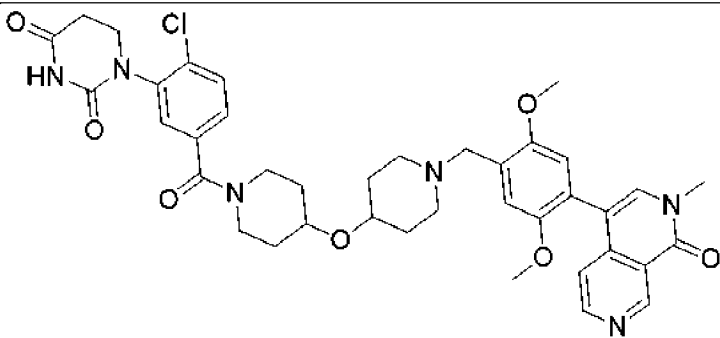
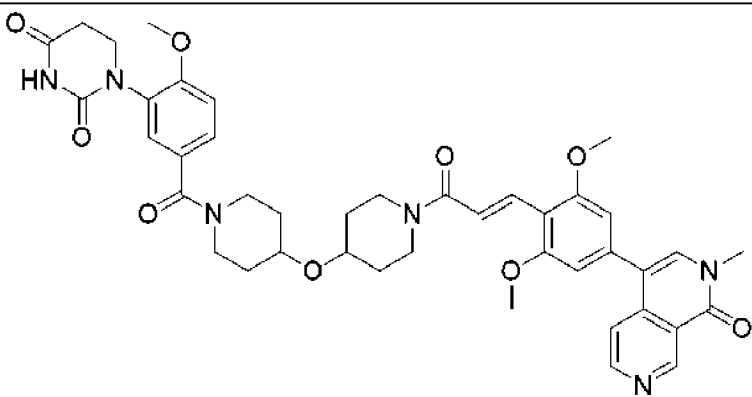
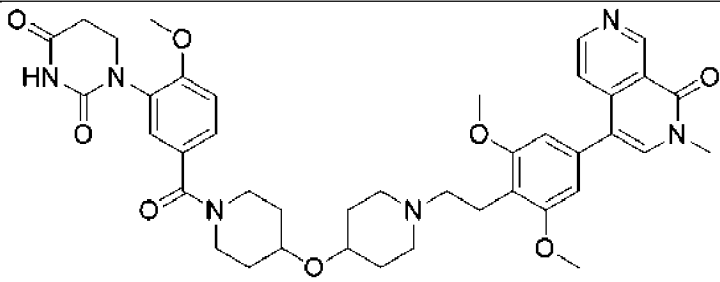


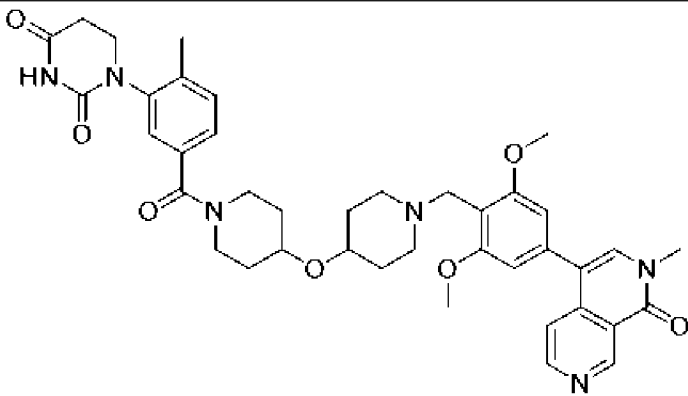
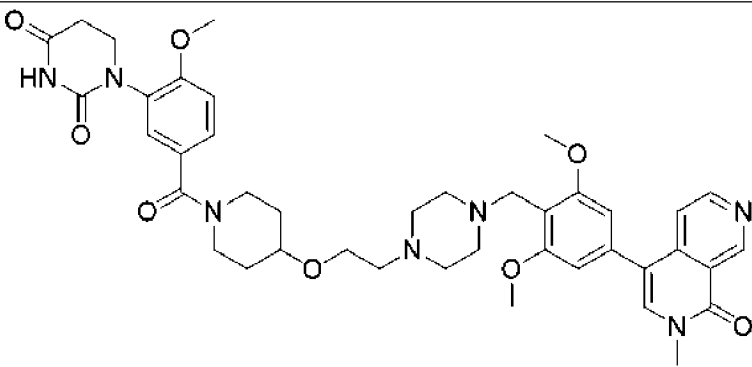
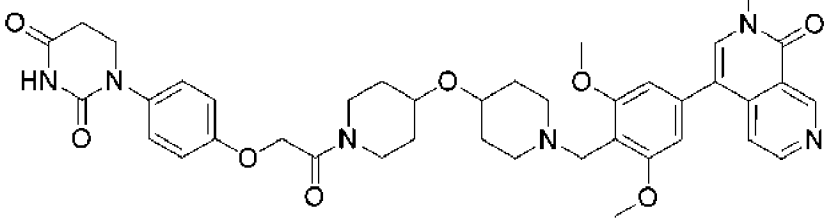
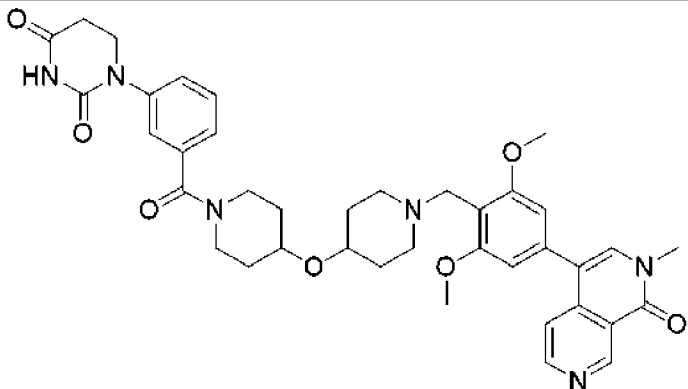
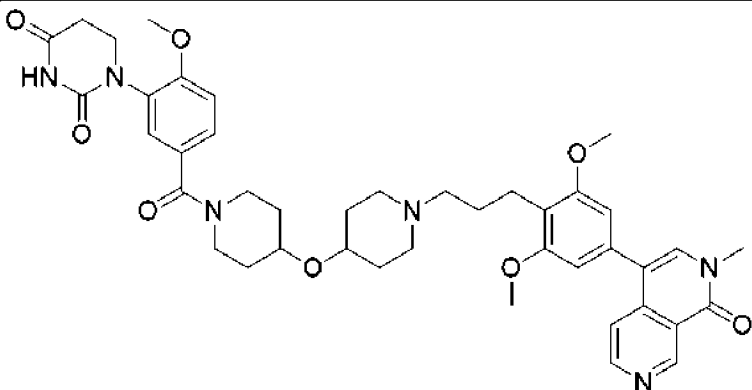
A14	 <chem>Cc1c(C)c(C)c(C)c1N2CCN(C2)Cc3ccc(OC)c(c3)C(=O)N4CCN(C4)Cc5ccc(Cl)cc5C(=O)N6CCN(C6)</chem>
A15	 <chem>Cc1c(C)c(C)c(C)c1N2CCN(C2)Cc3ccc(OC)c(c3)C(=O)N4CCN(C4)Cc5ccccc5C(=O)N6CCN(C6)</chem>
A16	 <chem>Cc1c(C)c(C)c(C)c1N2CCN(C2)Cc3ccc(OC)c(c3)C(=O)N4CCN(C4)Cc5ccc(OC)c(OC)c5C(=O)N6CCN(C6)Cc7ccc(NC(=O)CC8C(=O)NCC8=O)cc7</chem>

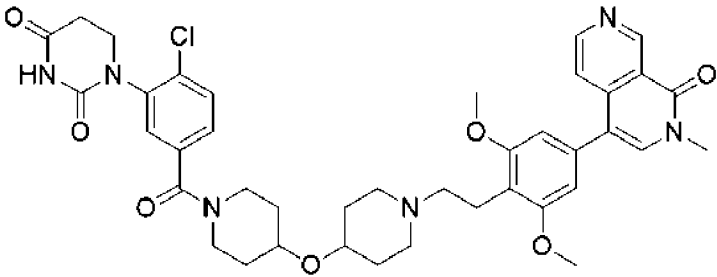
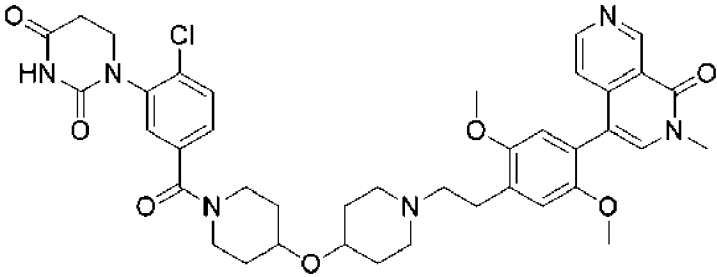
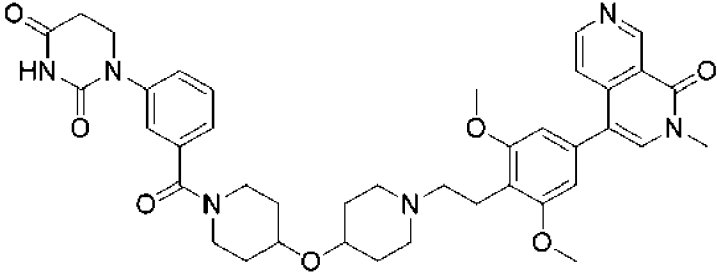
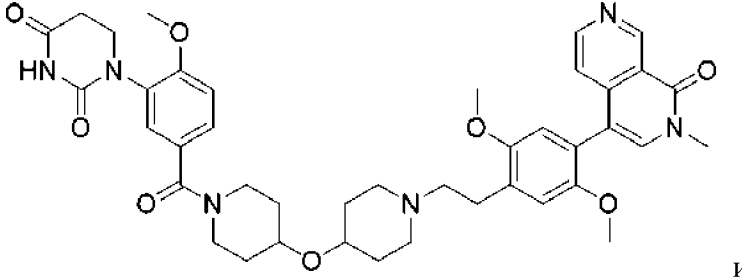
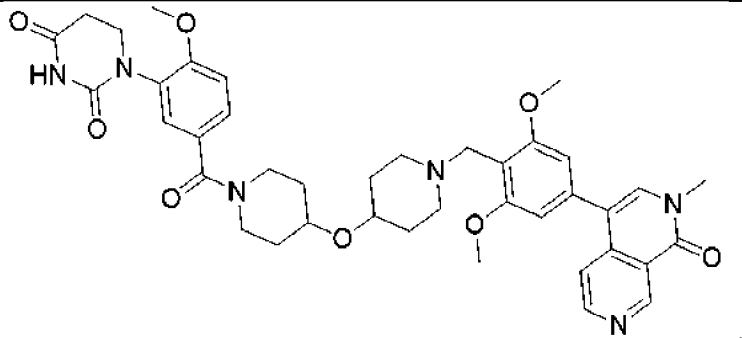
A17	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)N=CN=C2c1ccc(Cl)c(Oc1ccncc1CN2CCN(C2)C(=O)c1ccc(OC)cc1N3CCNC(=O)CC3=O)c1</chem>
A18	 <chem>O=C1NC(=O)N(C1)c1ccc(Cl)cc1C(=O)N2CCN(C2)Oc1ccncc1CN2CCN(C2)C(=O)c1ccc(OC)cc1C(=O)N3CCNC(=O)CC3=O</chem>
A19	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)N=CN=C2c1ccc(OC)c(OC)c1Oc1ccncc1CN2CCN(C2)C(=O)c1ccc(Cl)cc1C(=O)N3CCNC(=O)CC3=O</chem>

A20	
A21	
A22	
A23	

A24	
A25	
A26	
A27	

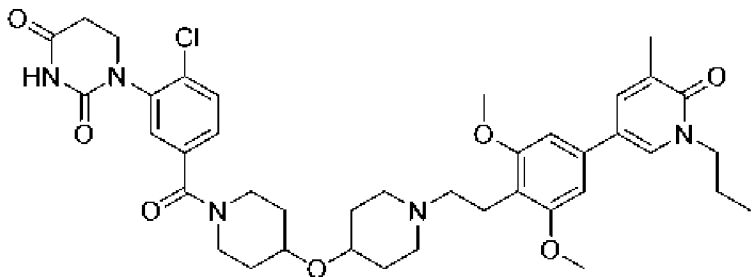
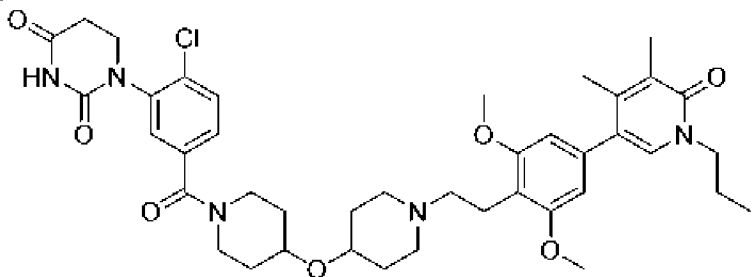
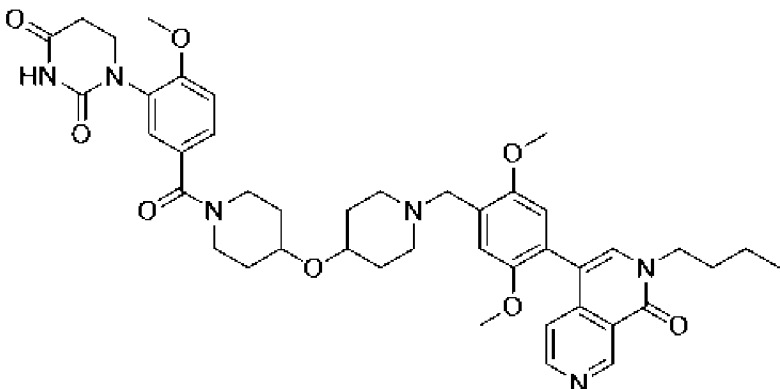
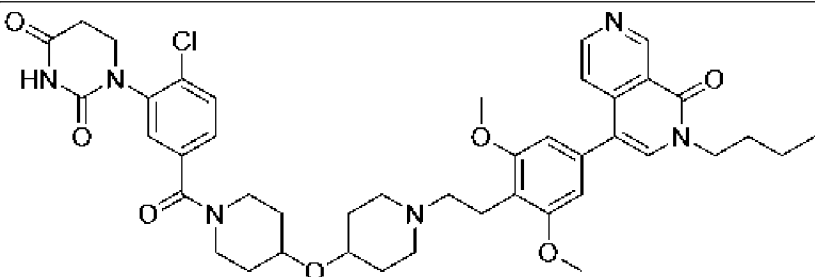
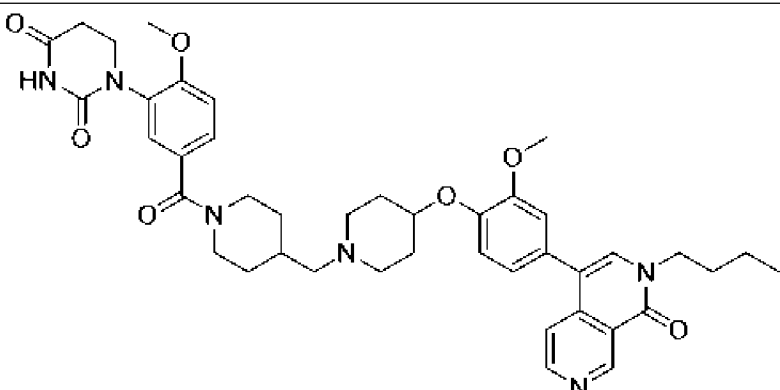
A28	
A29	
A30	
A31	
A32	

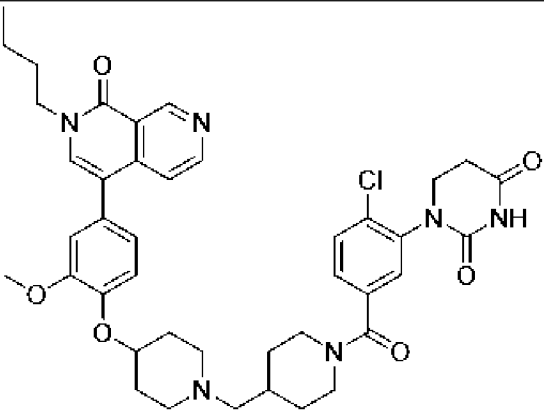
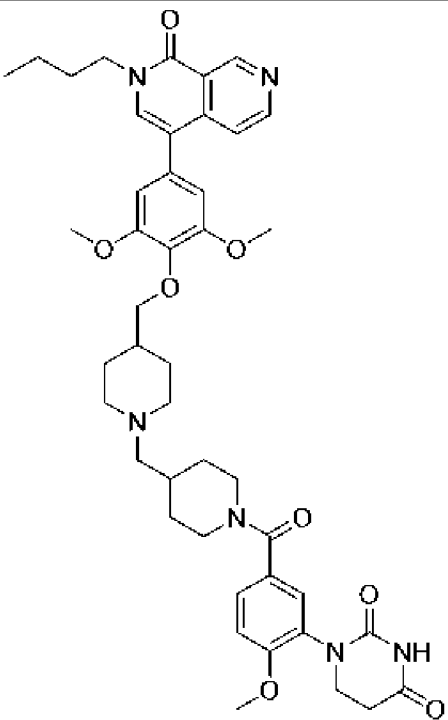
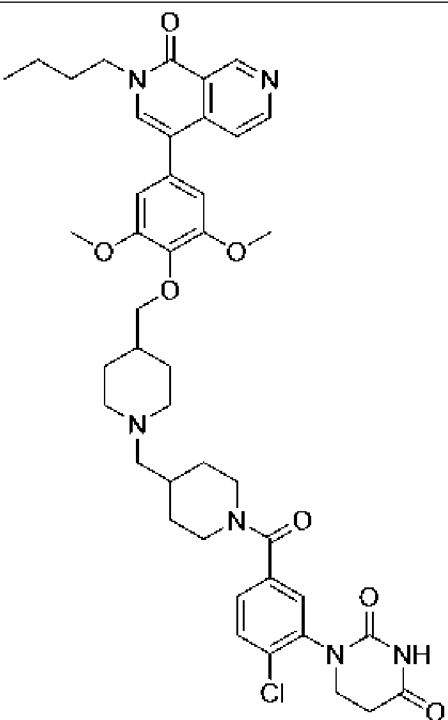
A33	
A34	
A35	
A36	
A37	

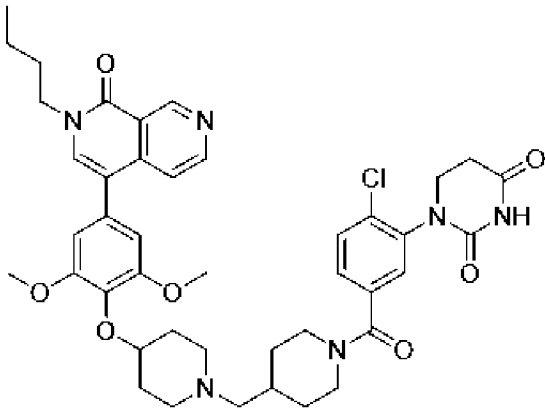
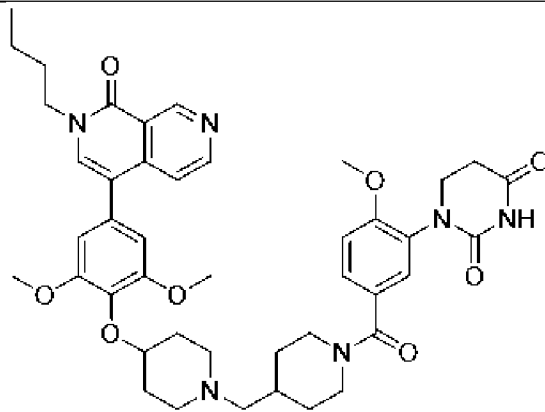
A38	
A39	
A40	
A41	 и
A42	

В одном варианте осуществления соединение вышеуказанной формулы или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

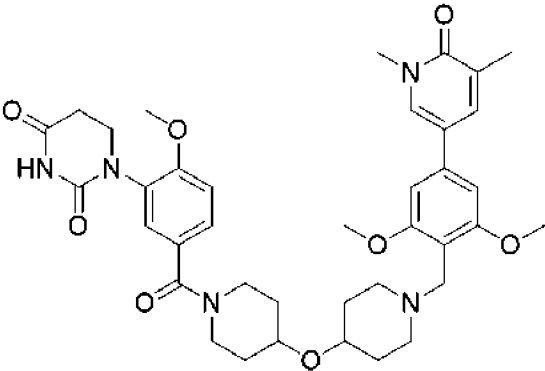
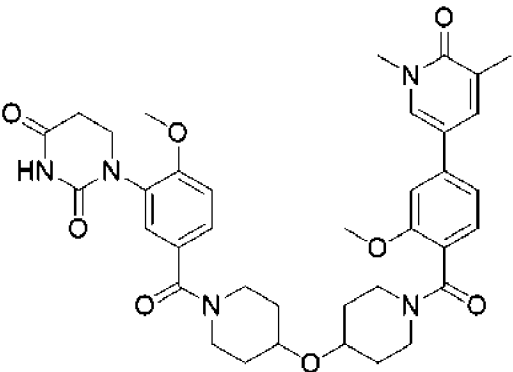
Номер соединения	Структура соединения

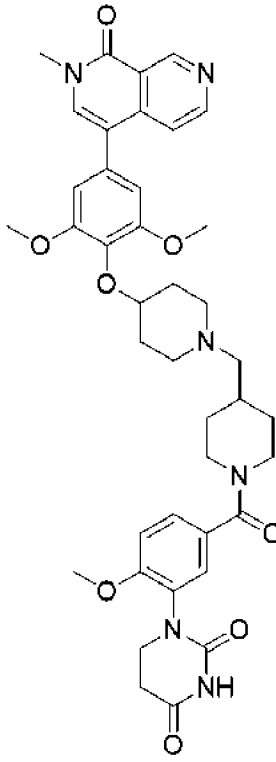
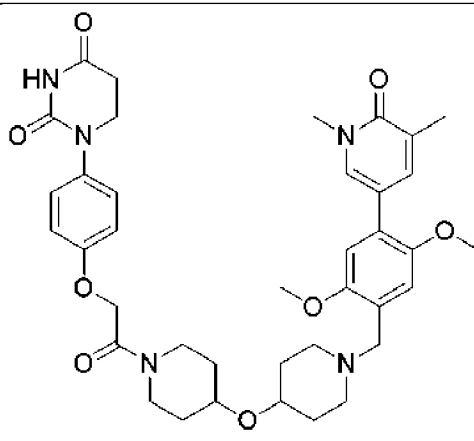
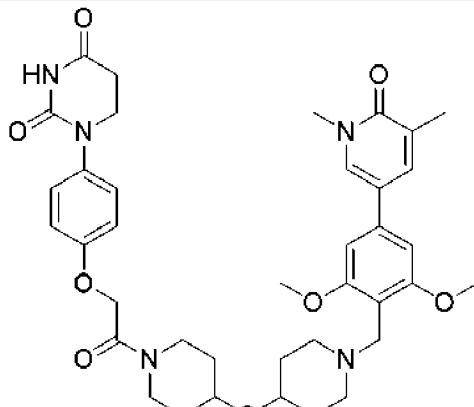
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	

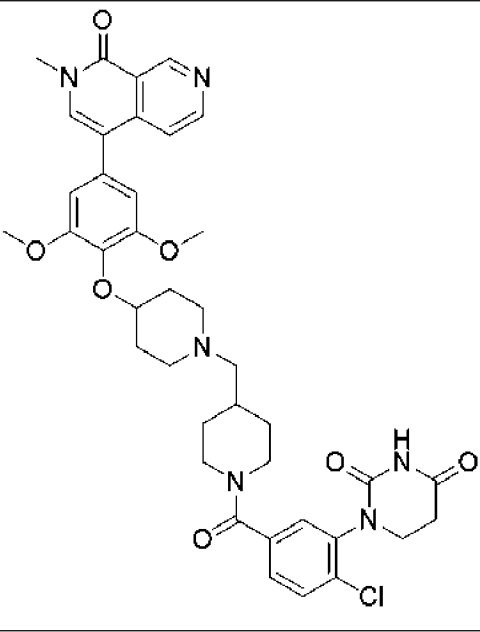
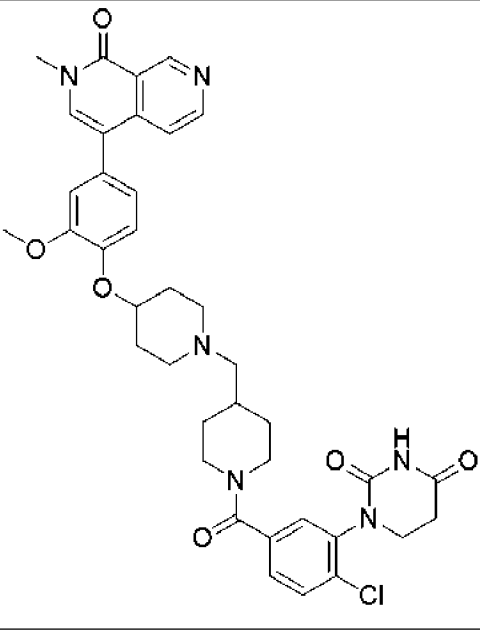
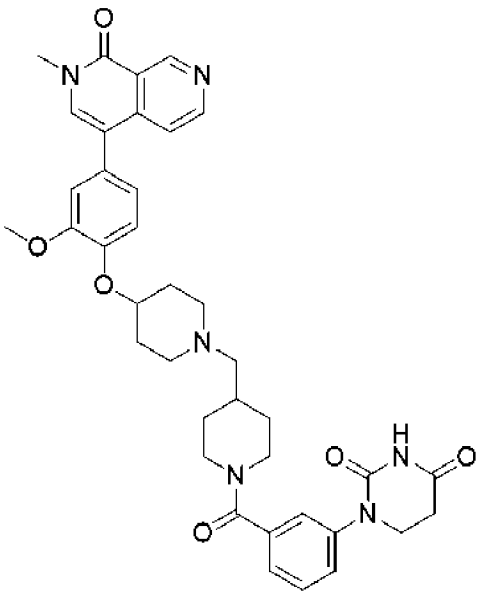
B6	 Chemical structure B6: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen atom and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is substituted with a 4-chlorophenyl group and a hydantoin moiety.
B7	 Chemical structure B7: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen atom and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 2-position. The 3,5-dimethoxyphenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a hydantoin moiety.
B8	 Chemical structure B8: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen atom and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 2-position. The 3,5-dimethoxyphenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is substituted with a 4-chlorophenyl group and a hydantoin moiety.

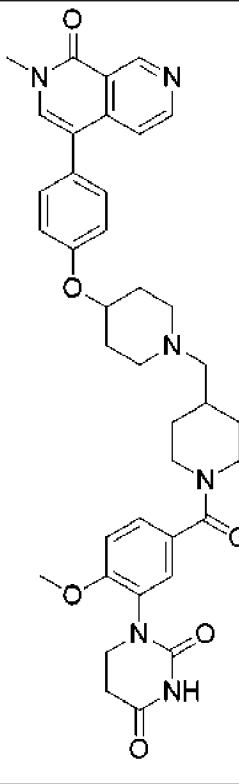
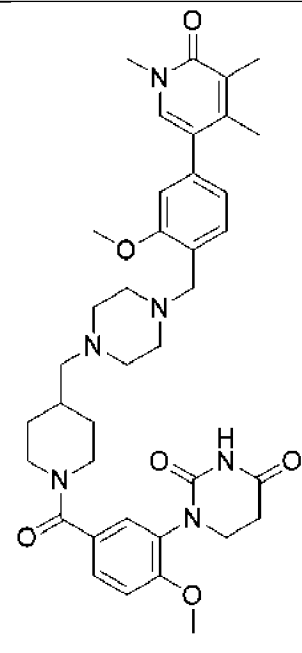
B9	 и
B10	 .

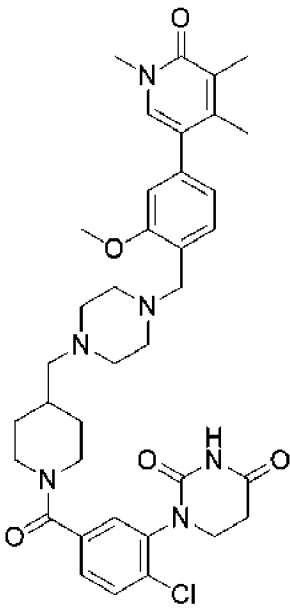
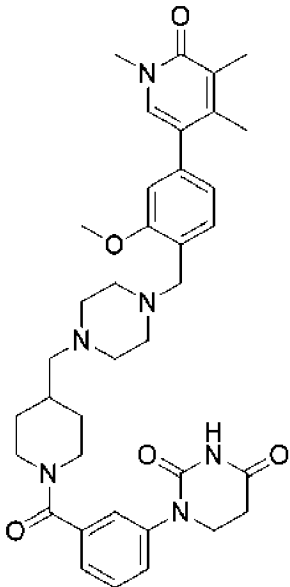
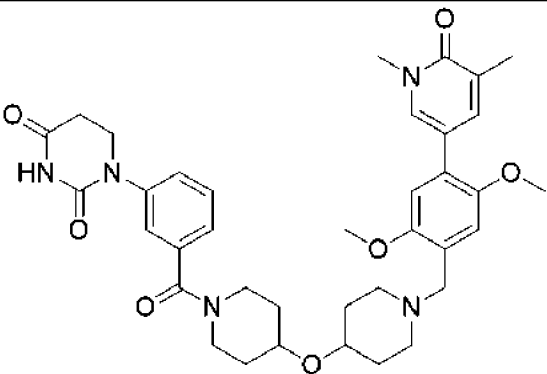
В одном варианте осуществления соединение вышеуказанной формулы или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

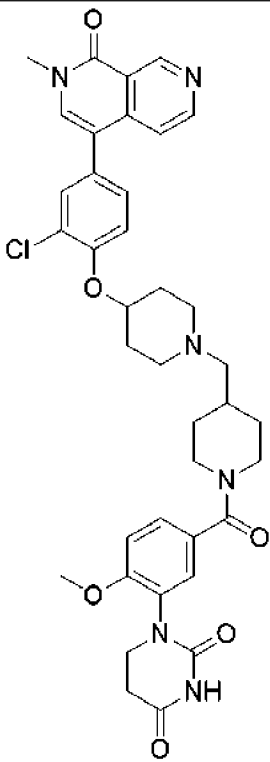
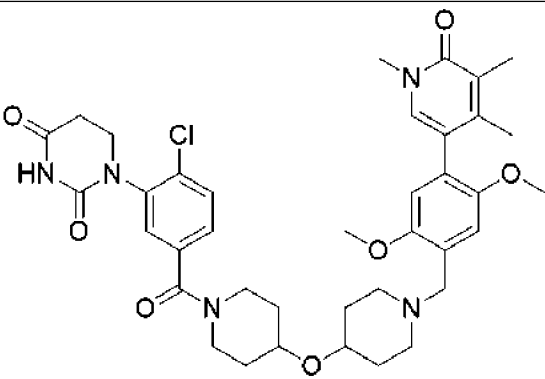
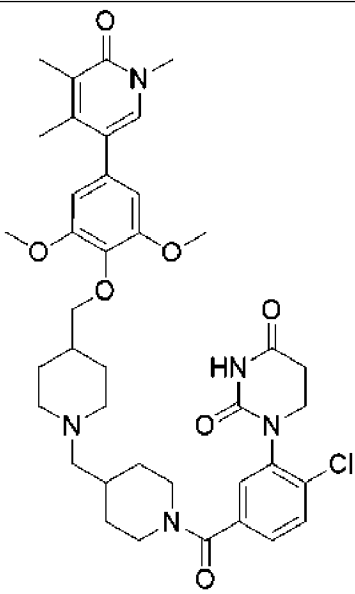
Номер соединения	Структура соединения
A1	
A2	

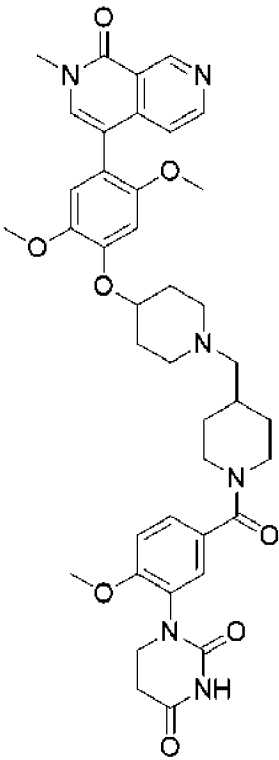
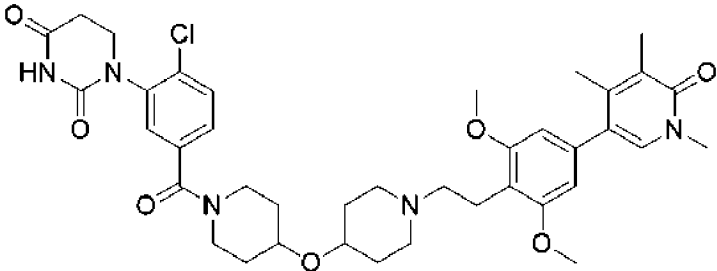
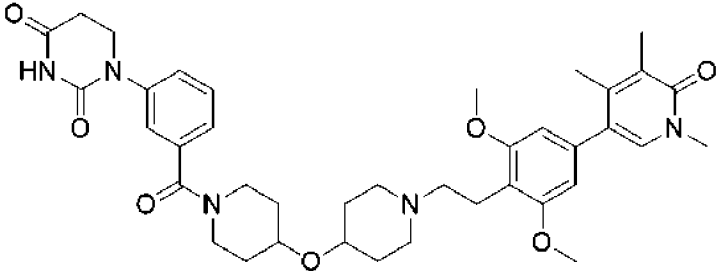
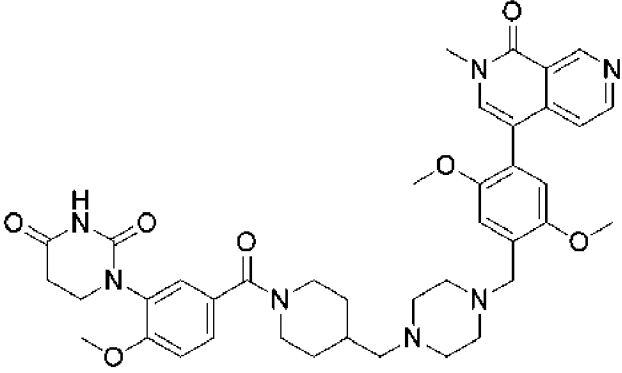
A6	 Chemical structure of compound A6: A 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylquinolin-4(1H)-one derivative. The quinolinone core is substituted with a methyl group at position 2 and a 4-methoxyphenyl group at position 6. The phenyl ring is further substituted with a methoxy group at the para position and a (2-methyl-2-oxo-1,4-dihydropyridin-5-yl)methyl group at the ortho position.
A7	 Chemical structure of compound A7: A symmetrical molecule consisting of two 2-methyl-2-oxo-1,4-dihydropyridin-5-ylmethyl groups linked by a central (2-methyl-2-oxo-1,4-dihydropyridin-5-yl)methyl group. The central group is further substituted with a methoxy group at the para position and a (2-methyl-2-oxo-1,4-dihydropyridin-5-yl)methyl group at the ortho position.
A8	 Chemical structure of compound A8: A symmetrical molecule consisting of two 2-methyl-2-oxo-1,4-dihydropyridin-5-ylmethyl groups linked by a central (2-methyl-2-oxo-1,4-dihydropyridin-5-yl)methyl group. The central group is further substituted with a methoxy group at the para position and a (2-methyl-2-oxo-1,4-dihydropyridin-5-yl)methyl group at the ortho position.

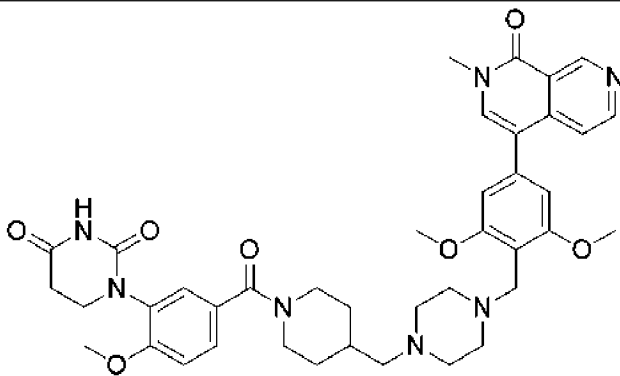
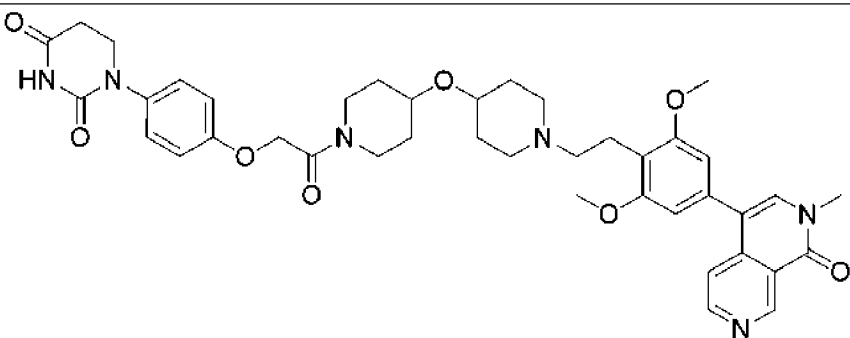
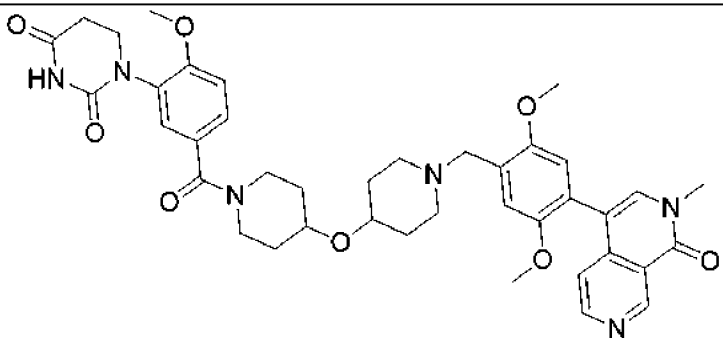
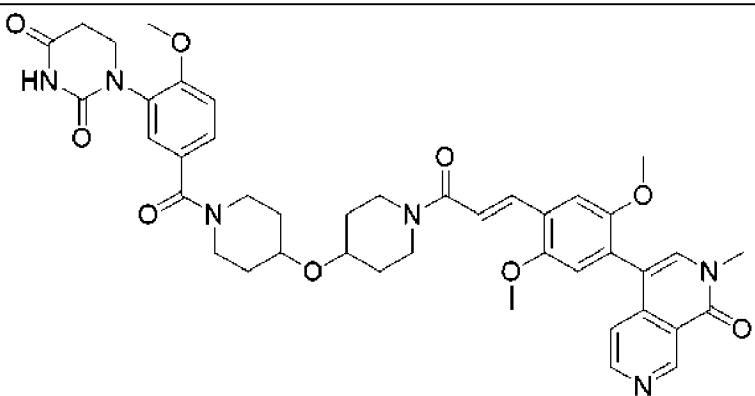
A9	 Chemical structure A9: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system connected via a methylene bridge to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is connected via a carbonyl group to a 2-chlorophenyl group. The 2-chlorophenyl group is also connected via a methylene bridge to a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system.
A10	 Chemical structure A10: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system connected via a methylene bridge to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is connected via a carbonyl group to a 2-chlorophenyl group. The 2-chlorophenyl group is also connected via a methylene bridge to a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system.
A11	 Chemical structure A11: A complex molecule featuring a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system connected via a methylene bridge to a 3,5-dimethoxyphenyl group. This phenyl group is further connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is connected via a carbonyl group to a 2-chlorophenyl group. The 2-chlorophenyl group is also connected via a methylene bridge to a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system.

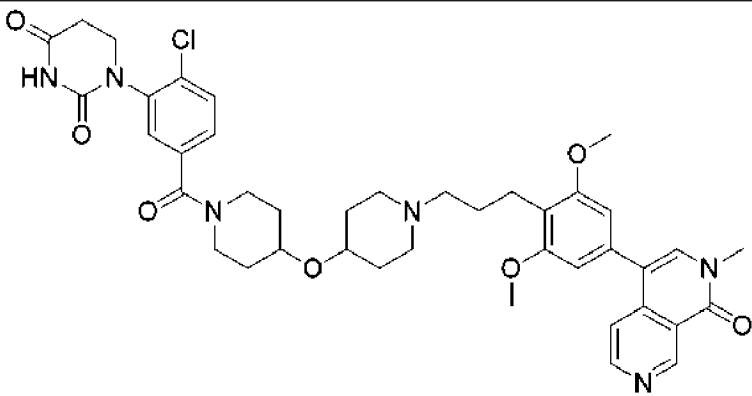
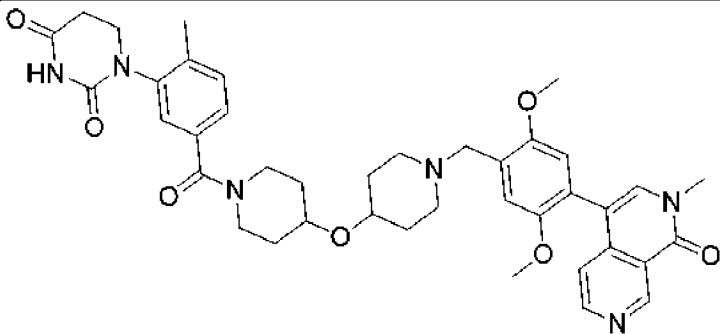
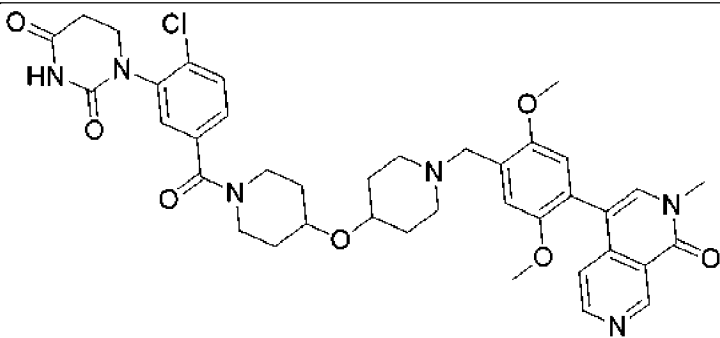
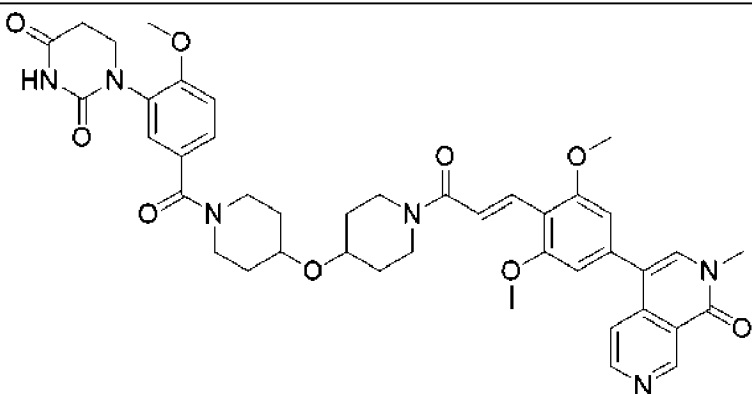
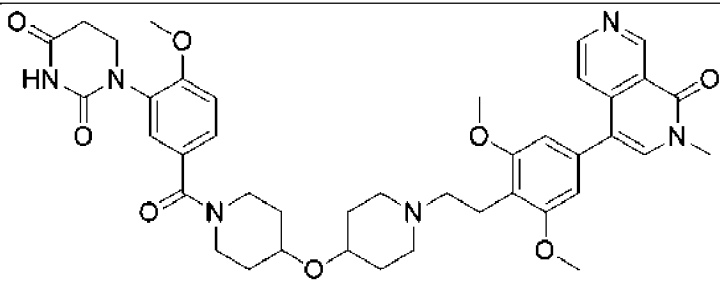
A12	 Chemical structure of compound A12: A quinoline ring system with a methyl group at position 1 and a carbonyl group at position 4. The quinoline is connected at position 6 to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is linked via an ether oxygen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is then connected to another piperidine ring. This second piperidine ring is linked via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is connected to a meta-substituted benzene ring. This benzene ring has a methoxy group at position 3 and is connected at position 1 to a six-membered cyclic urea (hydantoin) ring.
A13	 Chemical structure of compound A13: A quinoline ring system with methyl groups at positions 1 and 2, and a carbonyl group at position 4. The quinoline is connected at position 6 to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is linked via an ether oxygen to a meta-substituted benzene ring. This second benzene ring is connected at position 1 to a methylene group, which is then connected to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is then connected to a piperidine ring. This piperidine ring is linked via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring has a methoxy group at position 3 and is connected at position 1 to a six-membered cyclic urea (hydantoin) ring.

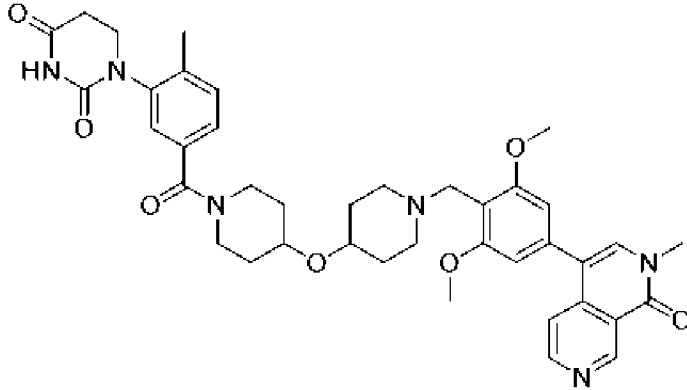
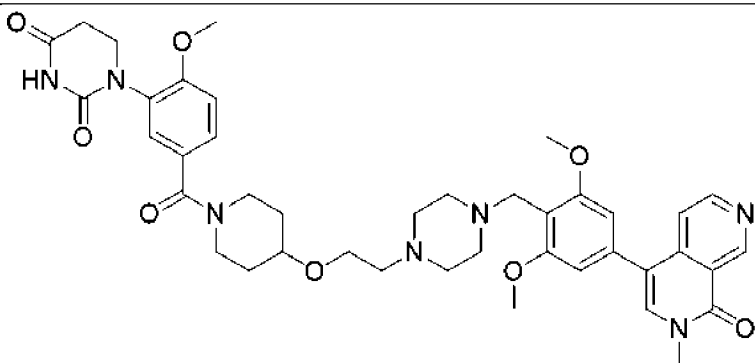
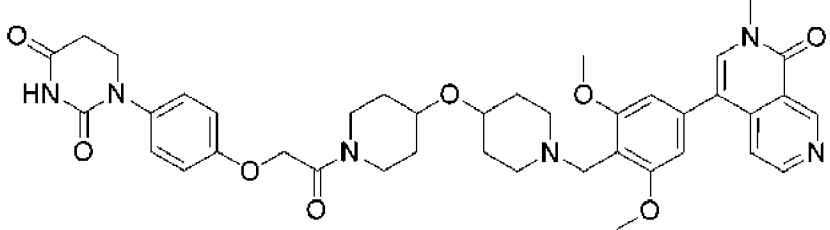
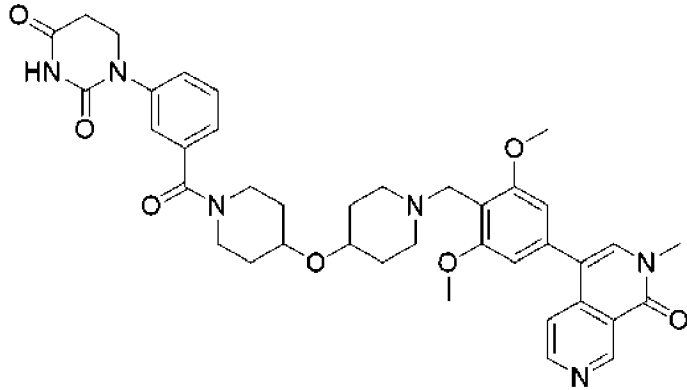
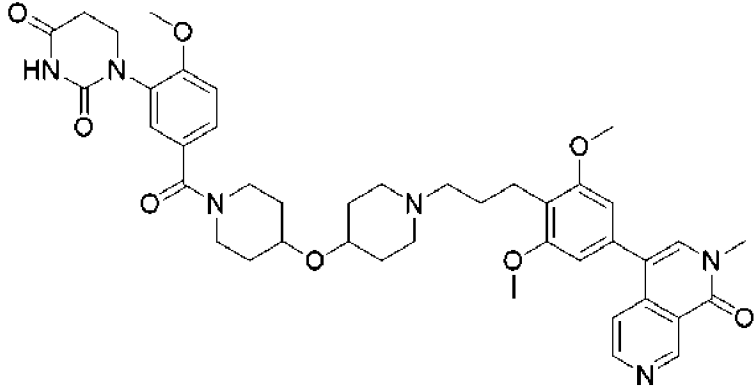
A14	 Chemical structure A14: A complex molecule featuring a 4-chlorophenyl ring substituted with a piperidine-4-carbonyl group and a 1-(2-methoxy-4-(2-methyl-4-oxo-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)phenyl)methylpiperazine group.
A15	 Chemical structure A15: A complex molecule featuring a phenyl ring substituted with a piperidine-4-carbonyl group and a 1-(2-methoxy-4-(2-methyl-4-oxo-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)phenyl)methylpiperazine group.
A16	 Chemical structure A16: A complex molecule featuring a 1,3,5-trimethoxyphenyl ring substituted with a 1-(2-methyl-4-oxo-2,3-dihydro-1H-pyridin-5-yl)methyl group and a 1-(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)phenyl)methyl group.

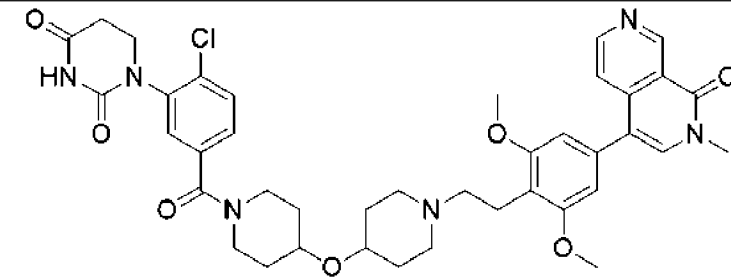
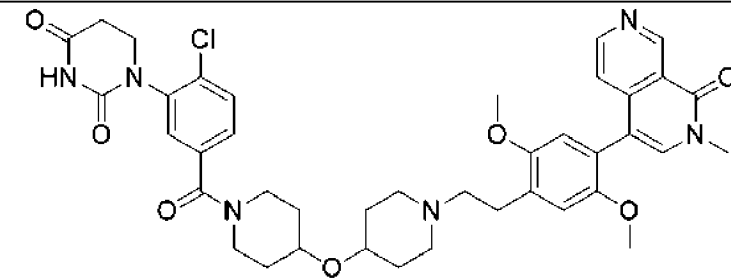
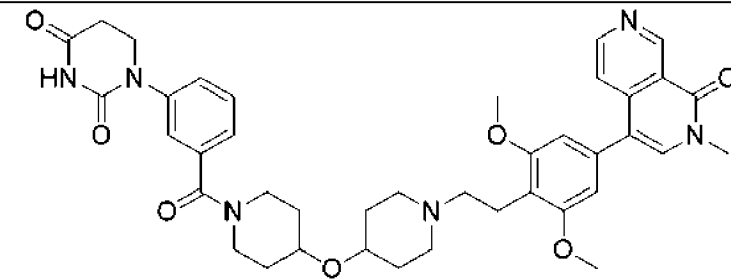
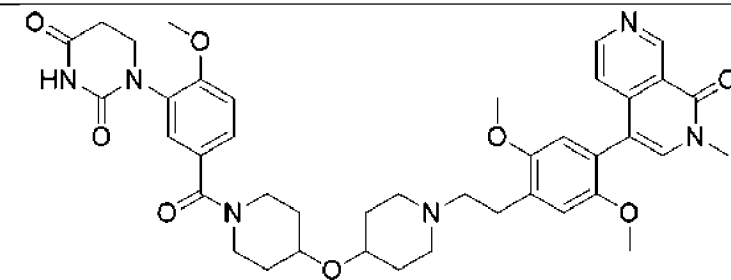
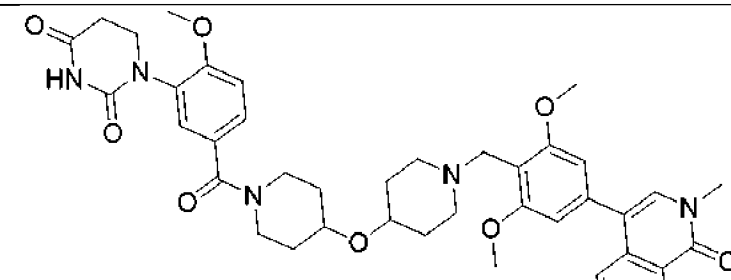
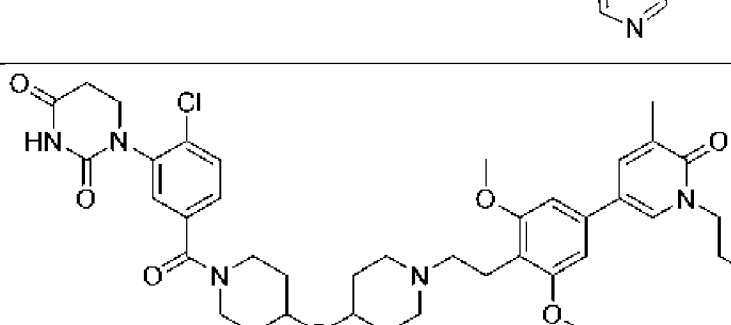
A17	 <chem>Cc1nc(=O)c2ccncc2c1-c1ccc(Cl)c(Oc1ccncc1)C1CCN(C1)CC2CCN(C2)C(=O)c1ccc(OC)c(N1CCNC(=O)CC1=O)c1</chem>
A18	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C)c(C)c2n1-c1ccc(OC)c(CN1CCN(C1)COc1ccncc1)C1CCN(C1)C(=O)c1ccc(Cl)c(N1CCNC(=O)CC1=O)c1</chem>
A19	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C)c(C)c2n1-c1ccc(OC)c(OC)c1COc1ccncc1C1CCN(C1)CC2CCN(C2)C(=O)c1ccc(Cl)c(N1CCNC(=O)CC1=O)c1</chem>

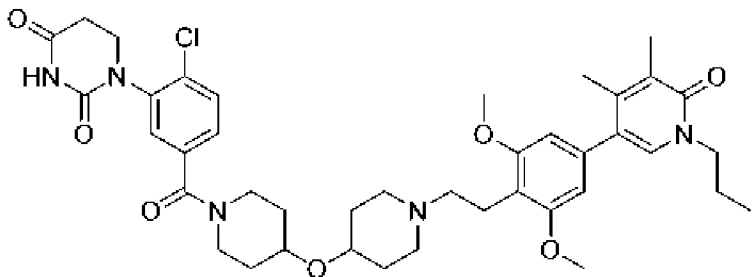
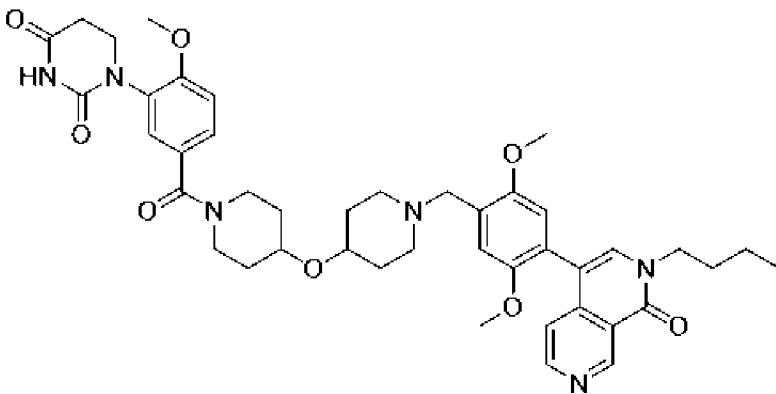
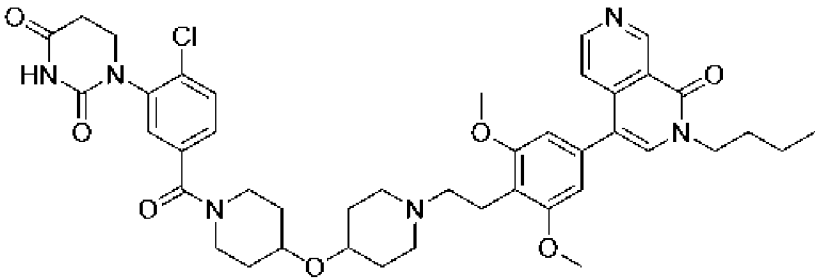
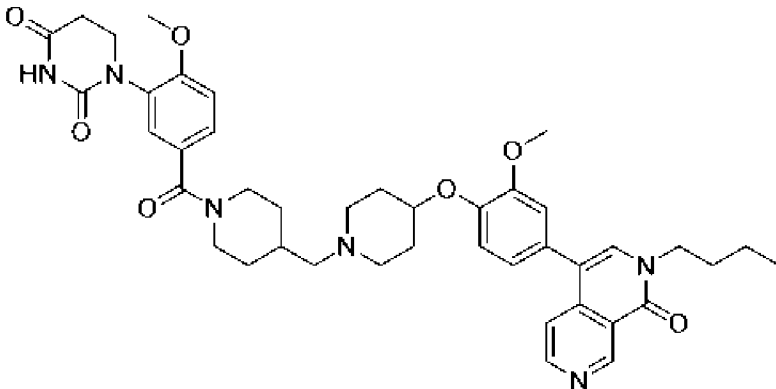
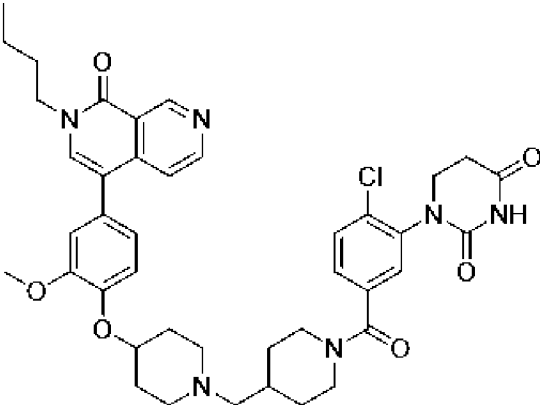
A20	
A21	
A22	
A23	

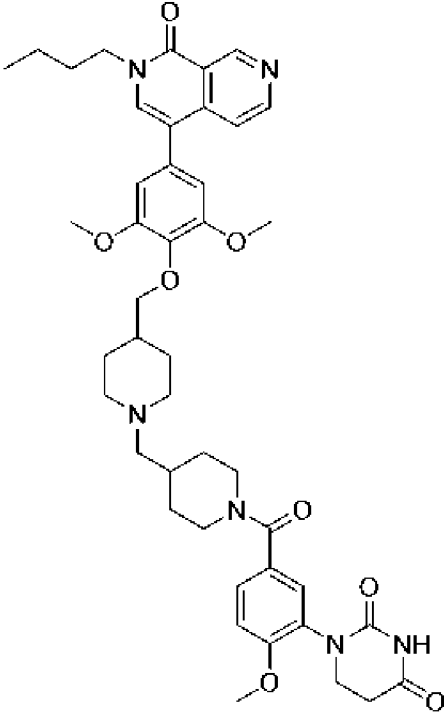
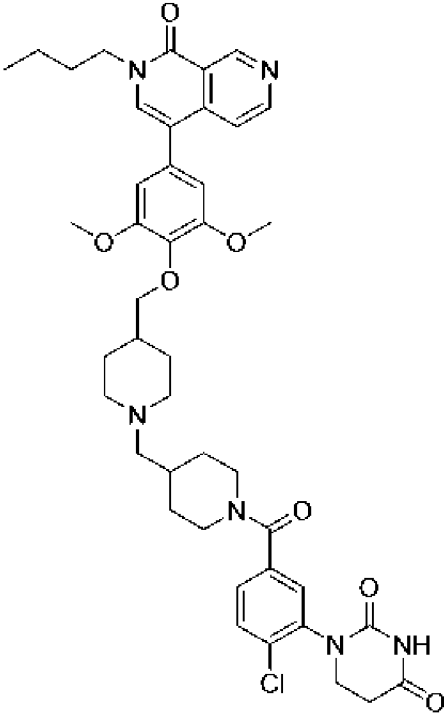
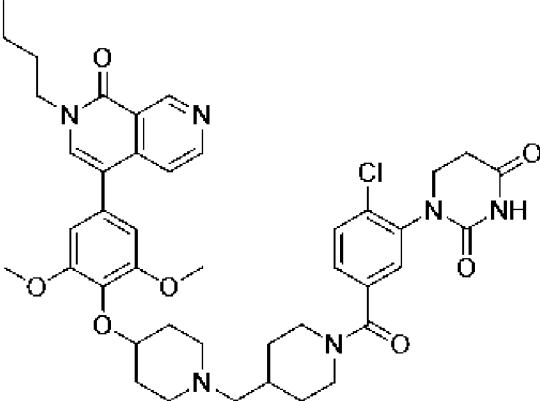
A24	
A25	
A26	
A27	

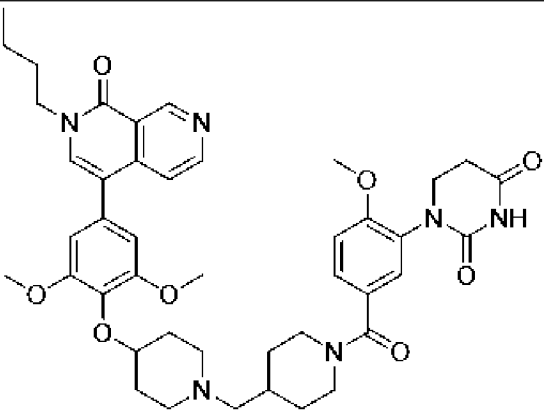
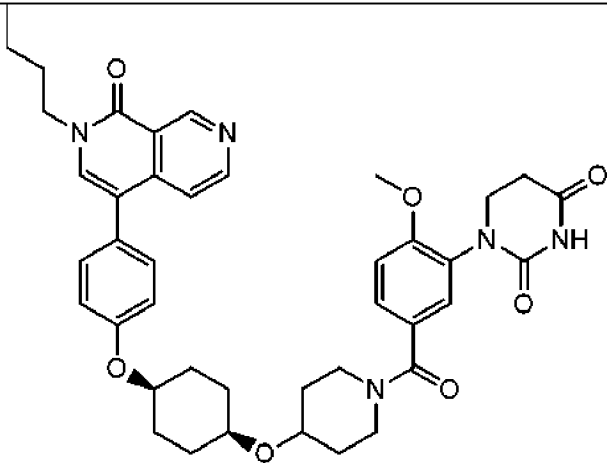
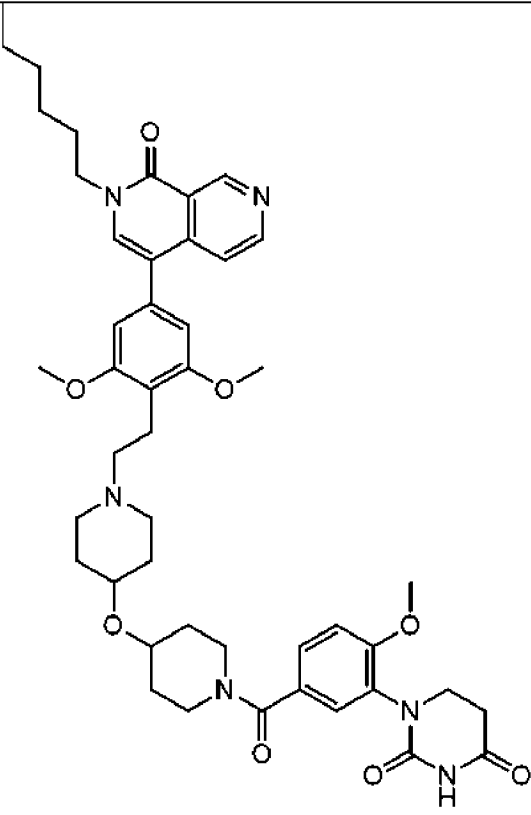
A28	
A29	
A30	
A31	
A32	

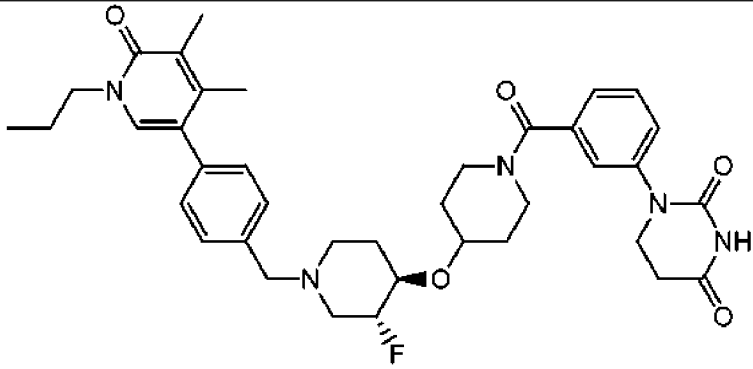
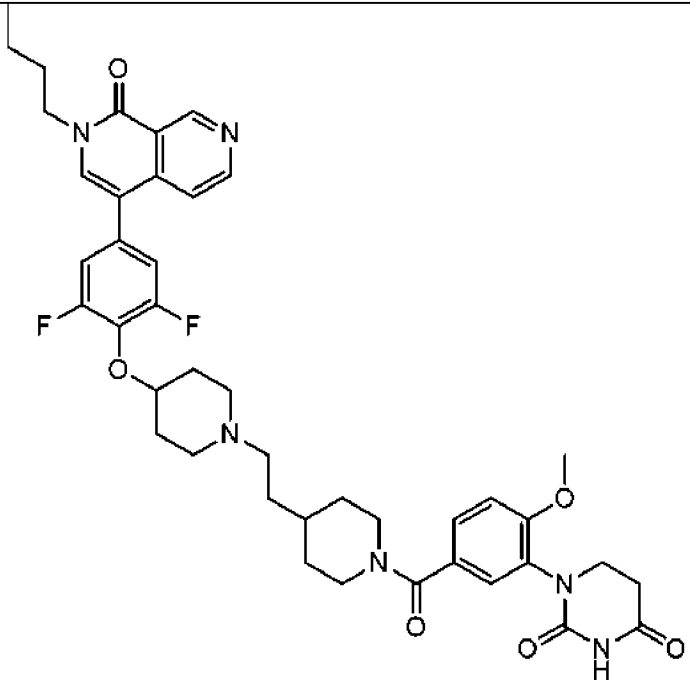
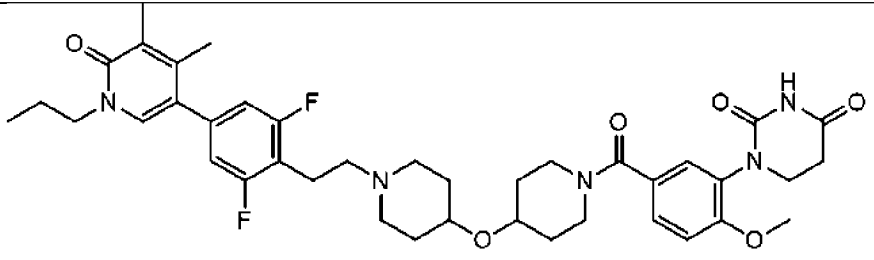
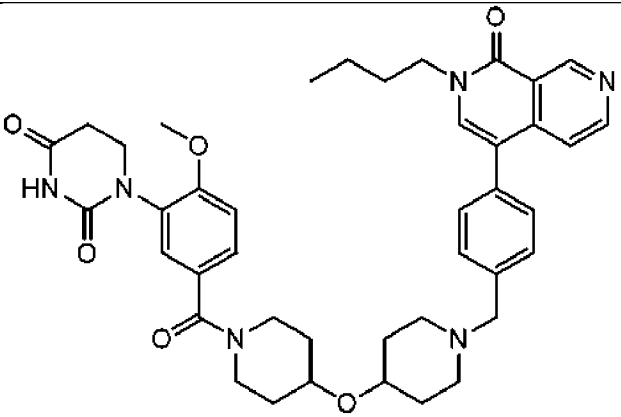
A33	
A34	
A35	
A36	
A37	

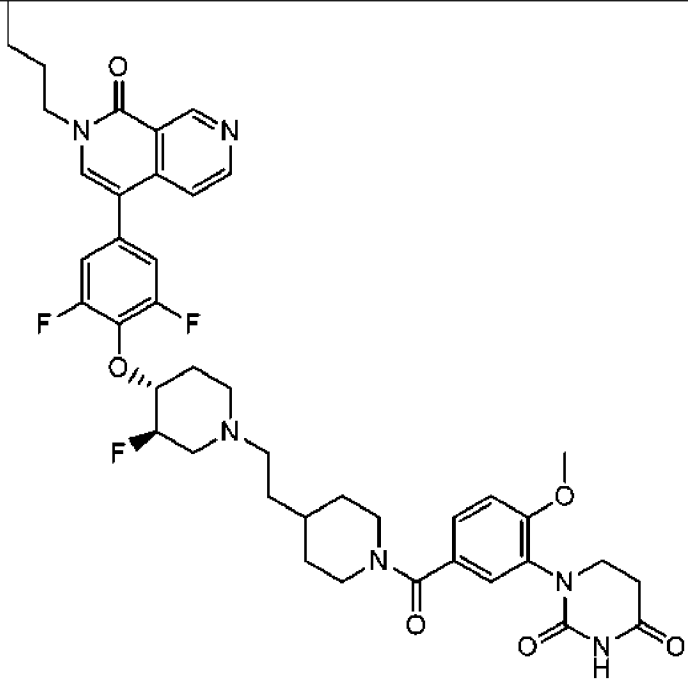
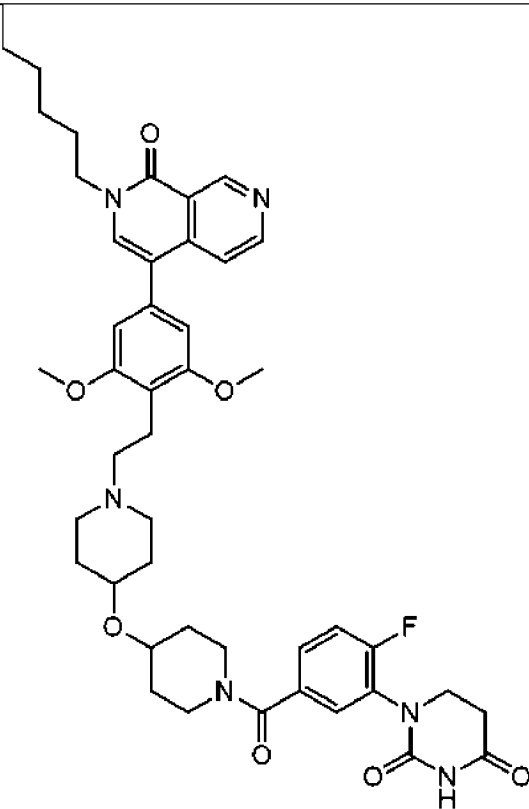
A38	
A39	
A40	
A41	
A42	
B1	

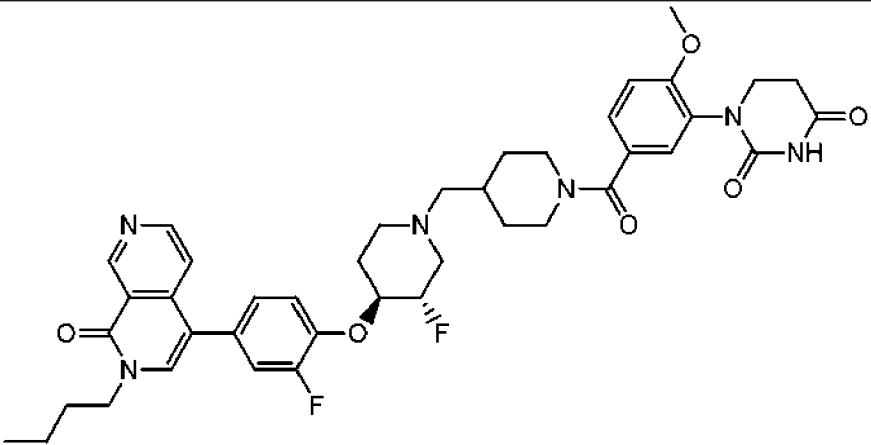
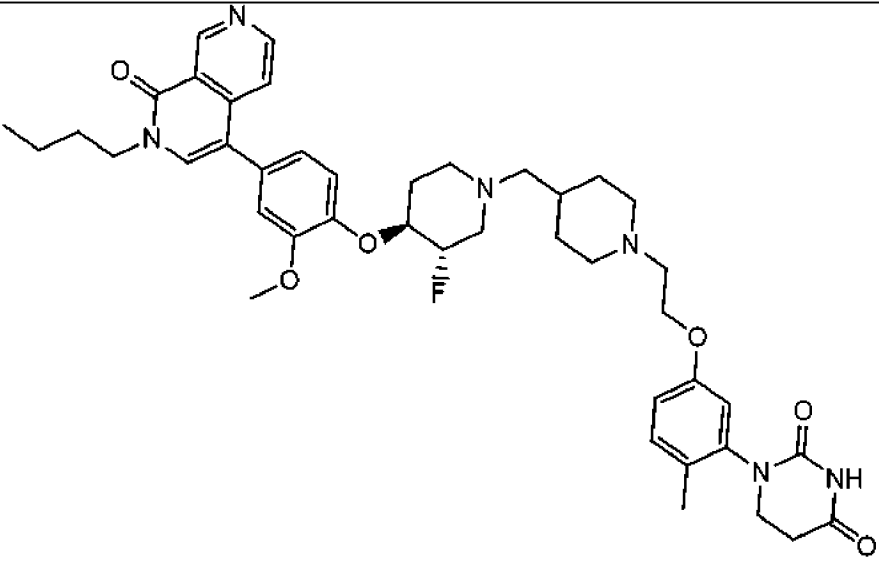
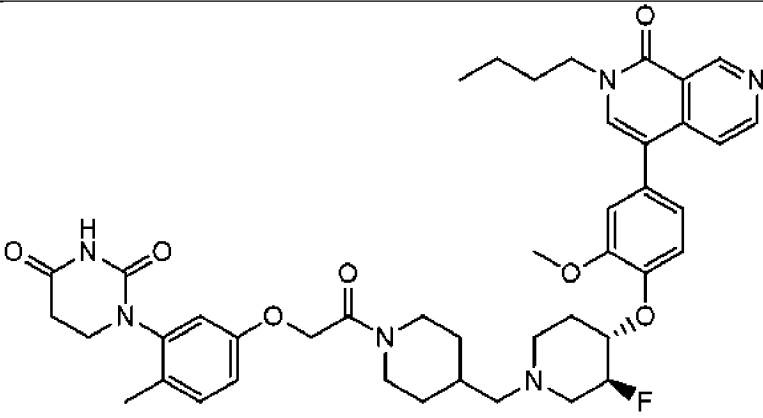
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	

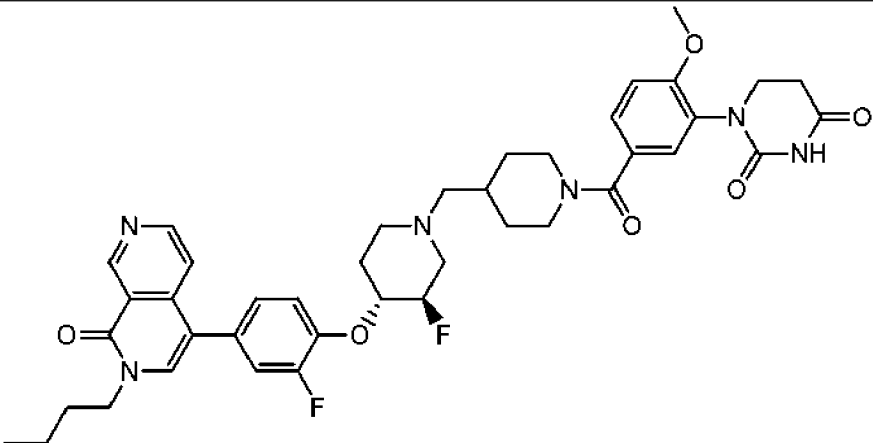
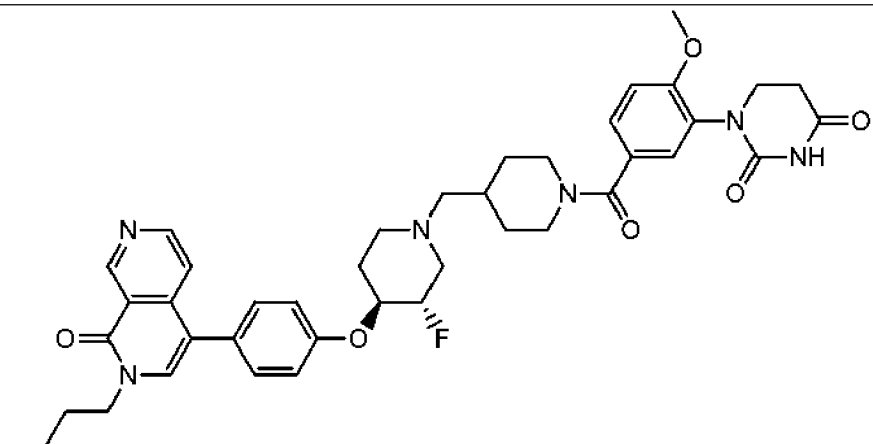
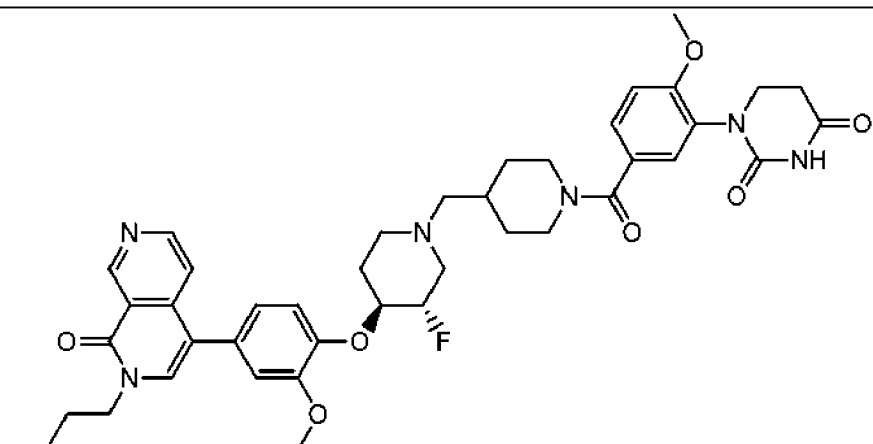
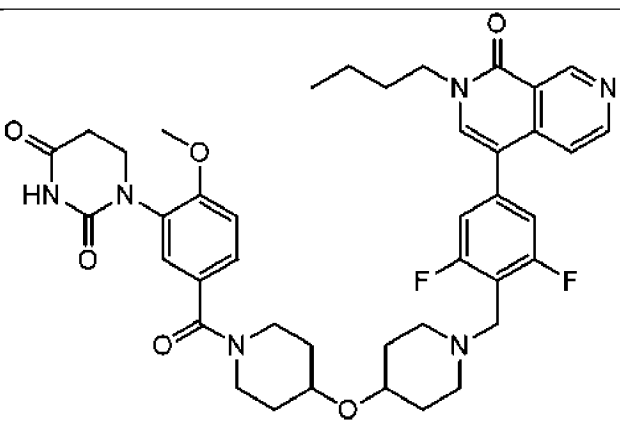
B7	 Chemical structure B7: A complex molecule featuring a 4-ethyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6(1H)-one core. This core is linked via a methylene group to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. The phenyl ring is further connected through an ether linkage to a piperidine ring. This piperidine ring is linked via its nitrogen to a methylene group, which is connected to another piperidine ring. The second piperidine ring is linked via its nitrogen to a carbonyl group, which is connected to a 4-methoxyphenyl ring. Finally, this phenyl ring is linked via a methylene group to a 1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ring.
B8	 Chemical structure B8: A complex molecule featuring a 4-ethyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6(1H)-one core. This core is linked via a methylene group to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. The phenyl ring is further connected through an ether linkage to a piperidine ring. This piperidine ring is linked via its nitrogen to a methylene group, which is connected to another piperidine ring. The second piperidine ring is linked via its nitrogen to a carbonyl group, which is connected to a 4-chlorophenyl ring. Finally, this phenyl ring is linked via a methylene group to a 1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ring.
B9	 Chemical structure B9: A complex molecule featuring a 4-ethyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6(1H)-one core. This core is linked via a methylene group to a 3,5-dimethoxyphenyl ring. The phenyl ring is further connected through an ether linkage to a piperidine ring. This piperidine ring is linked via its nitrogen to a methylene group, which is connected to another piperidine ring. The second piperidine ring is linked via its nitrogen to a carbonyl group, which is connected to a 4-chlorophenyl ring. Finally, this phenyl ring is linked via a methylene group to a 1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ring.

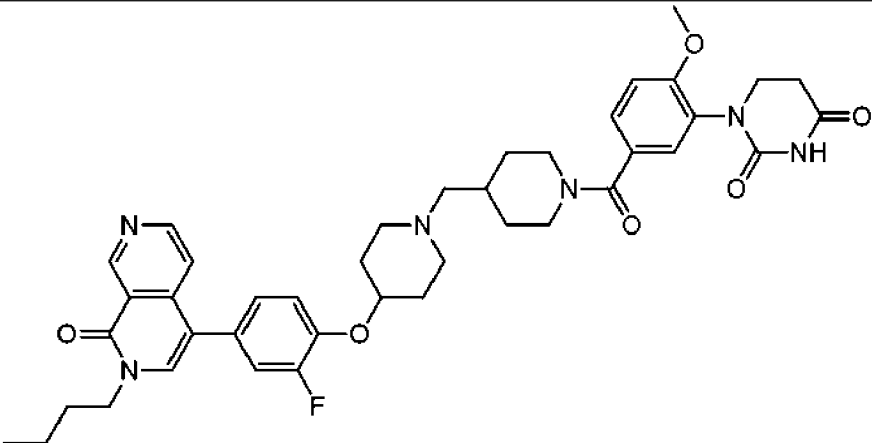
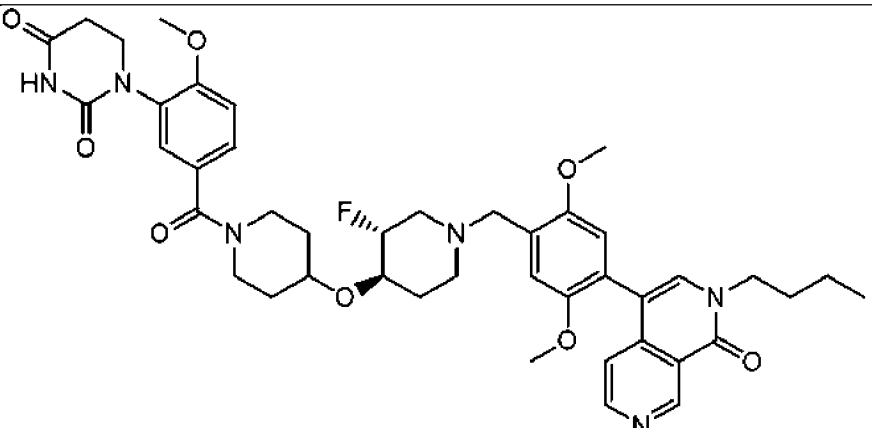
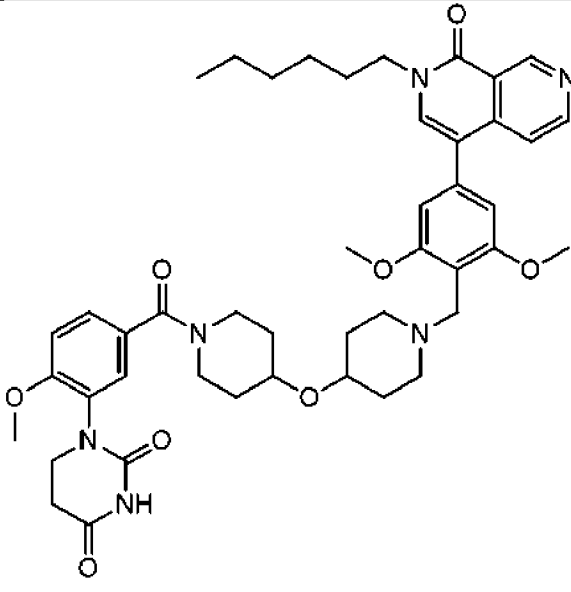
B10	 Chemical structure B10: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 3,4,5-trimethoxyphenyl group at the 2-position. This phenyl group is connected via an ether linkage to a piperidine ring, which is further connected to another piperidine ring. The second piperidine ring is linked to a 4-methoxyphenyl group, which is in turn connected to a hydantoin moiety (a five-membered ring with two carbonyl groups and a nitrogen atom).
E3	 Chemical structure E3: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 4-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,3-dihydroimidazolidin-1-yl)phenyl group at the 2-position. The 4-methoxyphenyl group is connected via an ether linkage to a piperidine ring, which is further connected to another piperidine ring. The second piperidine ring is linked to a 4-methoxyphenyl group, which is in turn connected to a hydantoin moiety (a five-membered ring with two carbonyl groups and a nitrogen atom).
E4	 Chemical structure E4: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 3,4,5-trimethoxyphenyl group at the 2-position. This phenyl group is connected via an ether linkage to a piperidine ring, which is further connected to another piperidine ring. The second piperidine ring is linked to a 4-methoxyphenyl group, which is in turn connected to a hydantoin moiety (a five-membered ring with two carbonyl groups and a nitrogen atom).

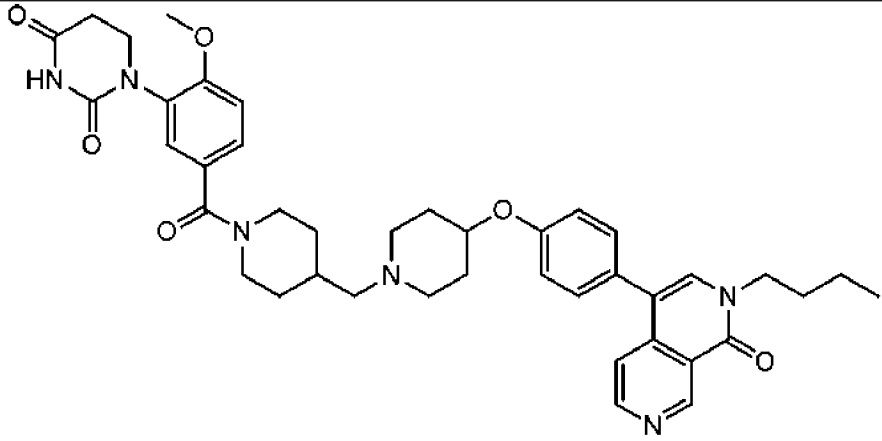
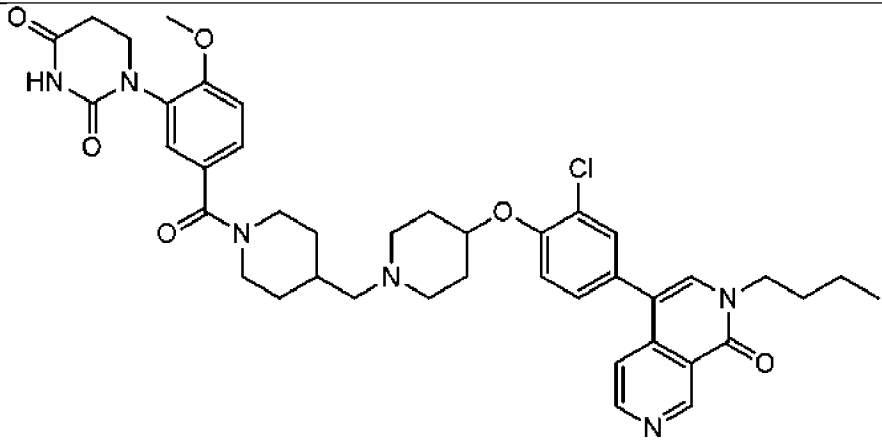
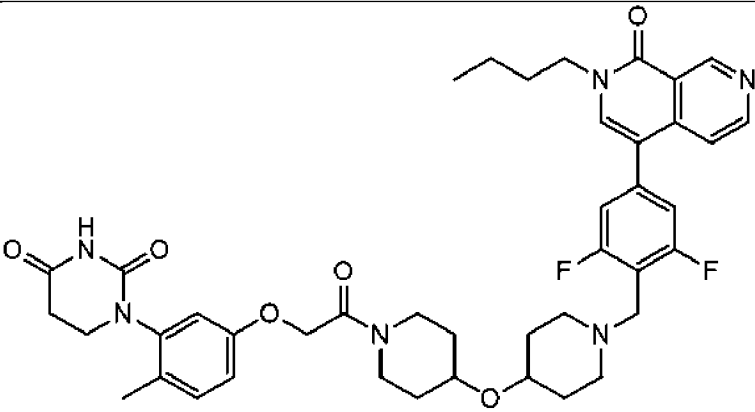
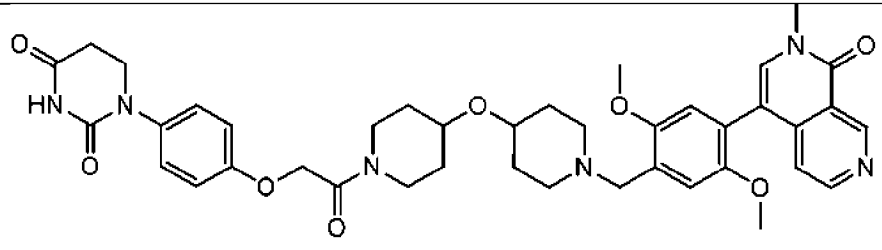
E5	 Chemical structure of compound E5: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety linked via a piperidine ring to a 2-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety.
E6	 Chemical structure of compound E6: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety linked via a piperidine ring to a 2-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety.
E12	 Chemical structure of compound E12: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety linked via a piperidine ring to a 2-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety.
E13	 Chemical structure of compound E13: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety linked via a piperidine ring to a 2-((4-((2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzoyl)oxy)methyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety.

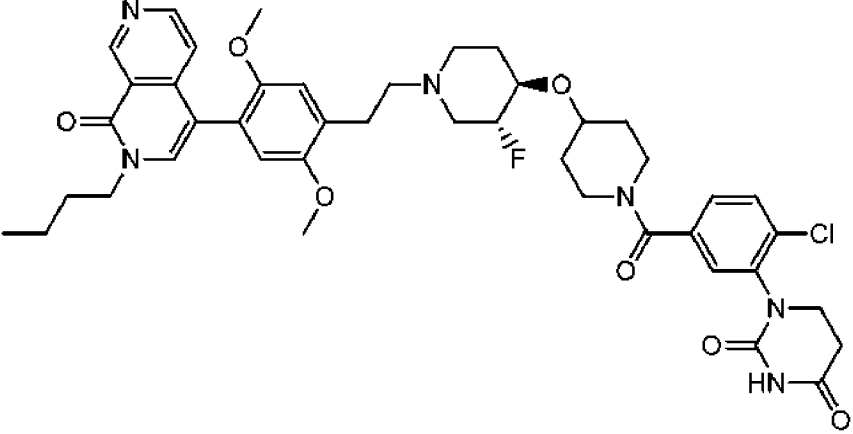
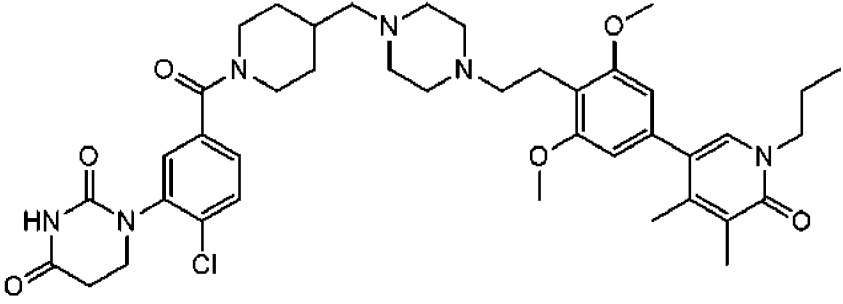
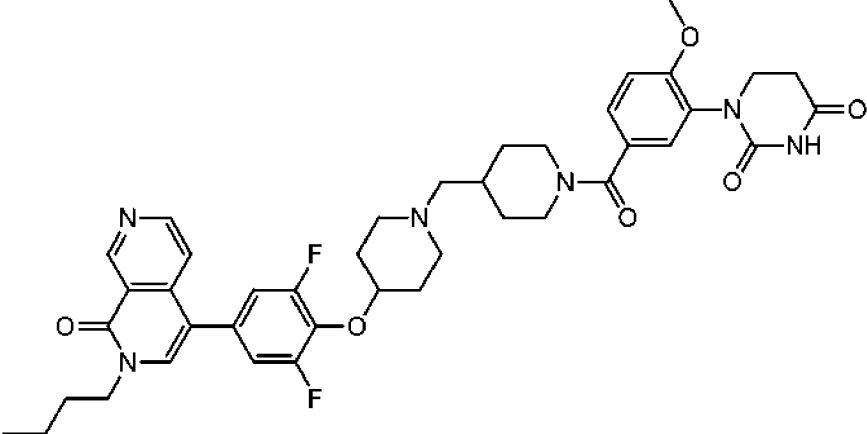
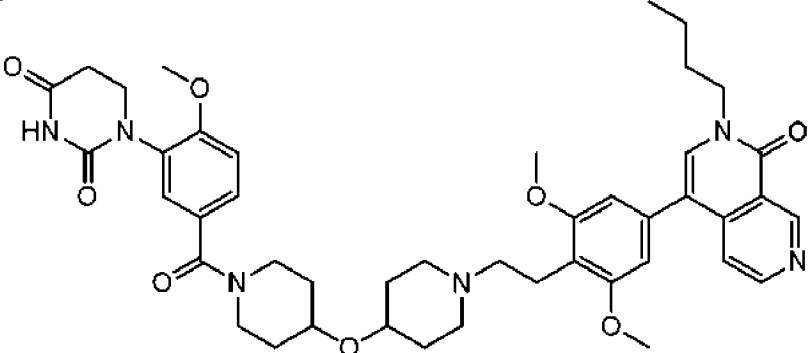
E14	 Chemical structure of compound E14: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 2,6-difluoro-4-(2-fluoro-2-methylpiperidin-1-yl)phenoxy group at the 6-position. The piperidine ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group via a carbonyl linkage, which is also connected to a 2,6-difluoro-4-(2-fluoro-2-methylpiperidin-1-yl)phenoxy group.
E15	 Chemical structure of compound E15: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 2,6-dimethoxy-4-(2-methoxy-2-methylpiperidin-1-yl)phenoxy group at the 6-position. The piperidine ring is further substituted with a 4-fluorophenyl group via a carbonyl linkage, which is also connected to a 2,6-difluoro-4-(2-fluoro-2-methylpiperidin-1-yl)phenoxy group.

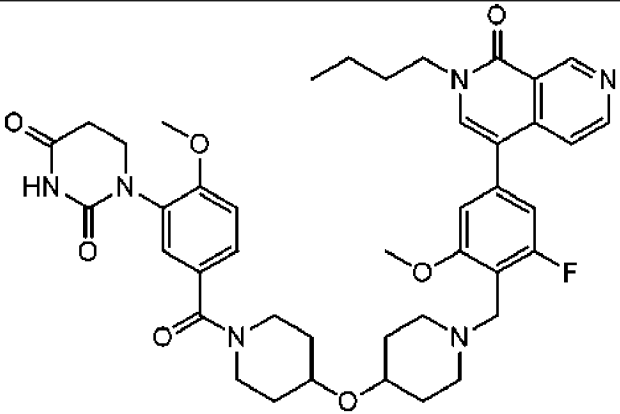
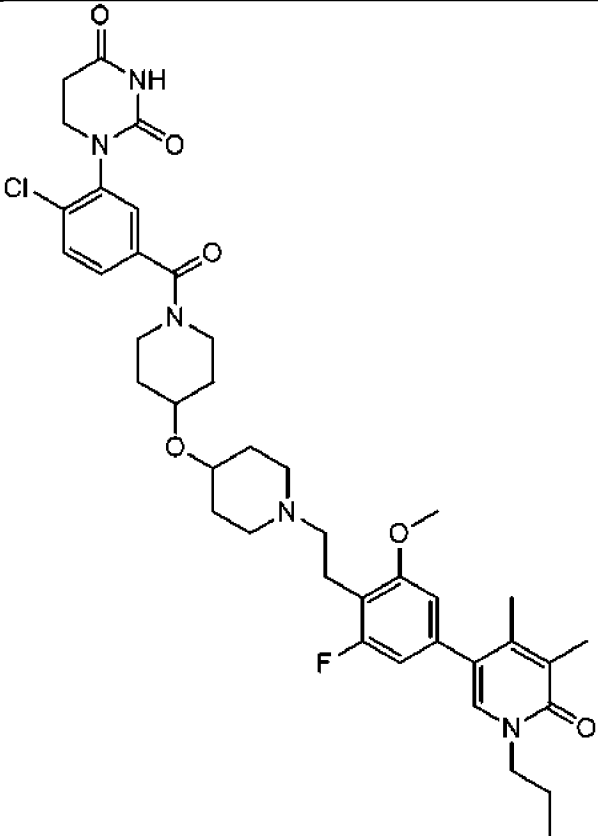
E16	 Chemical structure of E16: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-fluorophenyl group at the 4-position. The 4-fluorophenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene group to another piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl group.
E22	 Chemical structure of E22: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-methoxyphenyl group at the 4-position. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene group to another piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl group.
E25	 Chemical structure of E25: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-methoxyphenyl group at the 4-position. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene group to another piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl group.

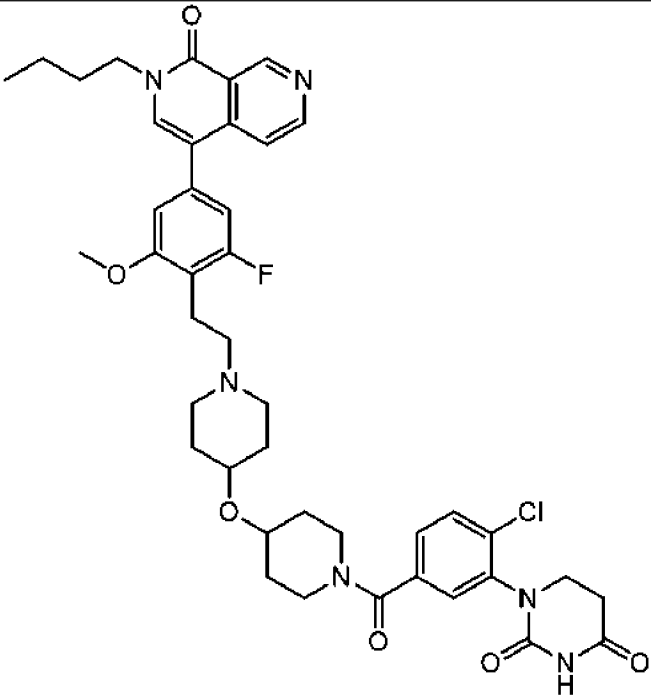
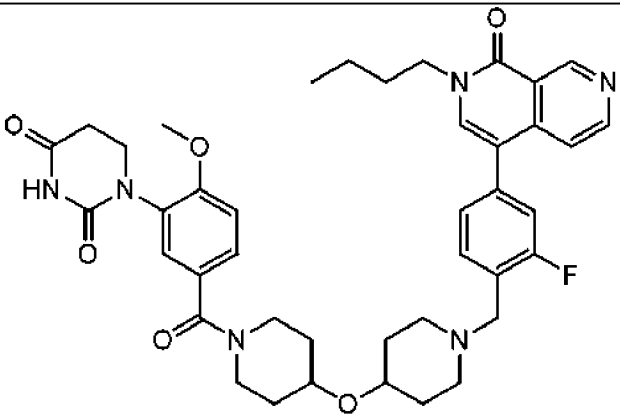
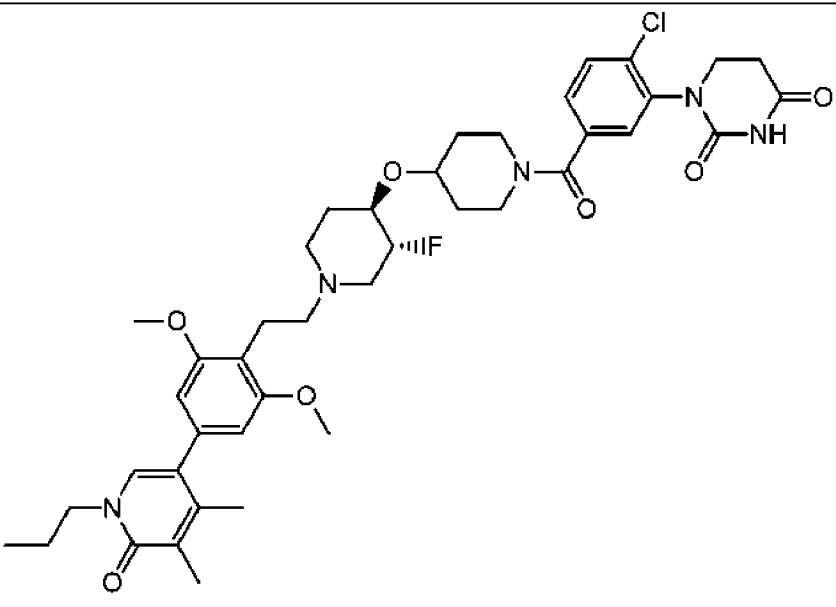
E29	 Chemical structure of E29: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at position 2, a carbonyl group at position 4, and a 4-fluorophenyl group at position 6. The 4-fluorophenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via its nitrogen atom to a 4-methoxyphenyl group, which is connected to a 2,6-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl group.
E31	 Chemical structure of E31: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at position 2, a carbonyl group at position 4, and a 4-fluorophenyl group at position 6. The 4-fluorophenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via its nitrogen atom to a 4-methoxyphenyl group, which is connected to a 2,6-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl group.
E32	 Chemical structure of E32: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at position 2, a carbonyl group at position 4, and a 4-methoxyphenyl group at position 6. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via its nitrogen atom to a 4-methoxyphenyl group, which is connected to a 2,6-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl group.
E33	 Chemical structure of E33: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at position 2, a carbonyl group at position 4, and a 2,4-difluorophenyl group at position 6. The 2,4-difluorophenyl group is linked via a methylene group to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via its nitrogen atom to a 4-methoxyphenyl group, which is connected to a 2,6-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl group.

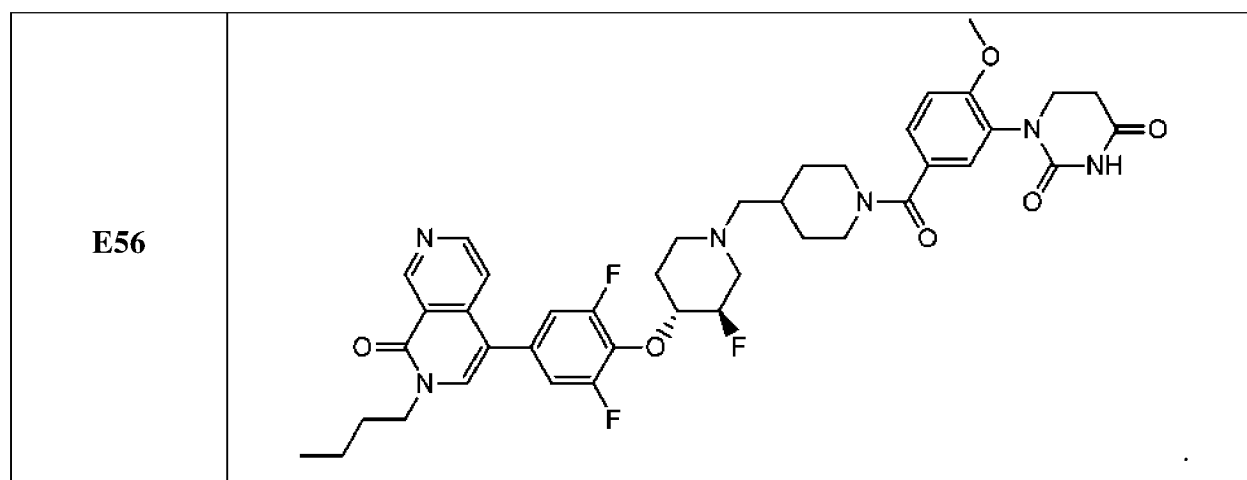
E34	 Chemical structure of E34: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-fluorophenyl group at the 4-position. The 4-fluorophenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via another ether bridge to a second piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.
E36	 Chemical structure of E36: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-methoxyphenyl group at the 4-position. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via another ether bridge to a second piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.
E40	 Chemical structure of E40: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-methoxyphenyl group at the 4-position. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via another ether bridge to a second piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.

E42	 Chemical structure of E42: A complex molecule featuring a 1,3,5-trimethoxybenzene ring substituted with a hydantoin group and a piperidine-4-carboxylate group. The piperidine ring is linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is further linked via an ether bridge to a 4-ethoxyphenyl group. This phenyl group is substituted with a 1-ethyl-2-quinolin-2-ylpyridin-4-ylmethyl group.
E43	 Chemical structure of E43: Similar to E42, but the 4-ethoxyphenyl group is replaced by a 4-chlorophenyl group.
E45	 Chemical structure of E45: A complex molecule featuring a 1,3,5-trimethoxybenzene ring substituted with a hydantoin group and a piperidine-4-carboxylate group. The piperidine ring is linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is further linked via an ether bridge to a 4-ethoxyphenyl group. This phenyl group is substituted with a 1-ethyl-2-quinolin-2-ylpyridin-4-ylmethyl group.
E46	 Chemical structure of E46: A complex molecule featuring a 1,3,5-trimethoxybenzene ring substituted with a hydantoin group and a piperidine-4-carboxylate group. The piperidine ring is linked via a methylene bridge to another piperidine ring, which is further linked via an ether bridge to a 4-ethoxyphenyl group. This phenyl group is substituted with a 1-ethyl-2-quinolin-2-ylpyridin-4-ylmethyl group.

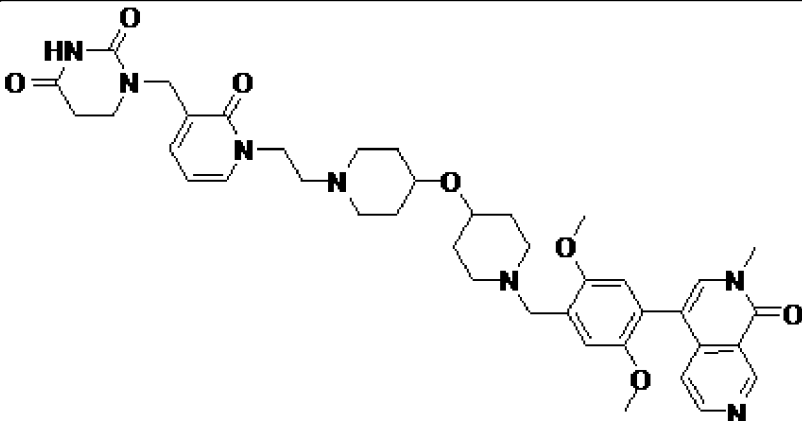
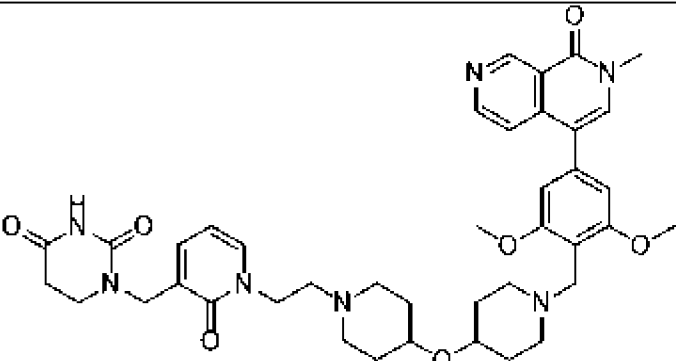
E47	 Chemical structure of E47: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group at the 3-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a 2-fluoro-2-methylpiperidine ring. This piperidine ring is connected via an ether linkage to another 2-methylpiperidine ring, which is in turn connected to a 4-chlorophenyl group. The 4-chlorophenyl group is substituted with a 2-oxo-2-(propylamino)ethyl group.
E48	 Chemical structure of E48: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group at the 3-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a 2-methylpiperidine ring. This piperidine ring is connected via an ether linkage to another 2-methylpiperidine ring, which is in turn connected to a 4-chlorophenyl group. The 4-chlorophenyl group is substituted with a 2-oxo-2-(propylamino)ethyl group.
E49	 Chemical structure of E49: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group at the 3-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a 2-methylpiperidine ring. This piperidine ring is connected via an ether linkage to another 2-methylpiperidine ring, which is in turn connected to a 4-chlorophenyl group. The 4-chlorophenyl group is substituted with a 2-oxo-2-(propylamino)ethyl group.
E50	 Chemical structure of E50: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group at the 3-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a 2-methylpiperidine ring. This piperidine ring is connected via an ether linkage to another 2-methylpiperidine ring, which is in turn connected to a 4-chlorophenyl group. The 4-chlorophenyl group is substituted with a 2-oxo-2-(propylamino)ethyl group.

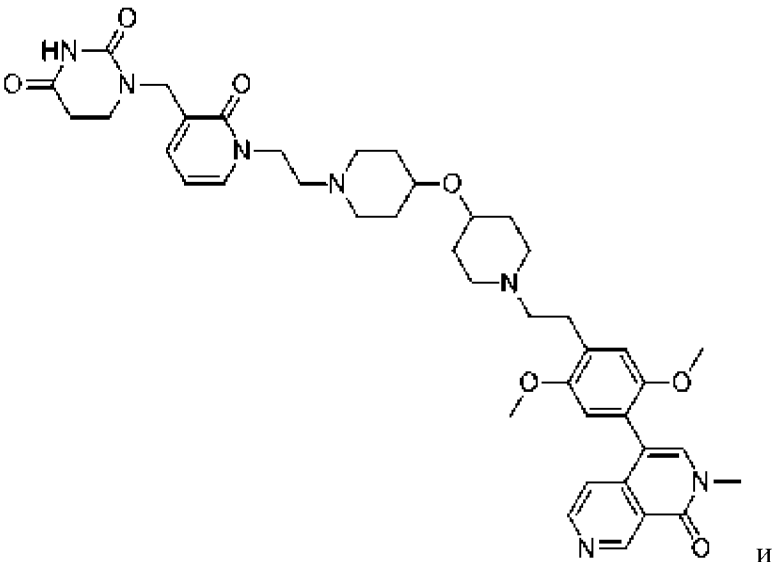
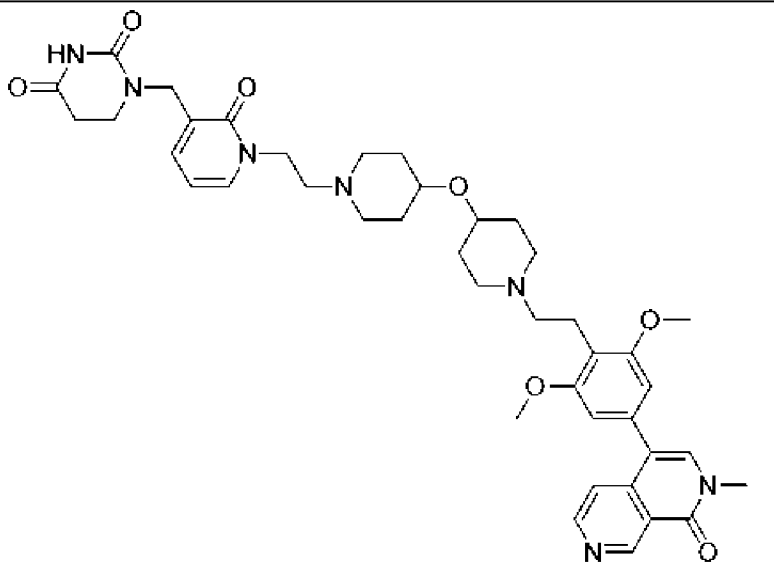
E51	 Chemical structure of compound E51: A complex molecule featuring a central piperidine ring connected via an ether linkage to another piperidine ring. The second piperidine ring is substituted with a 4-fluoro-2-methoxyphenyl group and a 4-((4-methoxyphenyl)carbamoyl)phenyl group. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a 1,3,4-oxadiazole ring.
E52	 Chemical structure of compound E52: A complex molecule featuring a central piperidine ring connected via an ether linkage to another piperidine ring. The second piperidine ring is substituted with a 4-chloro-2-methoxyphenyl group and a 4-((4-chlorophenyl)carbamoyl)phenyl group. The 4-chlorophenyl group is further substituted with a 1,3,4-oxadiazole ring.

E53	 Chemical structure of E53: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 4-(2-(4-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2-fluoro-3-methoxyphenyl group at the 6-position. The quinoline is connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to another piperidine ring. This second piperidine ring is connected via a carbonyl group to a 4-chlorophenyl ring, which is substituted with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl group.
E54	 Chemical structure of E54: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 4-(2-(4-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2-fluoro-3-methoxyphenyl group at the 6-position. The quinoline is connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to another piperidine ring. This second piperidine ring is connected via a carbonyl group to a 4-chlorophenyl ring, which is substituted with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl group.
E55	 Chemical structure of E55: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 4-(2-(4-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2-fluoro-3-methoxyphenyl group at the 6-position. The quinoline is connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to another piperidine ring. This second piperidine ring is connected via a carbonyl group to a 4-chlorophenyl ring, which is substituted with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl group.

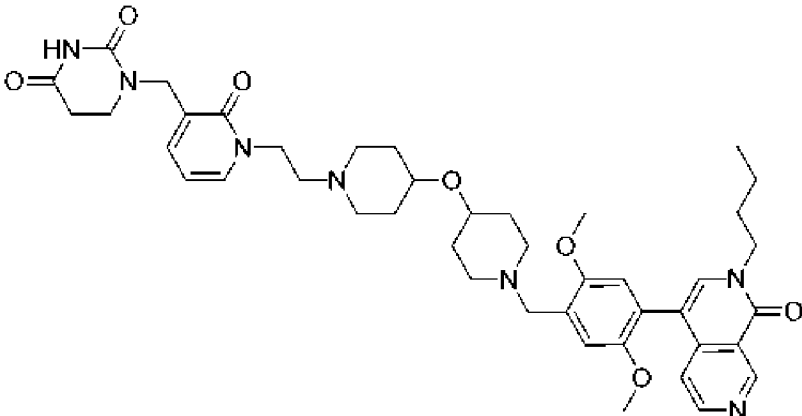


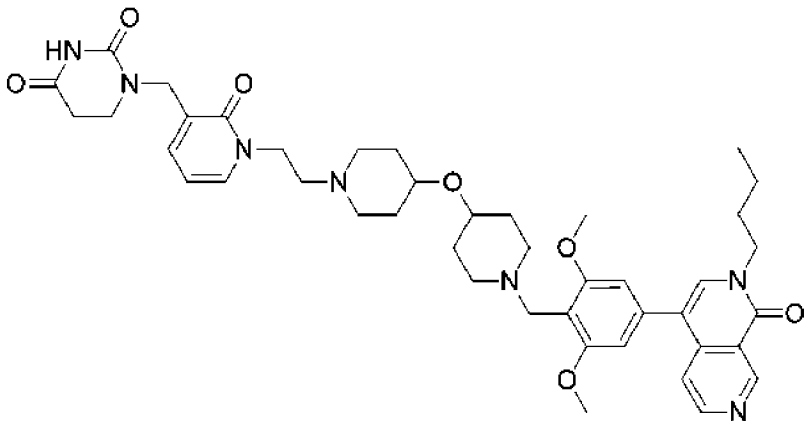
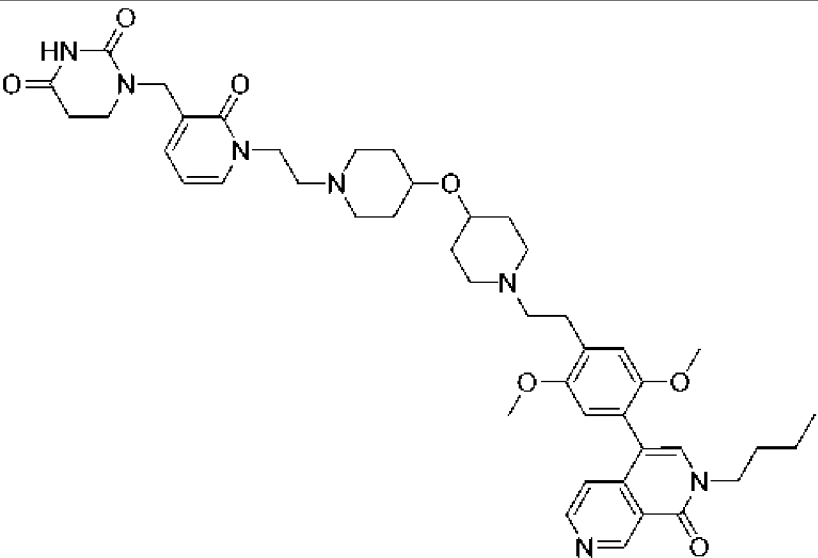
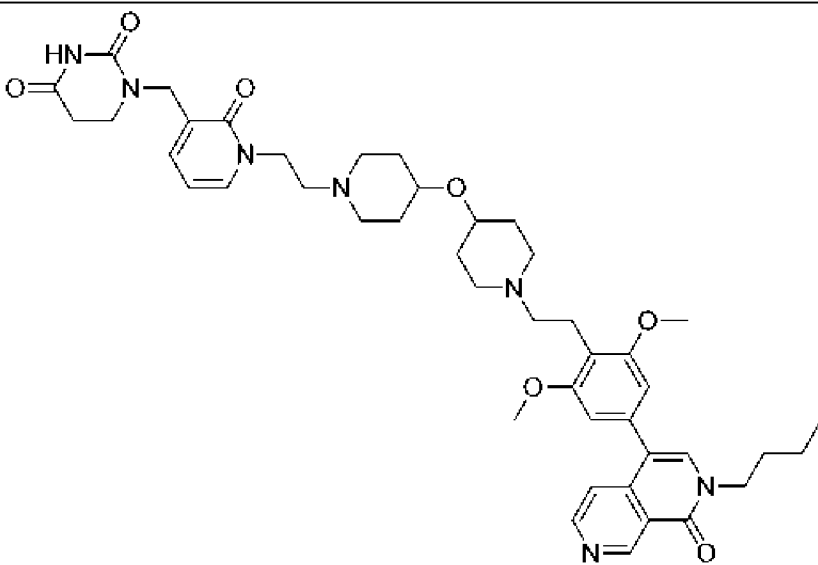
В одном варианте осуществления соединение вышеуказанной формулы или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

Номер соединения	Структура соединения
C1	
C2	

C3	
C4	

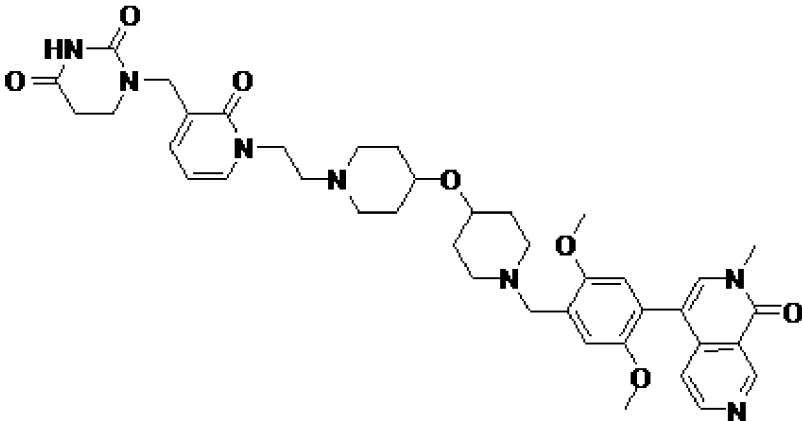
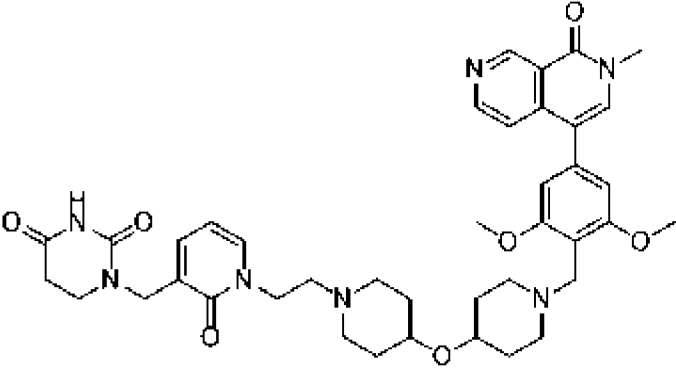
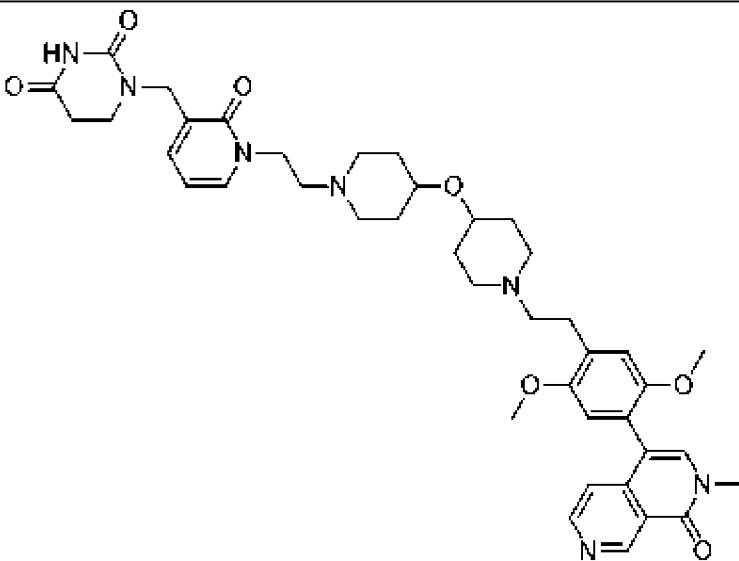
В одном варианте осуществления соединение вышеуказанной формулы или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

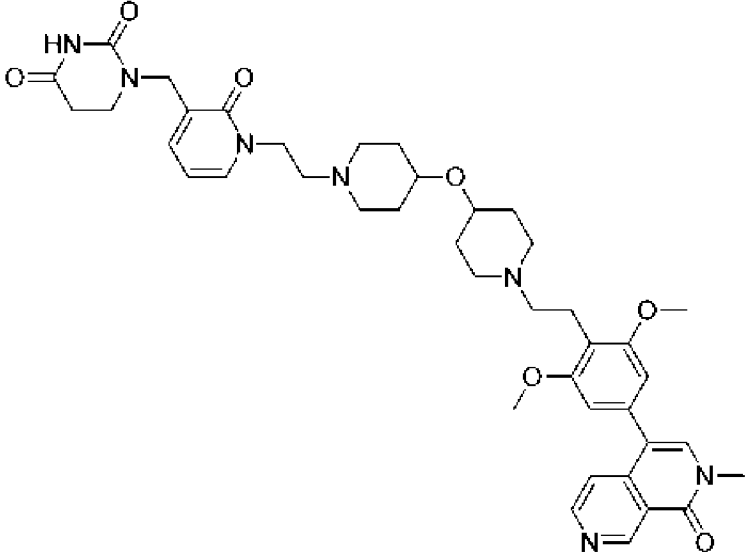
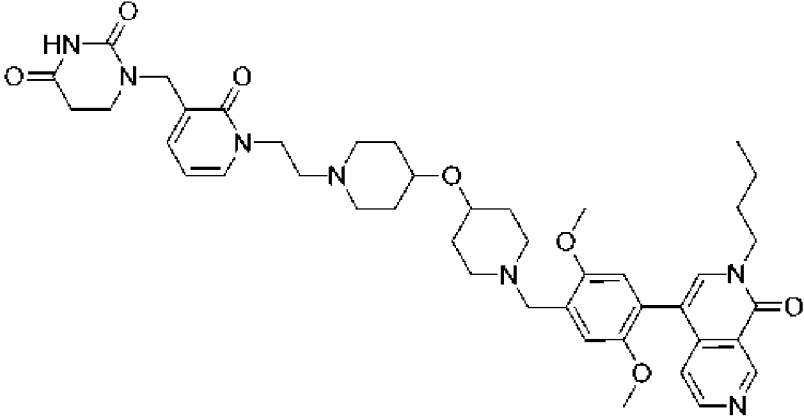
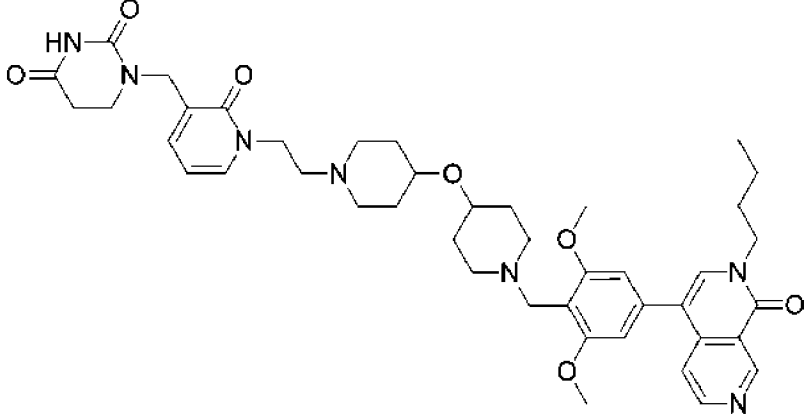
Номер соединения	Структура соединения
D1	

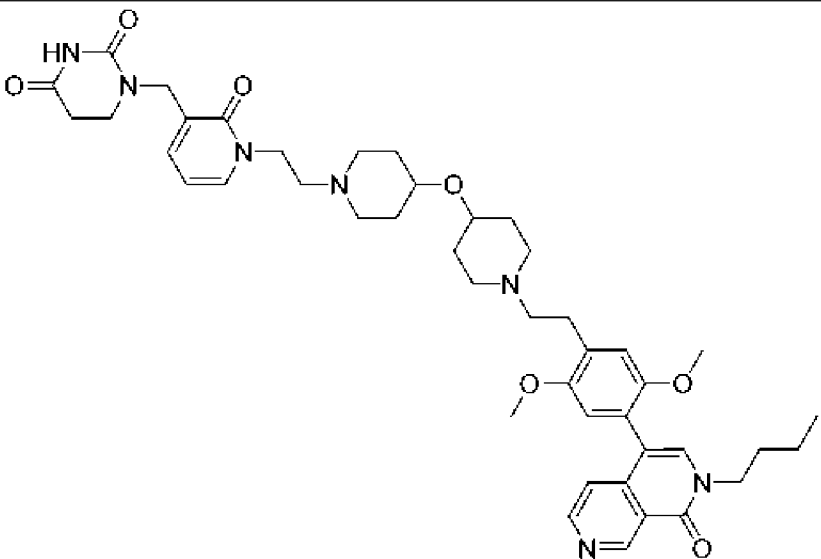
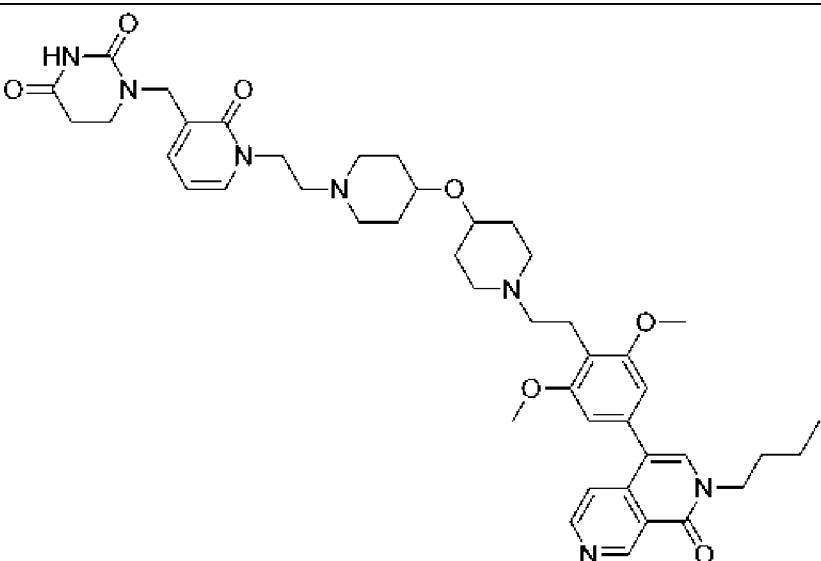
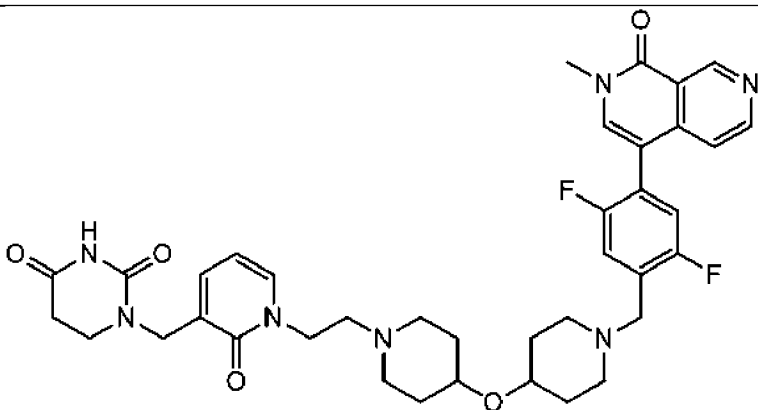
D2	
D3	
D4	

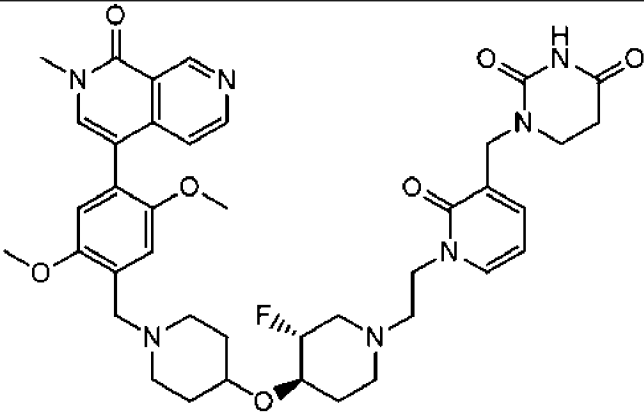
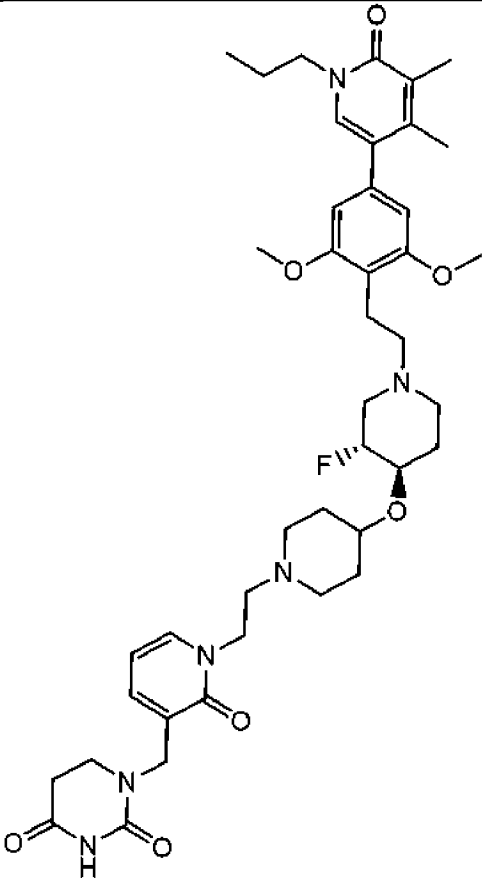
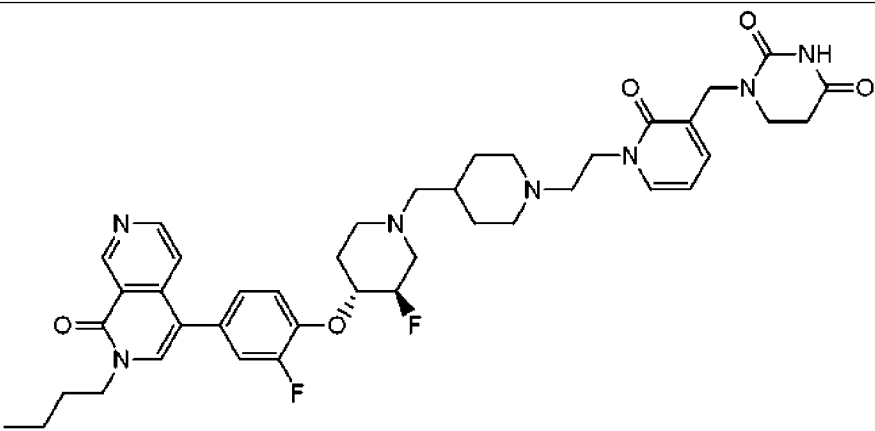
В одном варианте осуществления соединение вышеуказанной формулы или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер выбраны из группы, состоящей из

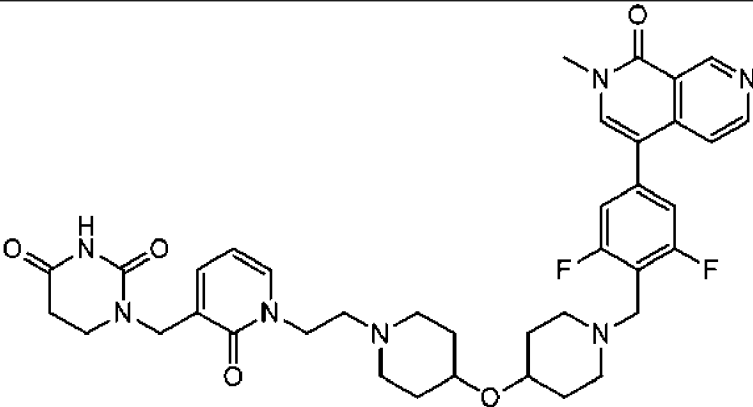
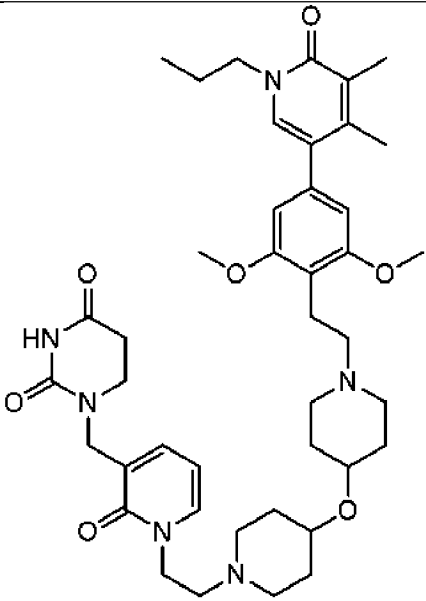
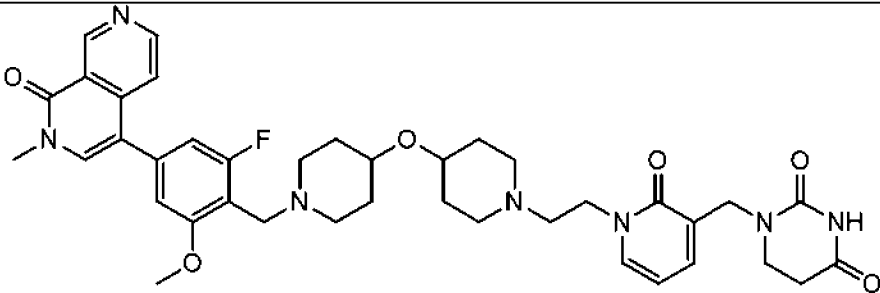
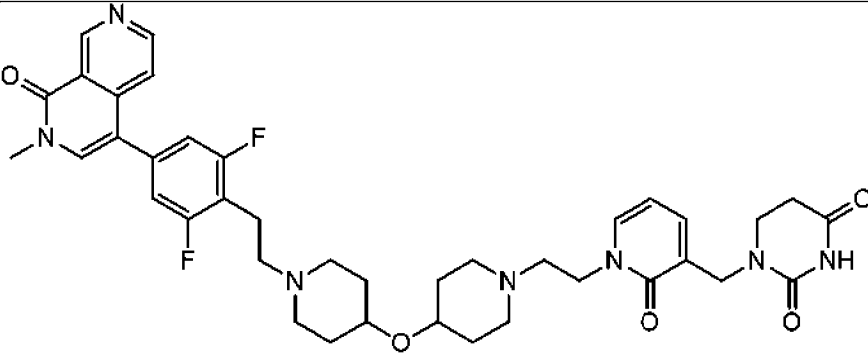
Номер соединения	Структура соединения

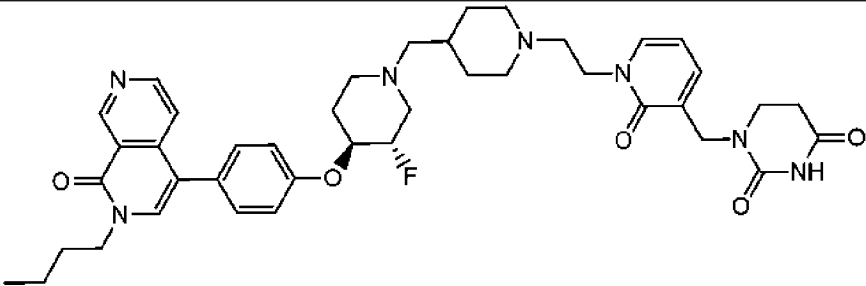
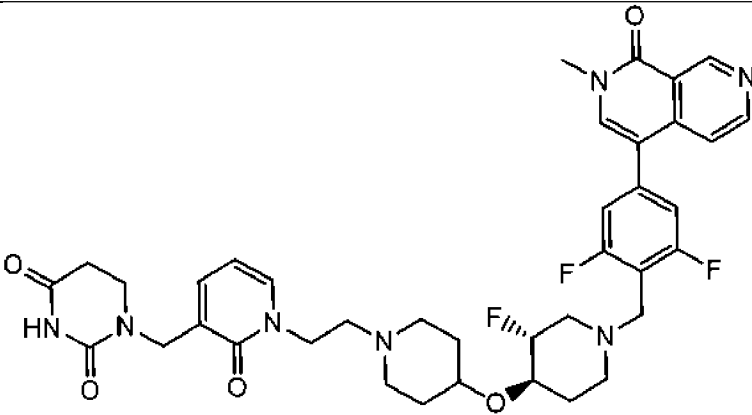
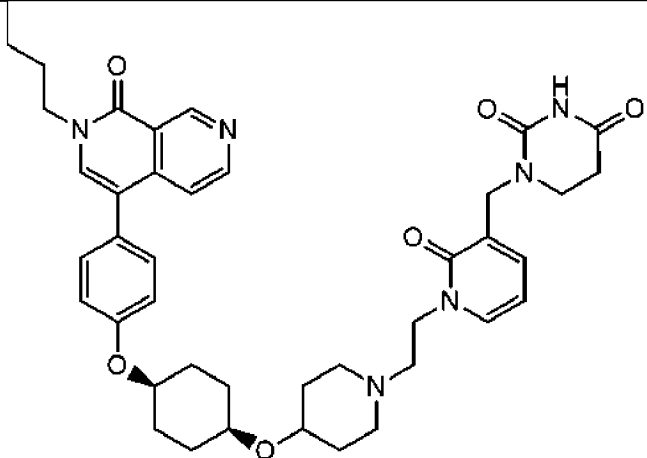
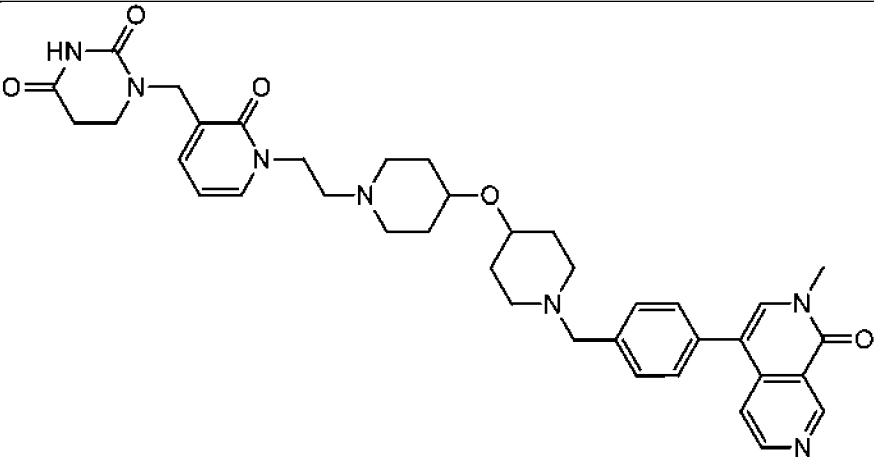
C1	
C2	
C3	

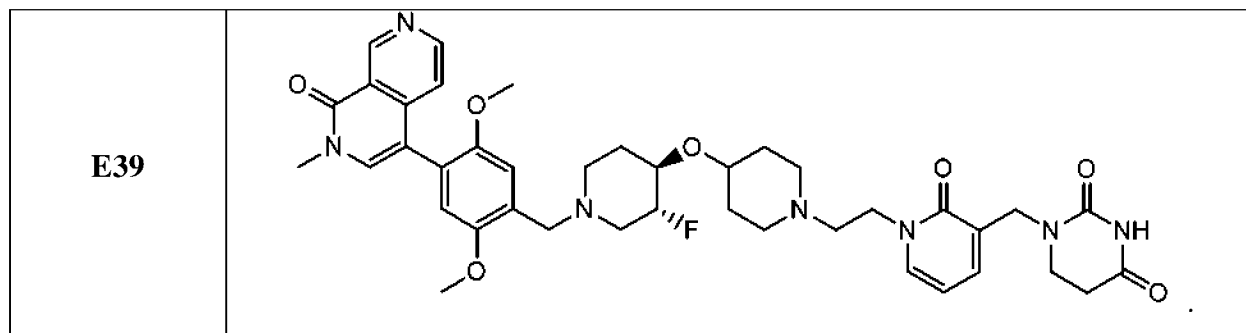
C4	 Chemical structure C4: A complex molecule featuring a 6-membered hydantoin-like ring (a six-membered ring with two carbonyl groups and one nitrogen) connected via a methylene group to a 2-quinolinecarboxamide ring. This quinoline ring is further connected via a methylene group to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an oxygen atom to another piperidine ring, which is then connected via a methylene group to a 3,4,5-trimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is connected to a quinoline ring, which has a methyl group on the nitrogen and a carbonyl group at the 2-position.
D1	 Chemical structure D1: A complex molecule featuring a 6-membered hydantoin-like ring connected via a methylene group to a 2-quinolinecarboxamide ring. This quinoline ring is further connected via a methylene group to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an oxygen atom to another piperidine ring, which is then connected via a methylene group to a 3,4,5-trimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is connected to a quinoline ring, which has a butyl group on the nitrogen and a carbonyl group at the 2-position.
D2	 Chemical structure D2: A complex molecule featuring a 6-membered hydantoin-like ring connected via a methylene group to a 2-quinolinecarboxamide ring. This quinoline ring is further connected via a methylene group to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an oxygen atom to another piperidine ring, which is then connected via a methylene group to a 3,4,5-trimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is connected to a quinoline ring, which has a butyl group on the nitrogen and a carbonyl group at the 2-position.

D3	 Chemical structure D3: A complex molecule featuring a 6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide group connected via a methylene bridge to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an ether bridge to another piperidine ring, which is connected via a methylene bridge to a 4-methoxy-2-(propyl(1-oxo-1,2,3,4-dihydroquinolin-5-yl)vinyl)benzene moiety.
D4	 Chemical structure D4: A complex molecule featuring a 6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide group connected via a methylene bridge to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an ether bridge to another piperidine ring, which is connected via a methylene bridge to a 4-methoxy-2-(propyl(1-oxo-1,2,3,4-dihydroquinolin-5-yl)vinyl)benzene moiety.
E1	 Chemical structure E1: A complex molecule featuring a 6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide group connected via a methylene bridge to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is linked via an ether bridge to another piperidine ring, which is connected via a methylene bridge to a 2,6-difluoro-4-(1-methyl-1,2,3,4-dihydroquinolin-5-yl)benzene moiety.

E2	 Chemical structure of E2: A complex molecule featuring a 4-methoxyphenyl ring substituted with a 4-methyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-yl group and a (2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl)benzyl group. The benzyl group is further substituted with a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group, which is connected to a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group, which is finally connected to a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group.
E7	 Chemical structure of E7: A complex molecule featuring a 4-methoxyphenyl ring substituted with a 4-ethyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-yl group and a (2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl)benzyl group. The benzyl group is further substituted with a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group, which is connected to a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group, which is finally connected to a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group.
E17	 Chemical structure of E17: A complex molecule featuring a 4-fluorophenyl ring substituted with a 4-ethyl-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-yl group and a (2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl)benzyl group. The benzyl group is further substituted with a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group, which is connected to a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group, which is finally connected to a 2-((2S,3S)-3-fluoro-2-morpholinoethoxy)methyl group.

E18	 Chemical structure of E18: A complex molecule featuring a 1-methyl-4-((2,6-difluorophenyl)methyl)pyridine-2-carboxamide moiety linked via a piperidine ring to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety, which is further linked via an ether bridge to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety, and finally to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety.
E23	 Chemical structure of E23: A complex molecule featuring a 1-ethyl-4-((2,6-dimethoxyphenyl)methyl)pyridine-2-carboxamide moiety linked via a piperidine ring to a 4-((2,6-dimethoxyphenyl)methyl)piperidine moiety, which is further linked via an ether bridge to a 4-((2,6-dimethoxyphenyl)methyl)piperidine moiety, and finally to a 4-((2,6-dimethoxyphenyl)methyl)piperidine moiety.
E24	 Chemical structure of E24: A complex molecule featuring a 1-methyl-4-((2,6-difluorophenyl)methyl)pyridine-2-carboxamide moiety linked via a piperidine ring to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety, which is further linked via an ether bridge to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety, and finally to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety.
E27	 Chemical structure of E27: A complex molecule featuring a 1-methyl-4-((2,6-difluorophenyl)methyl)pyridine-2-carboxamide moiety linked via a piperidine ring to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety, which is further linked via an ether bridge to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety, and finally to a 4-((2,6-difluorophenyl)methyl)piperidine moiety.

E28	
E30	
E35	
E37	



Определения

В одном варианте осуществления предусматриваются соединения любой из формул, описанных в данном документе, например, соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV') или (BF-V'), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, которые модулируют например, уменьшают количество белка-мишени, бромодомен-содержащего белка, например, BRD9.

В одном варианте осуществления предусматриваются соединения любой из формул, описанных в данном документе, например, соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV') или (BF-V'), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, которые вызывают деградацию белка-мишени, например, бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, посредством убиквитин-протеасомного пути (UPP).

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению означает количество соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. д. В одном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, предупреждения и/или уменьшения интенсивности проявления состояния, или нарушения, или заболевания (i), опосредованных бромодомен-содержащим белком, например, BRD9, или (ii) ассоциированных с активностью бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, или (iii) характеризующихся активностью (нормальной или аномальной) бромодомен-содержащего белка, например, BRD9; или (2) снижения или подавления активности бромодомен-содержащего белка, например, BRD9; или (3) снижения или подавления экспрессии бромодомен-содержащего белка, например, BRD9. Такие эффекты могут быть достигнуты, например, путем уменьшения количества бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, путем деградации бромодомен-содержащего белка, например, BRD9. В

одном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным в отношении по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности бромодомен-содержащего белка, например, BRD9; или по меньшей мере частичного снижения или подавления экспрессии бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, например, путем деградации бромодомен-содержащего белка, например, BRD9.

Используемые в данном документе термины "вызывать деградацию", "осуществление деградации" или "деградация" означают частичное или полное разрушение целевого белка, например, бромодомен-содержащего белка например, BRD9, с помощью протеасомной системы клетки до той степени, которая снижает или устраняет биологическую активность (особенно аномальную активность) бромодомен-содержащего белка, например, BRD9. Деградация может быть достигнута с помощью опосредования лигазой E3, в частности E3-лигазными комплексами, содержащими белок цереблон. Используемый в данном документе термин "модуляция активности BRD9" или "осуществление модуляции активности BRD9" означает изменение, особенно снижение, подавление или устранение, активности BRD9. Это может быть достигнуто посредством осуществления деградации BRD9. Количество подвергнувшегося деградации BRD9 может быть измерено путем сравнения количества BRD9, оставшегося после лечения соединением по настоящему изобретению, относительно исходного количества или уровня присутствующего BRD9, измеренного до лечения соединением по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 30% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 40% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 50% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 60% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 70% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 80% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 90% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 95% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления более 95% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления по меньшей мере приблизительно 99% BRD9 подверглось деградации по сравнению с исходными уровнями.

В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от

приблизительно 30% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 50% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 60% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 70% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 80% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 90% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 95% до приблизительно 99% по сравнению с исходными уровнями. В одном варианте осуществления BRD9 подвергся деградации в количестве от приблизительно 90% до приблизительно 95% по сравнению с исходными уровнями.

Используемый в данном документе термин "селективность в отношении BRD9" означает, например, что соединение по настоящему изобретению вызывает деградацию предпочтительно BRD9 или приводит к деградации BRD9 в большей степени, чем другого белка или белков.

Используемый в данном документе термин "субъект" означает животное. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится к, например, приматам (например, людям, мужского или женского пола), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В одном варианте осуществления субъектом является примат. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение выраженности или супрессию рассматриваемого состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, или значительное уменьшение исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения в одном варианте осуществления относятся к уменьшению тяжести заболевания или нарушения (т. е. к замедлению, или остановке, или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к облегчению или уменьшению интенсивности по меньшей мере одного физического параметра, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом.

Используемый в данном документе термин "предупреждения" означает

уменьшение частоты или задержку проявления симптомов состояния или заболевания.

Как используется в данном документе, субъект "нуждается в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения, или улучшится качество его жизни.

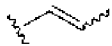
Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное, или это явно не противоречит контексту.

Термин "алкил" относится к радикалу насыщенной углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-5 атомов углерода ("C₁₋₅алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-4 атомов углерода ("C₁₋₄алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-3 атома углерода ("C₁₋₃алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-2 атома углерода ("C₁₋₂алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 атом углерода ("C₁алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C₂₋₆алкил"). Примеры C₁₋₆алкильных групп включают метил (C₁), этил (C₂), пропил (C₃) (например, *n*-пропил, изопропил), бутил (C₄) (например, *n*-бутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, изобутил), пентил (C₅) (например, *n*-пентил, 3-пентанил, амил, неопентил, 3-метил-2-бутанил, третичный амил) и гексил (C₆) (например, *n*-гексил).

"Алкилен" означает двухвалентный радикал алкильной группы, например, -CH₂-, -CH₂CH₂-

и -CH₂CH₂CH₂-.

"Алкенил" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и одну или несколько углерод-углеродных двойных связей (например, 1, 2, 3 или 4 двойные связи). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 5 атомов углерода ("C₂₋₅алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода ("C₂₋₄алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит от 2 до 3 атомов углерода ("C₂₋₃алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2 атома углерода ("C₂алкенил"). Одна или несколько углерод-углеродных двойных связей может являться внутренней (такой как в 2-бутениле) или концевой (такой как в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутаденил (C₄) и т. п. Примеры C₂₋₆алкенильных групп включают вышеуказанные C₂₋₄алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентаденил (C₅), гексенил (C₆) и т. п. Если

не указано иное, то в каждом случае алкенильная группа является независимо незамещенной ("незамещенный алкенил") или замещенной ("замещенный алкенил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой незамещенный C_{2-6} алкенил. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой замещенный C_{2-6} алкенил. В алкенильной группе двойная связь $C=C$, для которой стереохимия не указана (например, $-CH=CHCH_3$ или ) , может представлять собой (E)- или (Z)-двойную связь.

"Алкенилен" означает двухвалентный радикал алкенильной группы, например, $-CH=CH_2-$, $-CH=CH_2CH_2-$ и $-CH=CH_2CH_2CH_2-$.

"Гетероалкил" означает алкильную группу, которая дополнительно содержит по меньшей мере один гетероатом (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы, в пределах (т. е. вставленный между смежными атомами углерода) исходной цепи и/или помещенный в одно или несколько ее концевых положений. В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа относится к насыщенную группу, содержащей от 1 до 10 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах исходной цепи ("гетеро C_{1-10} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 9 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах исходной цепи ("гетеро C_{1-9} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 8 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах исходной цепи ("гетеро C_{1-8} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 7 атомов углерода и 1 или несколько гетероатомов в пределах исходной цепи ("гетеро C_{1-7} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в пределах исходной цепи ("гетеро C_{1-6} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1-5 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в пределах исходной цепи ("гетеро- C_{1-5} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1-4 атома углерода и 1 или 2 гетероатома в пределах исходной цепи ("гетеро- C_{1-4} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1-3 атома углерода и 1 гетероатом в пределах исходной цепи ("гетеро- C_{1-3} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1-2 атома углерода и 1 гетероатом в пределах исходной цепи ("гетеро- C_{1-2} алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную

группу, содержащую 1 атом углерода и 1 гетероатом ("гетеро-С₁алкил"). В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 2-6 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в пределах исходной цепи ("гетеро-С₂₋₆алкил"). Если не указано иное, то в каждом случае гетероалкильная группа является независимо незамещенной ("незамещенный гетероалкил") или замещенной ("замещенный гетероалкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой незамещенный гетероС₁₋₁₀алкил. В определенных вариантах осуществления гетероалкильная группа представляет собой замещенный гетероС₁₋₁₀алкил.

"Гетероалкилен" обозначает двухвалентный радикал гетероалкильной группы.

"Алкокси" или "алкоксил" обозначает -О-алкильный радикал. В некоторых вариантах осуществления алкоксигруппы представляют собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексокси и 1,2-диметилбутокси. В некоторых вариантах осуществления алкоксигруппы представляют собой низшие алкокси, т. е. содержащие от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкоксигруппы содержат от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин "арил" означает радикал, представляющий собой устойчивое, ароматическое, моно- или бициклическое кольцо, содержащее указанное число атомов углерода в кольце. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и т. п. Родственный термин "арильное кольцо" также означает устойчивое, ароматическое, моно- или бициклическое кольцо, содержащее указанное число атомов углерода в кольце. В одном варианте осуществления арил представляет собой фенил.

Используемый в данном документе термин "гетероарил" означает радикал, представляющий собой устойчивое, ароматическое, моно- или бициклическое кольцо, содержащее указанное число атомов в кольце и содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильный радикал может быть связан посредством атома углерода или гетероатома. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения фурил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, пиридил, хиолинил, изохиолинил, индолил, индазолил, оксадиазолил, бензотиазолил, хиноксалинил и т. п. Родственный термин "гетероарильное кольцо" также означает устойчивое, ароматическое, моно- или бициклическое кольцо, содержащее указанное число атомов в кольце и содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Применяемый в данном документе термин "карбоциклил" означает радикал, представляющий собой устойчивое, насыщенное или ненасыщенное, неароматическое, моно- или бициклическое (конденсированное, мостиковое или спиро-) кольцо, содержащее указанное число атомов углерода в кольце. Примеры карбоциклильных групп включают без ограничения описанные выше циклоалкильные группы, циклобутил,

циклопентил, циклогексил и т. п. Родственный термин "карбоциклическое кольцо" также означает устойчивое, насыщенное или ненасыщенное, неароматическое, моно- или бициклическое (конденсированное, мостиковое или спиро-) кольцо, содержащее указанное число атомов углерода в кольце.

Используемый в данном документе термин "гетероциклил" означает радикал, представляющий собой устойчивое, насыщенное или ненасыщенное, неароматическое, моно- или бициклическое (конденсированное, мостиковое или спиро-) кольцо, содержащее указанное число атомов в кольце и содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероцикличный радикал может быть связан посредством атома углерода или гетероатома. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения азетидинил, оксетанил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, пиперидил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, пергидроазепинил, тетрагидропиридинил, тетрагидроазепинил, октагидропирролопирролил и т. п. Родственный термин "гетероциклическое кольцо" также означает устойчивое, насыщенное или ненасыщенное, неароматическое, моно- или бициклическое (конденсированное, мостиковое или спиро-) кольцо, содержащее указанное число атомов в кольце и содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

"Спироциклоалкил" или "спироциклил" означает углеродные бициклические кольцевые системы, в которых оба кольца соединены посредством одного атома. Кольца могут быть разными по размеру и природе или идентичными по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или гетероароматического кольца. Например, (C₃-C₁₂)спироциклоалкил представляет собой спироцикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода.

"Спирогетероциклоалкил" или "спирогетероциклил" означает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл, где один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом (например, один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом в по меньшей мере одном из колец). Одно или оба кольца в спирогетероцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или гетероароматического кольца.

"Галогено" или "галоген" относится к фтору (фтор, -F), хлору (хлор, -Cl), бром (бром, -Br) или йоду (йод, -I).

"Галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил и трихлорметил.

"Замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает что

один или несколько атомов водорода обозначенного фрагмента заменены на подходящий заместитель.

Применяемое в данном документе определение каждого выражения, например, алкил, m, n и т. д., если

оно встречается более одного раза в какой-либо структуре, предусматривается как независимое от его определения

где-либо еще в той же структуре.

В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, описанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими описанными признаками, в том числе как указано в нижеприведенных вариантах осуществления, с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Следует понимать, что в следующих вариантах осуществления комбинации заместителей или переменных изображенных формул допустимы, только если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения.

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, CAS-версия, Handbook of Chemistry and Physics, 75-ое изд., форзац, и конкретные функциональные группы обычно указаны, как описано там же. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут находиться в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Если, например, требуется конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получать путем асимметрического синтеза или путем дериватизации с помощью хирального вспомогательного вещества, где полученную смесь диастереомеров разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых требуемых энантиомеров. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, то диастереомерные соли получают с использованием соответствующих оптически активных кислоты или основания, а затем полученные таким образом диастереомеры разделяют с помощью фракционной кристаллизации или хроматографических методов, широко известных в данной области техники, и впоследствии выделяют чистые энантиомеры.

Если не указано иное, то подразумевается, что структуры, изображенные в данном документе, также включают геометрические (или конформационные) формы данной

структуры, например, R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры для двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Следовательно, в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также смеси из энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров раскрытых соединений. Если не указано иное, то в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению. Кроме того, если не указано иное, также подразумевается, что структуры, изображенные в данном документе, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, в объем настоящего изобретения входят соединения со структурами, раскрытыми в данном документе, включающие замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на углерод, обогащенный ^{13}C или ^{14}C . Такие соединения применимы, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

"Энантиомерный избыток" или "% энантиомерного избытка" композиции может быть рассчитан с применением приведенного ниже уравнения. В приведенном ниже примере композиция содержит 90% одного энантиомера, например, S-энантиомера, и 10% другого энантиомера, т. е. R-энантиомера.

$$ee = (90 - 10) / 100 \times 100 = 80\%.$$

Таким образом, композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, как считается, характеризуется энантиомерным избытком, составляющим 80%. Соединения или композиции, описанные в данном документе, могут характеризоваться энантиомерным избытком одной формы соединения, например, S-энантиомера, составляющим по меньшей мере 50%, 75%, 90%, 95% или 99%. Другими словами, такие соединения или композиции характеризуются энантиомерным избытком S-энантиомера относительно R-энантиомера.

Если предпочтительным является конкретный энантиомер, то в некоторых вариантах осуществления его можно получать по сути свободным от соответствующего энантиомера, и он может также называться "оптически обогащенным". Как используется в данном документе, "оптически обогащенный" означает, что соединение составляет значительно большая доля одного энантиомера. В определенных вариантах осуществления в состав соединения входит по меньшей мере приблизительно 90% по весу предпочтительного энантиомера. В других вариантах осуществления в состав соединения входит по меньшей мере приблизительно 95%, 98% или 99% по весу предпочтительного энантиомера. Предпочтительные энантиомеры можно выделять из рацемических смесей с помощью любого способа, известного специалистам в данной области техники, в том числе хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC), а также образования и кристаллизации хиральных солей, или получать с помощью асимметрического синтеза. См., например, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977);

Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Представленное в данном документе применение всех возможных примеров или вводных слов перед примерном (например, "такой как") предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любые полученные в результате смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы с помощью известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент можно использовать таким образом для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О, О'-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также можно разделять с помощью хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Фармацевтически приемлемые соли

Для вариантов применения, описанных в данном документе, также предусматриваются фармацевтически приемлемые соли этих соединений. Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений, раскрытых в данном документе, и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения, раскрытые в данном документе, способны к образованию солей с кислотой и/или основанием за счет присутствия amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают,

например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Органические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из столбцов I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления данные соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV') или (BF-V') в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к

фармацевтически-приемлемому материалу, композиции или среде-носителю, как например жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, задействованный в переносе или транспортировке любой указанной композиции или ее компонента. Каждый носитель должен быть "приемлемым" с точки зрения совместимости с указанной композицией и ее компонентами и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут выполнять функцию фармацевтически приемлемых носителей, включают (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или посредством вживленного резервуара. Применяемый в данном документе термин "парентеральный" включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутripеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций по настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Такие суспензии могут быть составлены в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла.

С этой целью можно использовать любое мягкое нелетучее масло, в том числе

синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, применимы для получения инъекционных препаратов, так же как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности, в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечного спирта, такие как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие средства, которые обычно применяются в составах фармацевтически приемлемых лекарственных форм, содержащих эмульсии и суспензии. Для целей, связанных с составлением, также можно применять другие широко используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween®, виды Spans и другие эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые широко используются в изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких и других лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению могут вводиться перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения, в том числе без ограничения в виде капсул, таблеток, водных суспензий или растворов. В случае таблеток для перорального применения общепринятые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Применимые разбавители для перорального введения в форме капсул включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если водные суспензии требуются для перорального применения, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также можно добавлять определенные подслащивающие, ароматизирующие и красящие средства.

В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Их можно получать путем смешивания средства с подходящим, не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но становится жидким при ректальной температуре, и следовательно, будет плавиться в полости прямой кишки с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить местно, особенно если мишень для лечения включает легкодоступные для местного нанесения зоны или органы, в том числе при заболеваниях глаз, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения можно легко получать для каждой из таких зон или органов. В случае нижних отделов кишечного тракта местное применение можно осуществлять с помощью состава для ректального суппозитория (см. выше) или с помощью подходящего состава для клизмы. Также можно применять местные трансдермальные пластыри.

В случае некоторых видов местного применения фармацевтически приемлемые

композиции можно составлять в форме подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения по настоящему изобретению включают без ограничения минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение на основе полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции можно составлять в форме подходящего лосьона или крема, содержащих активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных эфиров цетилового спирта, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, общеизвестными в данной области техники для фармацевтических составов, и их можно получать в виде растворов в солевом растворе, с использованием бензинового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих средств. Количество соединений по настоящему изобретению, которые можно объединять с материалами-носителями для получения композиции в виде единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного способа введения. Предпочтительно композиции должны быть составлены таким образом, чтобы пациенту, принимающему такие композиции, можно было бы вводить соединение в пределах диапазона дозировки 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Изотопно-меченные соединения

Также предусмотрено, что соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, также представлены в виде немеченных форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-меченные соединения характеризуются структурами, изображенными посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает различные изотопно-меченные соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), в исследованиях кинетики реакций (например, с применением ^2H

или ^3H), в методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационной терапии пациентов. В частности, меченное ^{18}F соединение может быть особенно пригодным для исследований с помощью PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер, как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и способах получения, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента-вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Применяемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает отношение содержания изотопа к распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначается как дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Дозировки

Токсичность и терапевтическую эффективность соединений по настоящему изобретению, в том числе фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных вариантов, можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур в культурах клеток или на экспериментальных животных. LD_{50} представляет собой дозу, летальную для 50% популяции. ED_{50} представляет собой дозу, терапевтически эффективную для 50% популяции. Соотношение доз между токсичным и терапевтическим эффектами ($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$) представляет собой терапевтический индекс. Соединения, которые

демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Хотя можно применять соединения, которые демонстрируют токсичные побочные эффекты, следует позаботиться о разработке системы доставки, которая направляет такие соединения в месторасположение пораженной ткани, с целью сведения к минимуму потенциального повреждения неинфицированных клеток и снижения, таким образом, побочных эффектов.

Данные, полученные из анализов культуры клеток и исследований на животных, можно применять для составления диапазона дозировок для применения у людей. Дозировка таких соединений может находиться в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает ED₅₀ при небольшой токсичности или ее отсутствии. Дозировка может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого соединения терапевтически эффективную дозу можно первоначально оценить с помощью анализов на культуре клеток. Дозу можно составлять на животных моделях с достижением диапазона циркулирующих концентраций в плазме крови, который включает IC₅₀ (т. е. концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивает полумаксимальное подавление симптомов), определенную на культуре клеток. Такую информацию можно использовать для более точного определения применимых доз у людей. Уровни в плазме крови можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от разнообразных факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств, и решения лечащего врача, и тяжести конкретного заболевания, подвергаемого лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Способы применения

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения нарушения, опосредованного бромодомен-содержащим белком, например, BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-

II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ модуляции бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ индуцирования деградации бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования, снижения или устранения активности бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В одном варианте осуществления снижение, ингибирование или устранение активности бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, включает рекрутирование лигазы (например, цереблон-содержащей убиквитинлигазы E3) с помощью нацеливающего средства, связывающего лигазу, например, нацеливающего средства, связывающего лигазу, описанного в данном документе, из соединения, например,

соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), или (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56 с образованием тройного комплекса бромодомен-содержащего белка, например, BRD9, соединения и лигазы, за счет чего обеспечивается ингибирование, снижение или устранение активности бромодомен-содержащего белка, например, белка BRD9.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения рака, опосредованного бромодомен-содержащим белком, например, BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, выбранного из воспалительного, аутоиммунного, сердечно-сосудистого, нейродегенеративного нарушения, нарушения со стороны печени, нарушения со стороны почек, вирусной или бактериальной инфекции и костного нарушения, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер для применения в модуляции бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы

(A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер для применения в ингибировании бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении рака у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер для применения в лечении или предупреждении рака, опосредованного бромодомен-содержащим белком, например, BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер для применения в лечении нарушения выбранного из воспалительного, аутоиммунного, сердечно-сосудистого, нейродегенеративного нарушения, нарушения со стороны печени, нарушения со стороны почек, вирусной или бактериальной инфекции и костного нарушения, у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает использование соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для модуляции бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает использование соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56,

или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает использование соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака, опосредованного бромодомен-содержащим белком, например, BRD9, у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает использование соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает использование соединения формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединений A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения, выбранного из воспалительного, аутоиммунного, сердечно-сосудистого, нейродегенеративного нарушения, нарушения со стороны печени, нарушения со стороны почек, вирусной или бактериальной инфекции и костного нарушения, у субъекта, нуждающегося в этом.

Заболевания и нарушения

В одном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, могут применяться для лечения следующих заболеваний и нарушений.

Виды рака

В одном варианте осуществления рак выбран из рака легкого, рака толстой кишки, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака головного мозга, рака почки, рака яичника, рака желудка, рака шейки матки, рака кожи, базальноклеточной карциномы, аденокарциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака губы, рака кости, рака ротовой полости, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака ЖКТ, рака молочной железы, глиомы, глиобластомы, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы,

папиллярной карциномы почки, видов плоскоклеточного и/или базальноклеточного рака, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, видов лейкоза, видов лимфомы, видов миеломы или солидных опухолей.

В одном варианте осуществления рак представляет собой саркому. В одном варианте осуществления рак представляет собой саркому костей, мышц, сухожилий, хрящей, нервов, жировой клетчатки или кровеносных сосудов. В одном варианте осуществления рак представляет собой саркому мягких тканей, саркому кости или остеосаркому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, лейомиосаркому, саркому Капоши, остеосаркому, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, синовиальную саркому, плеоморфную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, ретикулярно-клеточную саркому, менингиосаркому, ботриоидную саркому, рабдомиосаркому или эмбриональную рабдомиосаркому.

В одном варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому.

В одном варианте осуществления рак представляет собой неоплазию, происходящую из эпителиальных клеток (эпителиальную карциному).

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак, который затрагивает эпителиальные клетки по всему телу, такой как хронический миелоидный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML) и острый промиелоцитарный лейкоз (APL).

Виды рака, опосредованные BRD9 и BAF (SWI/SNF)

В одном варианте осуществления рак опосредован BRD9. В одном варианте осуществления рак опосредован комплексом BAF (SWI/SNF). В одном варианте осуществления рак выбран из колоректального рака, рака яичника, рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, глиомы, медуллобластомы, плоскоклеточной карциномы, меланомы, рака легкого, острого миелоидного лейкоза, синовиальной саркомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, острого лимфобластного лейкоза из клеток Т-клеточной линии дифференцировки, светлоклеточного рака яичника, аденокистозной карциномы и злокачественной рабдоидной опухоли.

Воспалительные и аутоиммунные патологии

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой аутовоспалительное нарушение. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из артрита, ревматоидного артрита, спондилоартропатий, подагрического артрита, остеоартрита, ювенильного артрита и других относящихся к артриту состояний,

рассеянного склероза, системной красной волчанки (SLE), ассоциированных с кожей состояний, псориаза, экземы, ожогов, дерматитов, нейровоспаления, аллергии, боли, нейропатической боли, лихорадки, легочных нарушений, воспаления легкого, синдрома расстройства дыхания у взрослых, легочного саркоидоза, астмы, силикоза, хронического воспалительного заболевания легких, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), желудочно-кишечных состояний, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, гастрита, синдрома раздраженного кишечника, язвенного колита, язвенных заболеваний и видов язвы желудка.

Сердечно-сосудистые патологии

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, артериосклероз, инфаркт миокарда (включая признаки перенесенного инфаркта миокарда), тромбоз, застойную сердечную недостаточность, реперфузионное повреждение сердца, а также осложнения, связанные с гипертензией и/или сердечной недостаточностью, такие как повреждение сосудов органов, рестеноз, кардиомиопатия, инсульт, включая ишемический и геморрагический инсульт, реперфузионное повреждение, реперфузионное повреждение почки, ишемию, включая инсульт и ишемию головного мозга, а также ишемию, являющуюся результатом сердечного/коронарного шунтирования.

Нейродегенеративные нарушения

В одном варианте осуществления нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, периферическую нейропатию, синдром Коффина-Сириса, синдром Николаидеса-Барайцера, синдром Клифстры или нарушения аутистического спектра.

Заболевания печени и почки

В одном варианте осуществления нарушение представляет собой заболевание печени или почки, например, нефрит.

Вирусные и бактериальные инфекции

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой вирусную или бактериальную инфекцию. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из сепсиса, септического шока, сепсиса, вызванного грамотрицательными микроорганизмами, малярии, менингита, HIV-инфекции, оппортунистических инфекций, кахексии, развившейся на фоне инфекции или злокачественной опухоли, кахексии, развившейся на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), СПИД, ARC (СПИД-ассоциированный комплекс), пневмонии, вируса герпеса, видов миалгии вследствие инфекции, гриппа, реакции "трансплантат против хозяина" и видов отторжения аллотрансплантата.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение является вирусной инфекцией, вызванной вирусом, который относится к семейству Retroviridae, семейству Hepadnaviridae, семейству Flaviviridae, семейству Adenoviridae, семейству Herpesviridae,

семейству Papillomaviridae, семейству Parvoviridae, семейству Polyomaviridae, семейству Paramyxoviridae или семейству Togaviridae.

Костные нарушения

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой заболевание, связанное с резорбцией костной ткани, и остеопороз.

Комбинированная терапия

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую комбинацию, содержащую соединение формулы (A), (BF-I), (BF-II), (BF-III), (BF-IIIa), (BF-IIIb), (BF-IV), (BF-IVa), (BF-IVb), (BF-I'), (BF-II'), (BF-III'), (BF-IV'), (BF-V'), или соединения A1 - A42, B1 - B10, C1 - C4, D1 - D4, E1 - E7, E12 - E18, E22 - E25, E27 - E37, E39, E40, E42, E43, E45 - E56, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер и одно или несколько дополнительных терапевтических средств для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии.

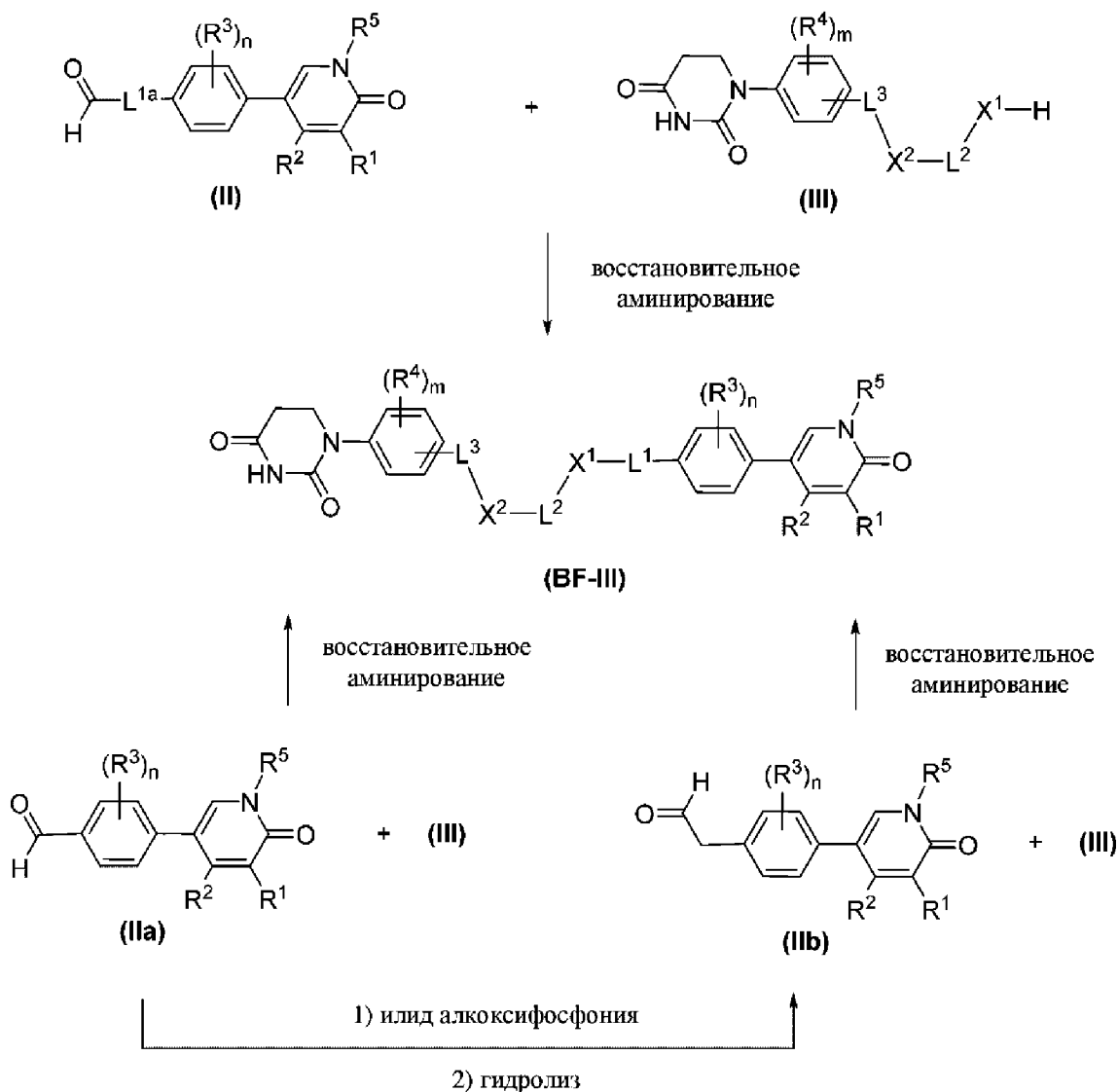
Способы получения

Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством множества способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения способы, описанные ниже.

Раскрытые соединения можно синтезировать в соответствии с общими способами, которые описаны в следующих схемах синтеза: 1, 1a, 2-12, 12a, 12b, 12c, 13-16, 16a и 17-21, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , L^1 , L^2 , L^3 , m и n являются такими, как описано в данном документе. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с помощью известных процедур в упомянутых литературных источниках или проиллюстрированных в данном документе.

Соединения формулы (BF-III), где X^1 является азотсодержащим гетероциклом, например, пиперидином или пиперазином, и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^2 , L^1 , L^2 , L^3 , m и n определены ранее, могут быть получены в соответствии со схемой 1. Таким образом, реакция соединения формулы (II) и соединения формулы (III), например, в ходе реакции восстановительного аминирования, с применением условий, таких как $ZnCl_2$ и $NaBH_3CN$, в смеси растворителей, такой как THF/DMSO и MeOH, обеспечивает получение соединения формулы (BF-III). Альтернативными условиями для реакции восстановительного аминирования являются NaOAc, HOAc и $NaBH(OAc)_3$ в DCM. L^{1a} определен как линкер, который короче на одну метиленовую группу, чем L^1 , где это допускается формулой L^1 (например, в одном варианте осуществления, если L^1 представляет собой $-CH_2CH_2-$, то L^{1a} представляет собой $-CH_2-$). Подходящие L^1 включают C_{1-6} алкилен и C_{1-6} гетероалкилен.

Схема 1

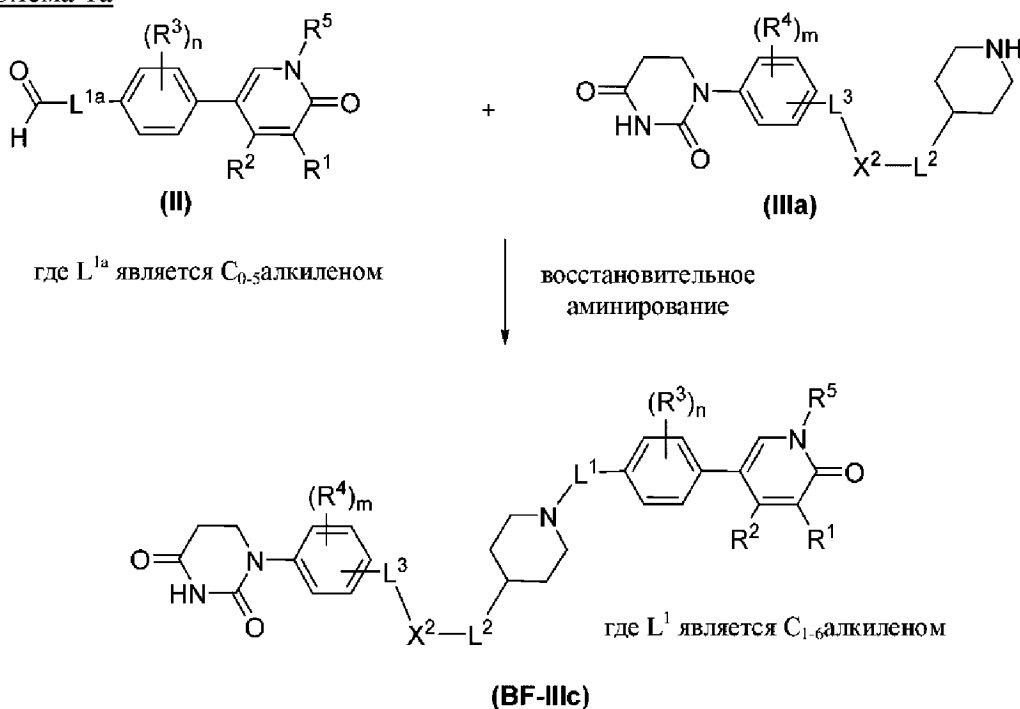


В одном варианте осуществления конкретные примеры соединений формулы (II) могут включать (IIa) и (IIb); оба из (IIa) и (IIb) могут реагировать сходным образом в реакции восстановительного аминирования с соединениями формулы (III) с получением соединения формулы (BF-III). В одном варианте осуществления могут быть получены соединения формулы (II) с более длинной цепью, например, посредством превращения (IIa) в (IIb). Это может быть достигнуто, например, посредством осуществления реакции (IIa) с таким илidem алкоксифосфония, который получен из галогенида (метоксиметил)трифенилфосфония и основания (например, калия трет-бутоксид (KO^tBu) и т. д.), в растворителе (например, тетрагидрофуран (THF), диэтиловый эфир (Et_2O) и т. д.) с образованием простого энольного эфира, который затем гидролизует на второй стадии.

В одном варианте осуществления соединения формулы (BF-IIIc), где X^1 является пиперидинилом, L^1 является C_{1-6} -алкиленом, и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^2 , L^2 , L^3 , m и n уже определены в данном документе выше, могут быть получены в соответствии со схемой 1a. Например, восстановительное аминирование соединения формулы (II) и соединения

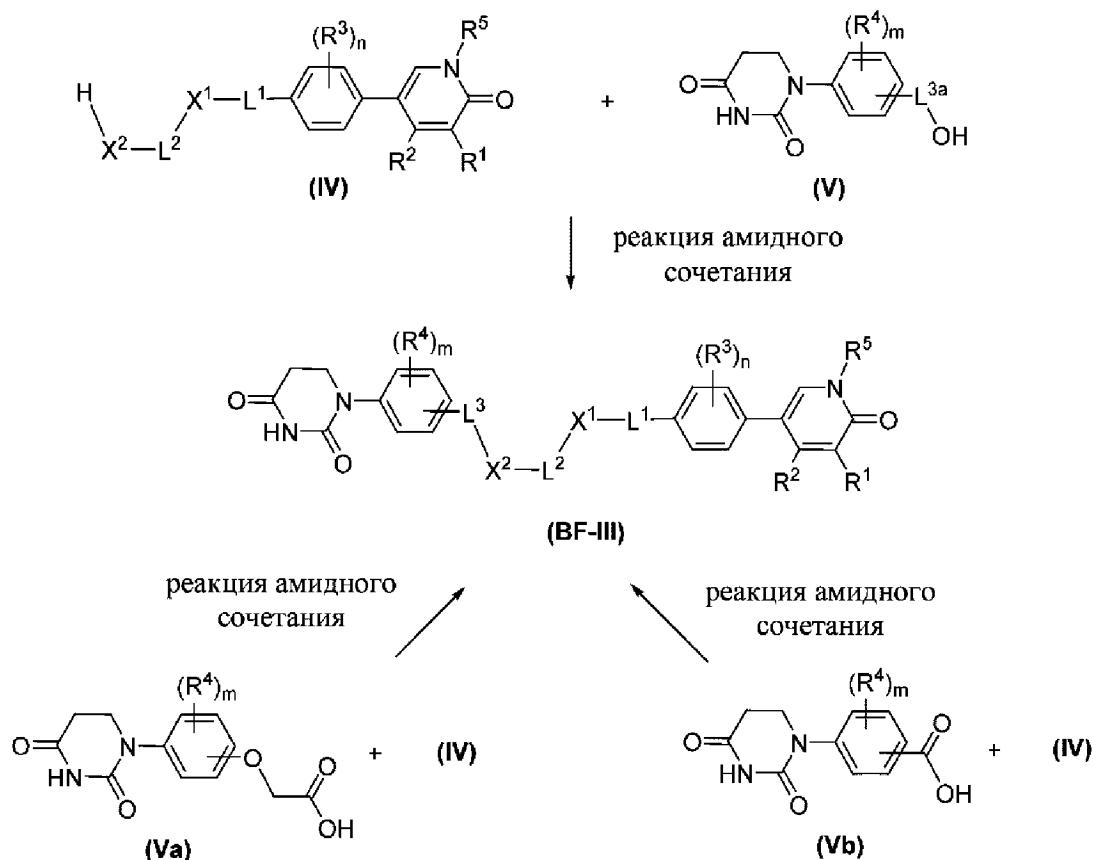
формулы (IIIa) с применением условий, таких как ZnCl_2 и NaBH_3CN , в смеси растворителей, таких как THF/DMSO и MeOH, обеспечивает получение соединения формулы (BF-IIIc).

Схема 1a



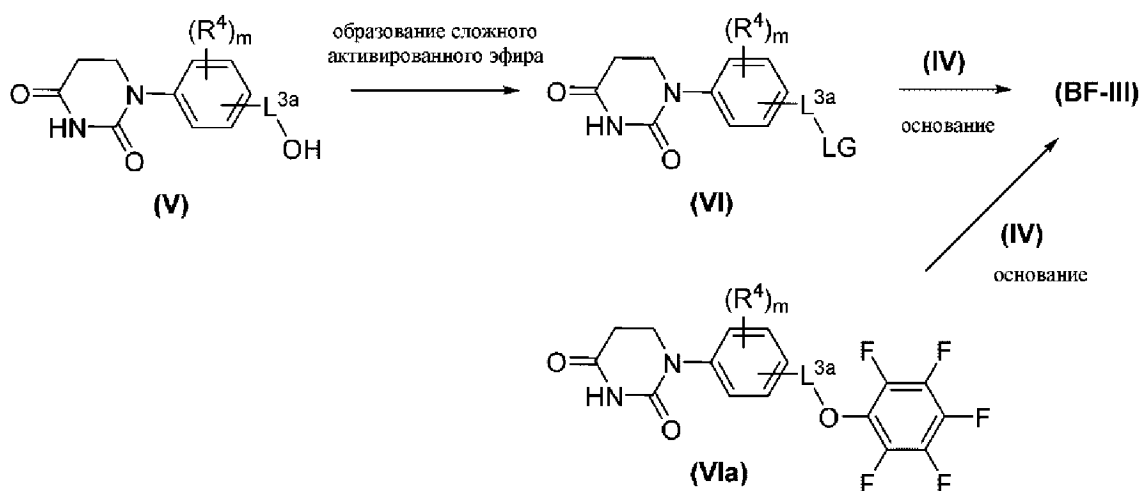
В качестве альтернативы соединения формулы (BF-III) могут быть синтезированы из соединения формулы (IV), где X^2 является азотсодержащим гетероциклом, например, пиперидином или пиперизанином, и соединения формулы (V) в соответствии со схемой 2 в ходе реакции амидного сочетания с применением реагента для реакции амидного сочетания, такого как HATU, в растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как DIPEA. L^{3a} определен как подгруппа линкеров L^3 , которые содержат карбонильную группу и, таким образом, способны обеспечивать получение соединений (V), содержащих функциональную группу карбоновой кислоты. Конкретные варианты осуществления формулы (V), такие как соединения формулы (Va) и (Vb), таким образом, способны к связыванию с молекулами формулы (IV) при использовании реакции амидного сочетания с получением соединений формулы (BF-III).

Схема 2



Соединения формулы (BF-III) также могут быть синтезированы в соответствии со схемой 3. Соединения формулы (V), такие как (Va) и (Vb), могут быть превращены в соединение формулы (VI), содержащее активированный сложный эфир, где LG определен как уходящая группа; при этом конкретный пример (VI) представляет собой сложный эфир пентафторфенила (VIa). Соединения формулы (VI), включая (VIa), затем могут быть обработаны на отдельной стадии соединением формулы (IV) в растворителе, таком как DMF, и основанием, таким как триэтиламин, с получением соединения формулы (BF-III).

Схема 3



Соединения формулы (III) могут быть синтезированы посредством двух стадий в результате реакции между соединениями формулы (V) и формулы (VII), где PG

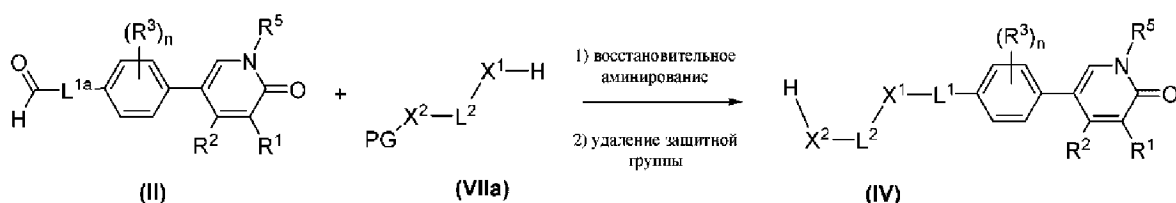
представляет собой защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонил, в соответствии со схемой 4. Таким образом, реакция амидного сочетания с применением реагента, такого как HATU, в растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как DIPEA, с последующей реакцией удаления защитной группы с применением условий, таких как TFA в DCM или HCl в 1,4-диоксане и метаноле, обеспечивает получение (III). Подобным образом, активированные сложные эфиры, такие как (VI), включая соединения формулы (VIa), могут реагировать с соединением формулы (VII) в растворителе, таком как DMF, и основанием, таким как триэтиламин, с образованием амида. Последующее удаление защитной группы, как описано выше, обеспечивает получение соединения формулы (III).

Схема 4



Двухстадийное восстановительное аминирование с последующей процедурой удаления защитной группы может быть использовано для синтеза соединений формулы (IV), начиная с соединения формулы (II) и соединения формулы (VIIa), в соответствии со схемой 5. В определенных вариантах осуществления, в случае когда L^2 является симметричным, а X^1 и X^2 являются одинаковыми, (VII) и (VIIa) являются эквивалентными.

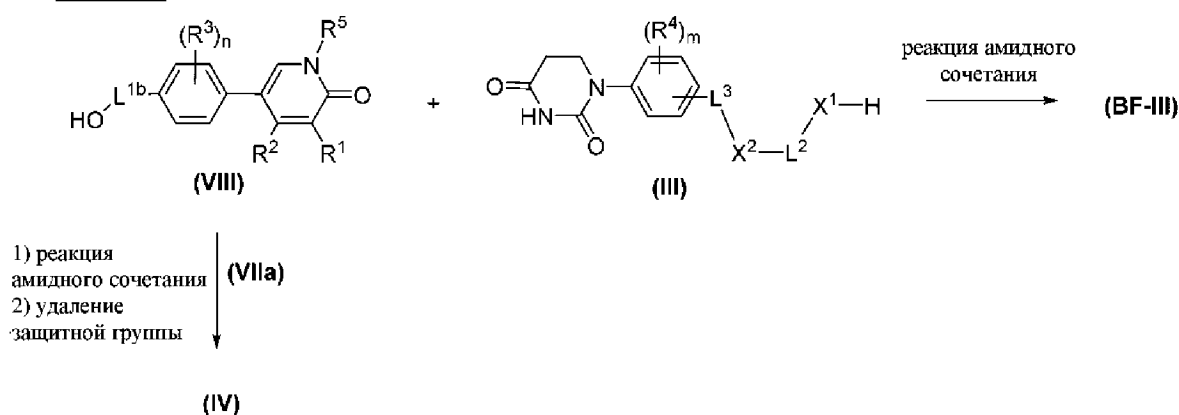
Схема 5



Соединения формулы (BF-III) могут быть синтезированы из карбоновой кислоты формулы (VIII) и соединения формулы (III) в соответствии со схемой 6, где L^{1b} определен как подгруппа линкеров L^1 , которые содержат карбонильную группу и, таким образом, способны обеспечивать получение соединений (VIII), содержащих функциональную группу карбоновой кислоты. Подходящие условия включают применение реагента, такого как HATU, в растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как DIPEA. Кроме того, соединения формулы (VIII) можно вводить в реакцию с соединением формулы (VIIa) в условиях, аналогичных условиям реакции амидного сочетания, с получением после удаления защитной группы при применении условий, таких как TFA в

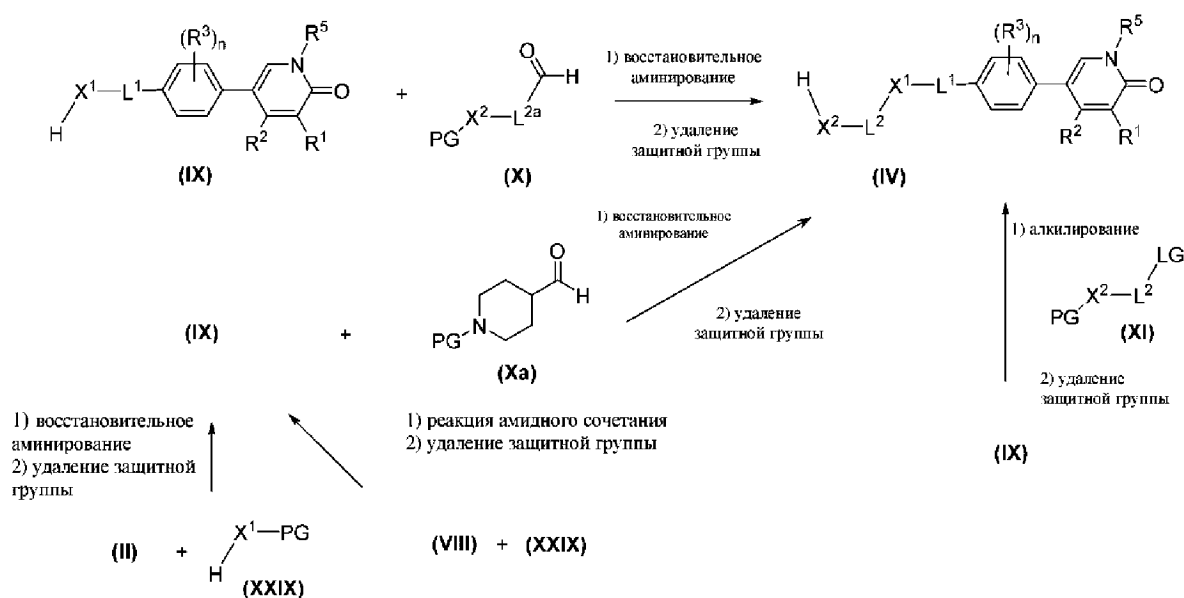
DCM или HCl в 1,4-диоксане и метаноле, соединения формулы (IV).

Схема 6



Соединения формулы (IV) могут быть синтезированы из соединения формулы (IX) и соединения формулы (X) в соответствии со схемой 7. В данном варианте осуществления L^{2a} определен как линкер, который короче на одну метиленовую группу, чем L², где это допускается формулой L² (например, в одном варианте осуществления (IV), если L² представляет собой -CH₂-, то L^{2a} представляет собой связь). Таким образом, более конкретный вариант осуществления соединения (X) может представлять собой соединение формулы (Xa). Соединения (X), включая соединения, такие как (Xa), могут реагировать с (IX) при использовании реакции восстановительного аминирования. Могут быть использованы условия, такие как ZnCl₂ и NaBH₃CN, в смеси растворителей, такой как THF/DMSO и MeOH. Последующая реакция удаления защитной группы с применением условий, таких как HCl в 1,4-диоксане и метанол или TFA в дихлорметане, обеспечивает получение (IV).

Схема 7

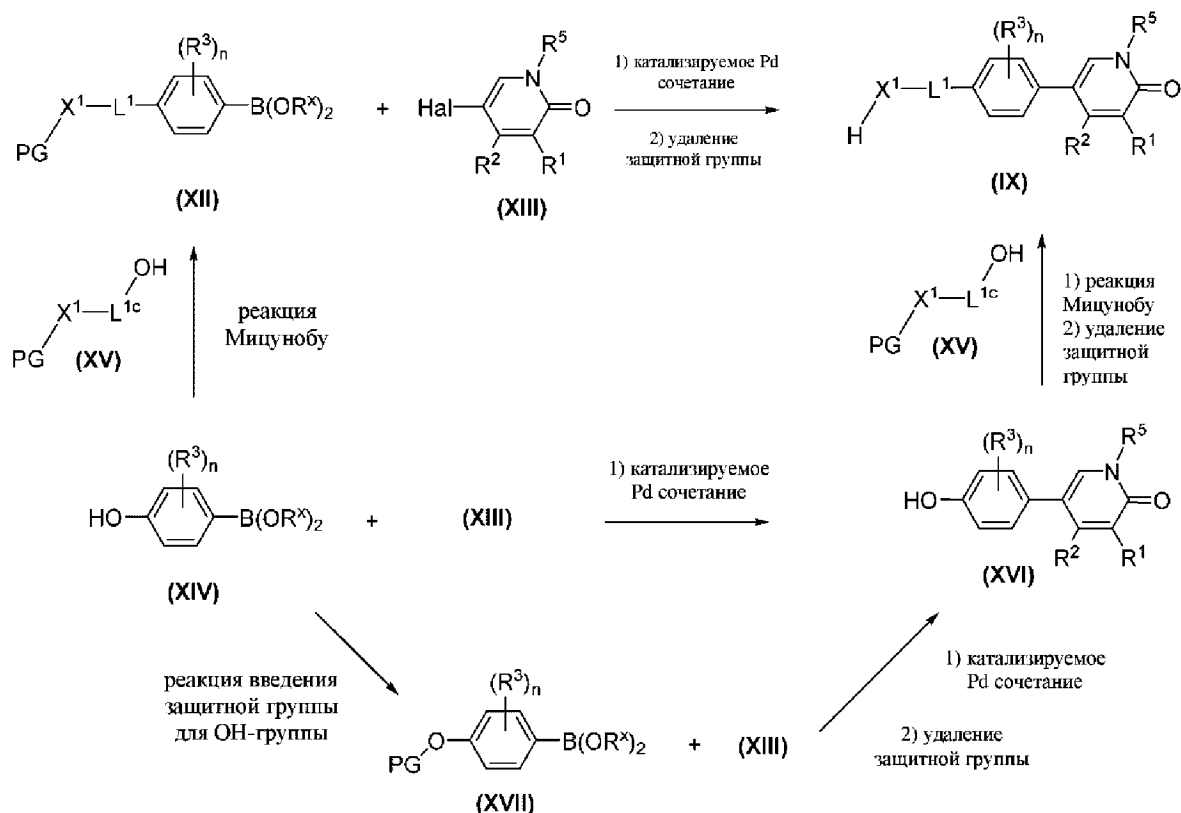


Соединение (IX) может также вступать в реакцию алкилирования с соединениями формулы (XI) и основанием, таким как K₂CO₃, в растворителе, таком как ацетонитриле, с

последующей реакцией удаления защитной группы, как описано выше, с получением соединений формулы (IV). Соединения формулы (IX) могут быть синтезированы посредством реакции восстановительного аминирования соединения формулы (II) с защищенным амином (XXIX) с последующим удалением защитной группы, или в качестве альтернативы с применением реакции амидного сочетания, осуществляемой между соединением формулы (VIII) и защищенным амином (XXIX), с последующим удалением защитной группы. Условия являются аналогичными таковым, которые уже описаны выше в данном документе для подобных превращений.

Соединения формулы (IX) могут быть получены в ходе реакции сочетания, катализируемой палладием, такой как реакция Сузуки, между соединением формулы (XII), где $B(OR^x)_2$ определяет либо бороновую кислоту, либо сложный эфир (включающий циклические сложные эфиры бороновой кислоты, такие как пинаколовые сложные эфиры), и соединением формулы (XIII), где Hal обозначает галоген, с последующей реакцией удаления защитной группы (схема 8).

Схема 8



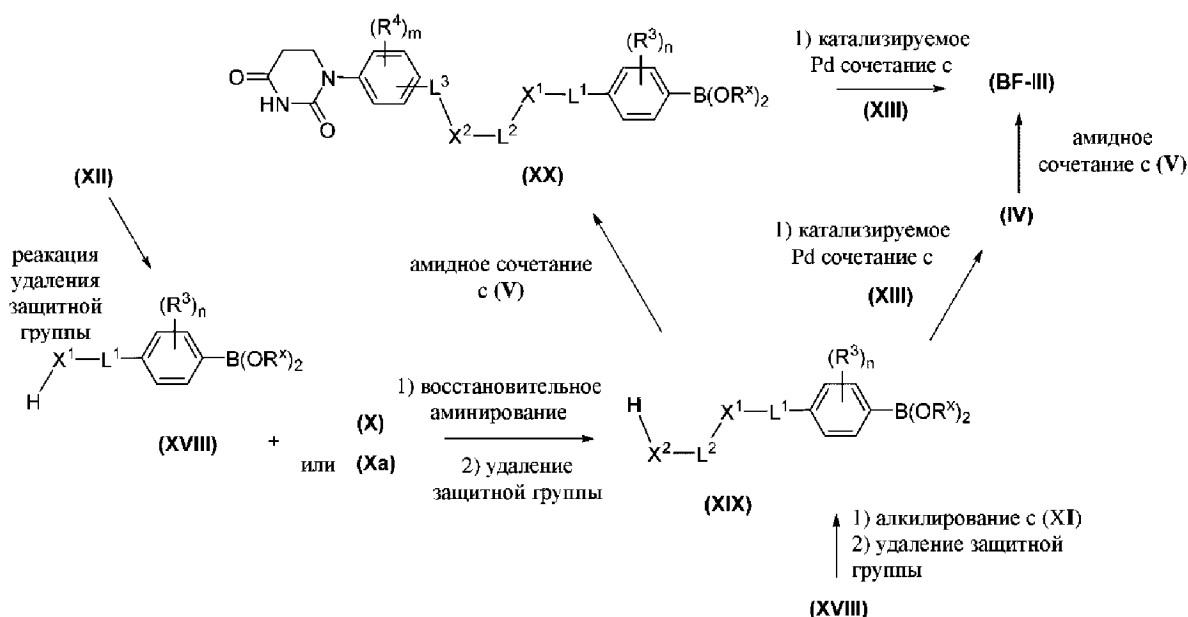
Условия для реакции Сузуки могут включать использование катализатора (например, $PdCl_2(dppf)$) и основания (например, Na_2CO_3) в смеси растворителей (например, диоксан/вода). Для последующей реакции удаления защитной группы могут быть использованы условия, такие как HCl в 1,4-диоксане и дихлорметане или TFA в дихлорметане (схема 8).

Конкретные варианты осуществления (XII), где L^1 содержит атом кислорода, могут быть синтезированы из соединения формулы (XIV) и соединения формулы (XV) с

применением реакции Мицунобу в присутствии фосфинового реагента, такого как трифенилфосфин, и сложного эфира азокарбоксилата, такого как диэтилазодикарбоксилат. В данном примере L^{1c} определен как линкер, который короче на один атом кислорода, чем L^1 , где это допускается формулой L^1 (например, в одном варианте осуществления (XII), если L^1 представляет собой O, то L^{1c} представляет собой связь; аналогично, если L^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{O}-$, то L^{1c} представляет собой $-\text{CH}_2-$). Процедура, аналогичная процедуре Мицунобу, может быть использована для получения соединений формулы (IX) непосредственно из (XV) и соединения формулы (XVI). Соединение (XVI) может быть получено в ходе катализируемой палладием реакции сочетания соединений формулы (XIV) и (XIII) с применением условий подобным тем, которые уже описаны в данном документе выше. Необязательно гидроксил соединения (XIV) может быть защищен с помощью защитной группы, такой как простой триалкилсилильный эфир, с применением галогенида триалкилсилила или трифлатного реагента (такого как TBDMSCl) и основания, такого как имидазол, в растворителе, таком как DCM, с получением соединения формулы (XVII). Такие соединения (XVII) могут затем реагировать с (XIII) с применением условий катализируемой палладием реакции сочетания, таких как те, что описаны ранее, с последующей реакцией удаления защитной группы с применением TBAF и TEA в растворителе, таком как THF, с получением (XVI), как это изображено на схеме 8.

Широко известные специалистам в данной области техники последовательности реакций иногда могут осуществляться в другом порядке, приводя к получению подобных соединений. Например, на схеме 9 представлена альтернативная последовательность для получения соединений формулы (BF-III) с применением процедур, подобных тем, которые уже описаны в данном документе выше. Таким образом, соединение формулы (XII) можно подвергать реакции удаления защитной группы с получением соединения формулы (XVIII).

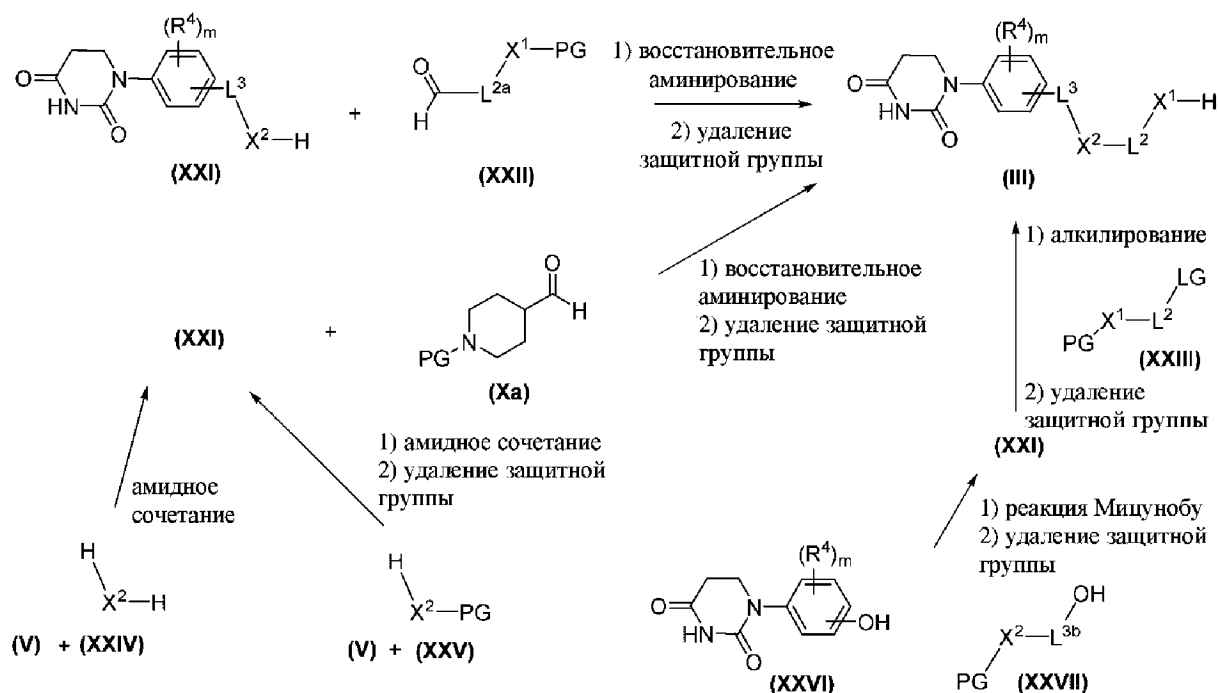
Схема 9



Условия могут включать обработку кислотой, такой как TFA, в растворителе, таком как дихлорметан. Затем соединения формулы (XVIII) могут быть превращены в соединения формулы (XIX) с применением ряда различных путей, представленных на схеме 9 (в аналогичных условиях и по прямой аналогии с синтезом соединений (IV) из (IX), представленным на схеме 7). Затем соединения (XIX) можно подвергать реакции амидного сочетания с соединением формулы (V) с применением реагента, такого как NATU, в растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как DIPEA, с образованием соединений формулы (XX). Такие соединения (XX) можно впоследствии подвергать катализируемой палладием реакции сочетания с применением катализатора (например, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) и основания (например, Na_2CO_3) в смеси растворителей (например, диоксан/вода) с получением соединений формулы (BF-III). Соединения формулы (XIX) могут непосредственно принимать участие в катализируемой палладием реакции сочетания в аналогичных условиях с получением соединения формулы (IV). Затем соединение формулы (IV) может вступать в реакцию амидного сочетания с (V), как это уже описано в данном документе выше.

Соединения формулы (III) могут также быть синтезированы в соответствии со схемой 10. Таким образом, соединение формулы (III) может быть синтезировано путем осуществления реакции соединения формулы (XXI) и соединения формулы (XXII), где L^{2a} определен ранее, в ходе реакции восстановительного аминирования с последующей реакцией удаления защитной группы с применением условий, подобных тем, которые уже описаны в данном документе выше. Определенные варианты осуществления (XXII) могут быть эквивалентны определенным вариантам осуществления (X), если X^1 и X^2 одинаковы; при этом пример представляет собой соединение формулы (Xa), которое может реагировать в аналогичной последовательности с (XXI) с образованием (III). Соединения формулы (III) могут также быть получены из соединений формулы (XXI) в ходе алкилирования с использованием соединений (XXIII) с последующей реакцией удаления защитной группы. Следует отметить, что определенные варианты осуществления (XXIII) могут быть эквивалентны определенным вариантам осуществления (XI), если X^1 и X^2 одинаковы.

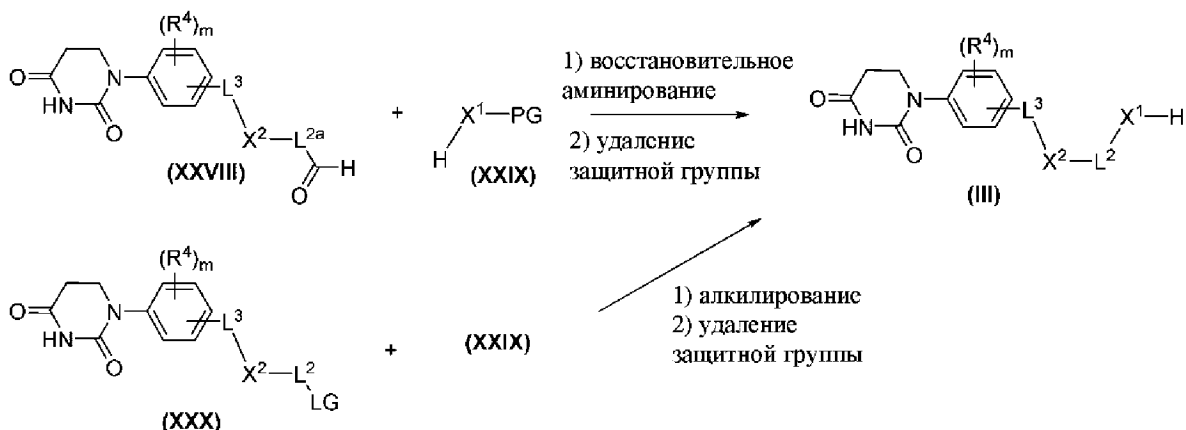
Схема 10



Соединения формулы (XXI) могут быть получены, например, путем осуществления реакции соединения формулы (V) с соединением, таким как (XXIV) в ходе реакции амидного сочетания или с (XXV) в ходе реакции амидного сочетания, с последующей реакцией удаления защитной группы. Пример (XXIV) может представлять собой симметричный диамин, такой как пиперазин; пример (XXV) может представлять собой монозащищенный диамин. В случае определенных примеров, где L^3 содержит атом кислорода, соединения формулы (XXI) могут быть синтезированы из соединения, такого как (XXVI), и соединения, такого как (XXVII), с применением реакции Мицунобу в присутствии фосфинового реагента, такого как трифенилфосфин, и сложного эфира азокрбосилата, такого как диэтилазодикарбосилат, с последующей реакцией удаления защитной группы с применением условий, которые уже описаны в данном документе выше. В этом случае L^{3b} определен как линкер, который короче на один атом кислорода, чем L^3 , где это допускается формулой L^3 (например, в одном варианте осуществления (XXI), если L^3 представляет собой O, то L^{3b} представляет собой связь; аналогично, если L^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-$, то L^{3b} представляет собой $-\text{CH}_2-$).

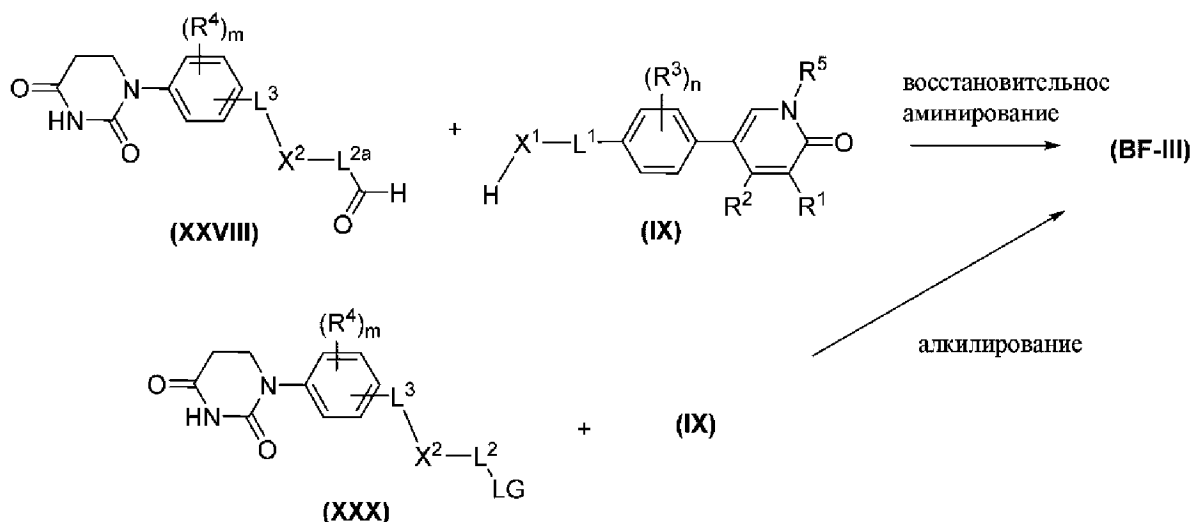
Соединения формулы (III) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 11. Таким образом, промежуточное соединение формулы (XXVIII) может вступать в реакцию восстановительного аминирования с соединением формулы (XXIX), после чего продукт подвергают удалению защитной группы в ранее описанных условиях с получением (III). Подобным образом, последовательность реакций алкилирования, удаления защитной группы, начиная с (XXX) и (XXIX), обеспечивает получение соединений формулы (III). Опять же, могут быть использованы условия реакции, подобные тем, которые уже описаны в данном документе выше.

Схема 11



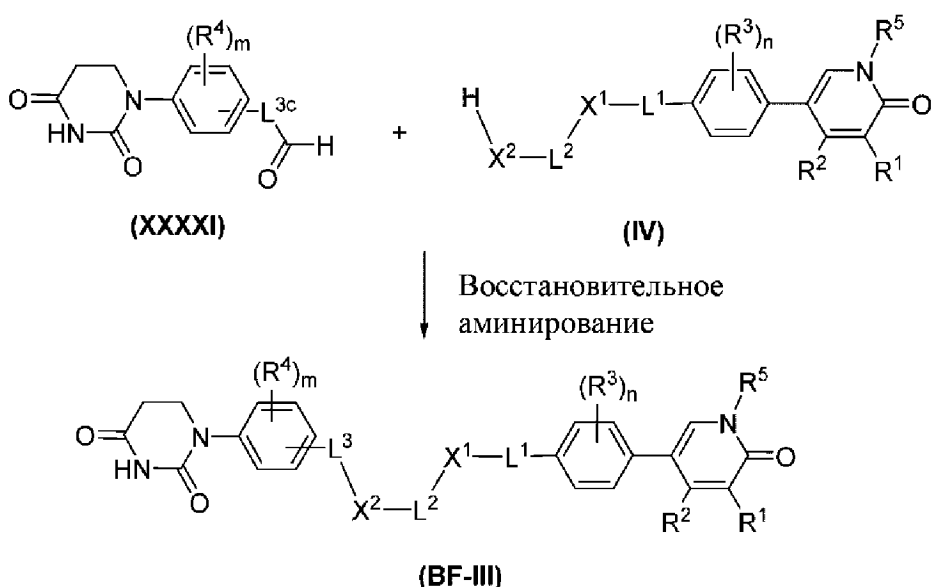
Соединения формулы (BF-III) могут быть получены по аналогии в соответствии со схемой 12 с применением соединения формулы (IX). Восстановительное аминирование (IX) с (XXVIII) обеспечивает получение соединения формулы (BF-III). Алкилирование (IX) с (XXX) может также непосредственно обеспечивать получение соединения формулы (BF-III).

Схема 12

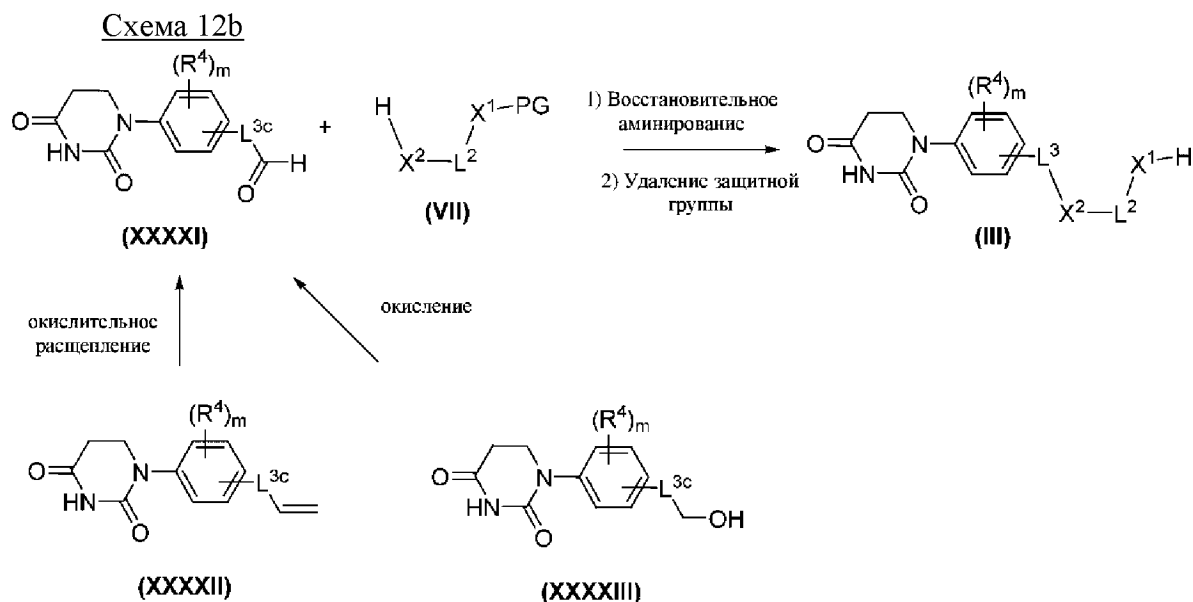


Соединения формулы (BF-III), где X^1 предусматривает функциональную аминогруппу, как например азотсодержащий гетероцикл, например, пиперидинил или пиперазинил, могут быть получены в соответствии со схемой 12a. Восстановительное аминирование соединения формулы (IV) и альдегида формулы (XXXXI) с применением условий, таких как $ZnCl_2$ и $NaBH_3CN$, в смеси растворителей, такой как THF и MeOH, обеспечивает получение соединения формулы (BF-III). L^{3c} определен как линкер, который короче на одну метиленовую группу, чем L^3 , где это допускается формулой L^3 (например, в одном варианте осуществления, если L^3 представляет собой $-OCH_2CH_2-$, то L^{3c} представляет собой $-OCH_2-$). Подходящий L^3 включают C_{1-6} алкилен и C_{1-6} гетероалкилен.

Схема 12a



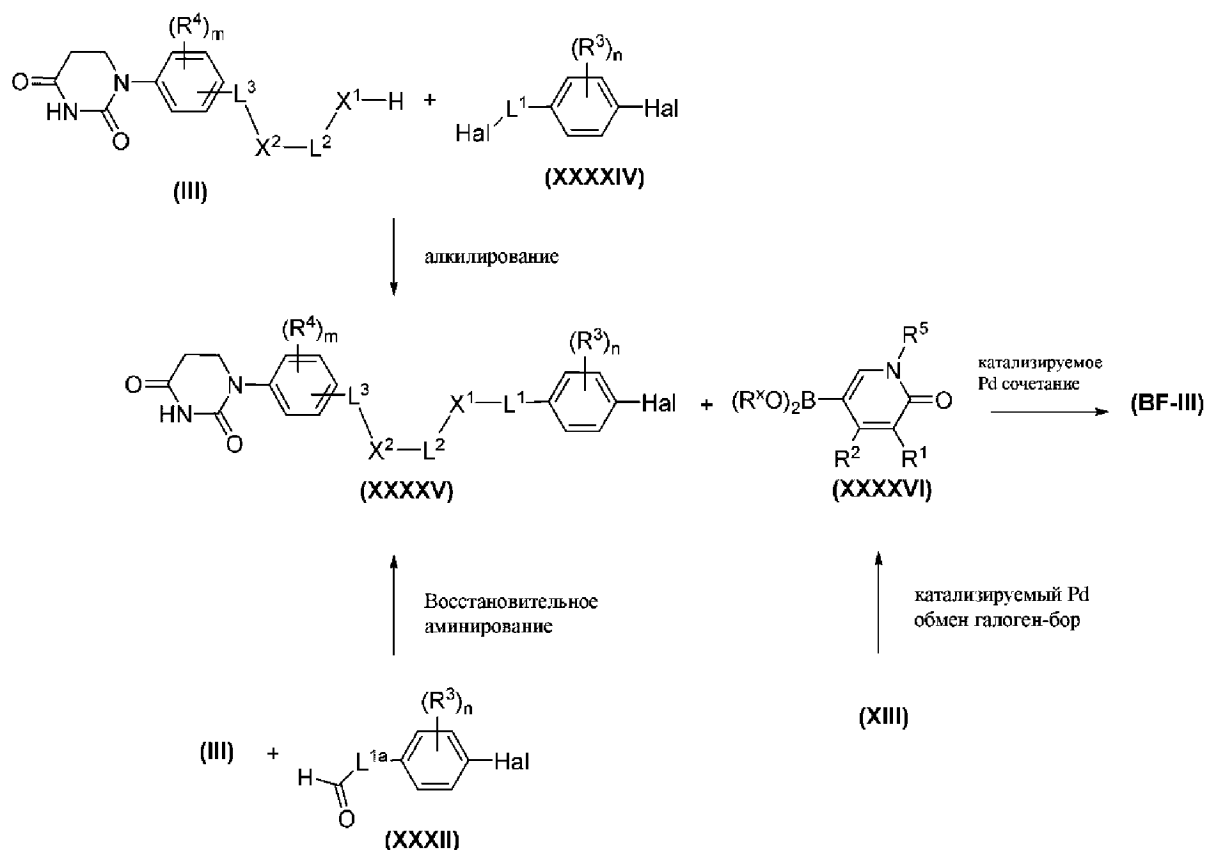
Альдегиды формулы (XXXXI) могут также вступать в реакцию восстановительного аминирования с применением условий, подобных тем, которые описаны выше, с соединением формулы (VII) с последующей реакцией удаления защитной группы, как например в кислотных условиях, с образованием соединений формулы (III), как это описано в схеме 12b. Соединения формулы (XXXXI) могут быть получены посредством реакции окислительного расщепления соответствующего алкена (XXXXII), например, посредством озонолиза в растворителе, таком как DCM, или посредством окисления спирта формулы (XXXXIII) с применением окислителя, такого как периодинан Десса-Мартина.



Алкилирование соединения формулы (III) с использованием алкилгалогенида формулы (XXXXIV), такого как 1-бром-4-бромметилбензол, в растворителе, таком как ацетонитрил, с основанием, таким как DIPEA, может обеспечивать получение соединений формулы (XXXXV). Такие молекулы формулы (XXXXV) могут реагировать с подходящей бороновой кислотой или производным сложного боронового эфира формулы

(XXXXVI) в реакции перекрестного сочетания, катализируемой палладием, с получением соединений формулы (BF-III) в соответствии со схемой 12с. Подходящие условия включают применение катализатора, такого как $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, и основания, такого как натрий карбонат, в диоксане и воде в микроволновом реакторе при температуре около 100°C в течение 65 минут. Соединения формулы (XXXXV) могут также быть получены посредством восстановительного аминирования (III) с альдегидами формулы (XXXII) в условиях, подобных тем, которые описаны ранее. Бороновая кислота или ее производное (XXXXVI) могут быть синтезированы с применением реакции обмена галоген-бор, катализируемой палладием, начиная с соответствующего галогенированного соединения (XIII). Подходящие условия включают реакцию с BISPIN с применением катализатора, такого как $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, и основания, такого как ацетат калия, в диоксане при температуре около 90°C в течение 3 часов.

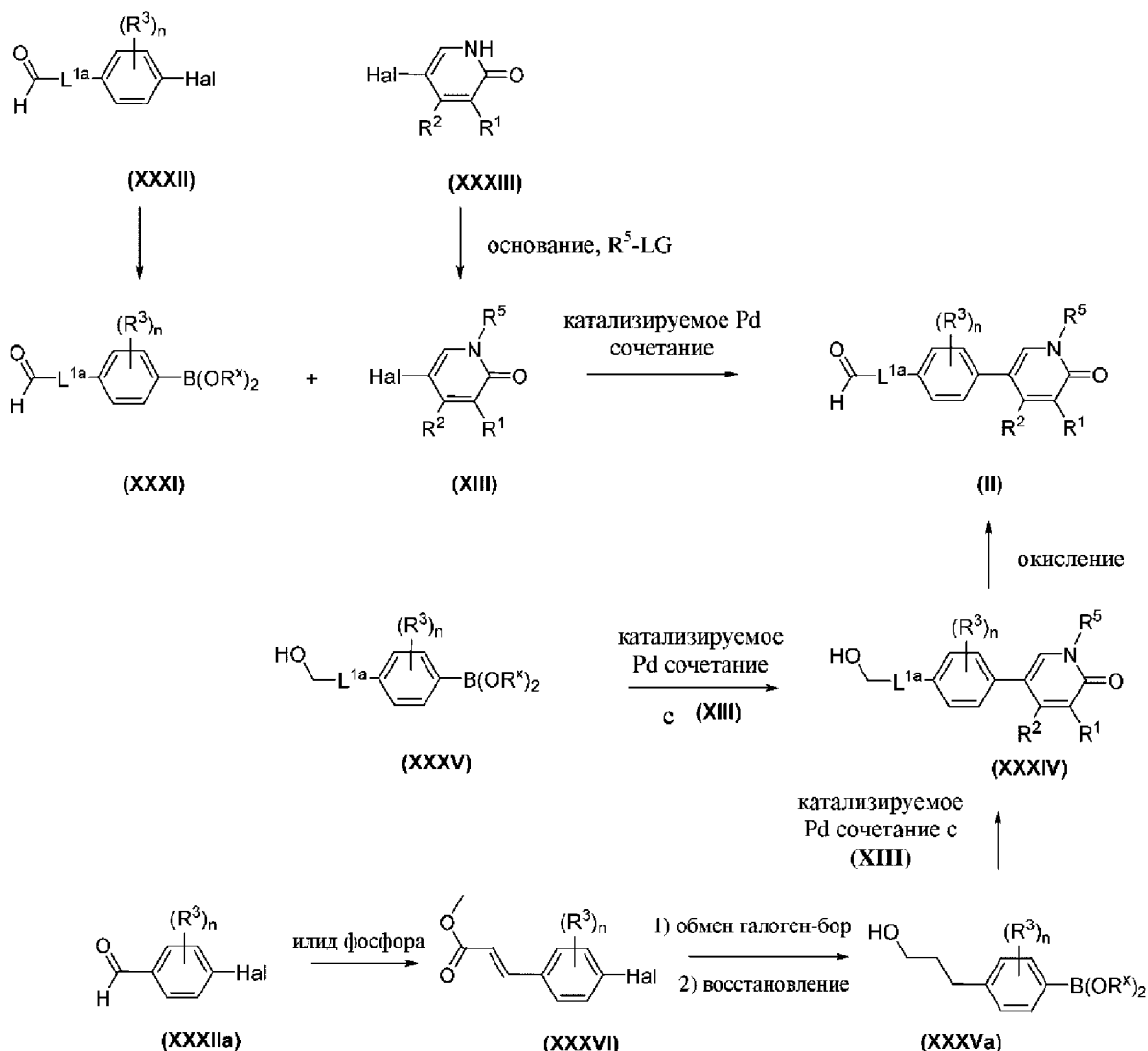
Схема 12с



Соединения формулы (II) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 13 в результате катализируемой палладием реакции сочетания между соединениями формулы (XXXI) и (XIII). Hal определен как атом галогена, такой как атом брома или йода, и LG относится к уходящей группе, такой как галогеновая группа или мезилат. Соединения (XXXI), где $\text{B}(\text{OR}^x)_2$ определяет либо бороновую кислоту, либо сложный эфир (включая циклические сложные бороновые эфиры, такие как пинаколовые сложные эфиры), могут быть синтезированы из соответствующего арилгалогенида (XXXII) посредством реакции обмена галоген-бор. Примером условий является применение димера сложного

боронового эфира (например, бис(пинаколато)дибор), катализатора на основе Pd, такого как $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, и основания, такого как KOAc, в растворителе, таком как 1,4-диоксан или DME. Соединения (XIII) могут быть образованы посредством алкилирования соединения формулы (XXXIII) с применением основания и алкилирующего средства $\text{R}^5\text{-LG}$, такого как алкилгалогенид. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой метил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой C_{2-6} алкил. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой бутил. Соединения формулы (II) могут также быть получены из соответствующего спирта формулы (XXXIV) посредством окисления с применением реагента, такого как 2-йодоксибензойная кислота (IBX) в DMSO.

Схема 13

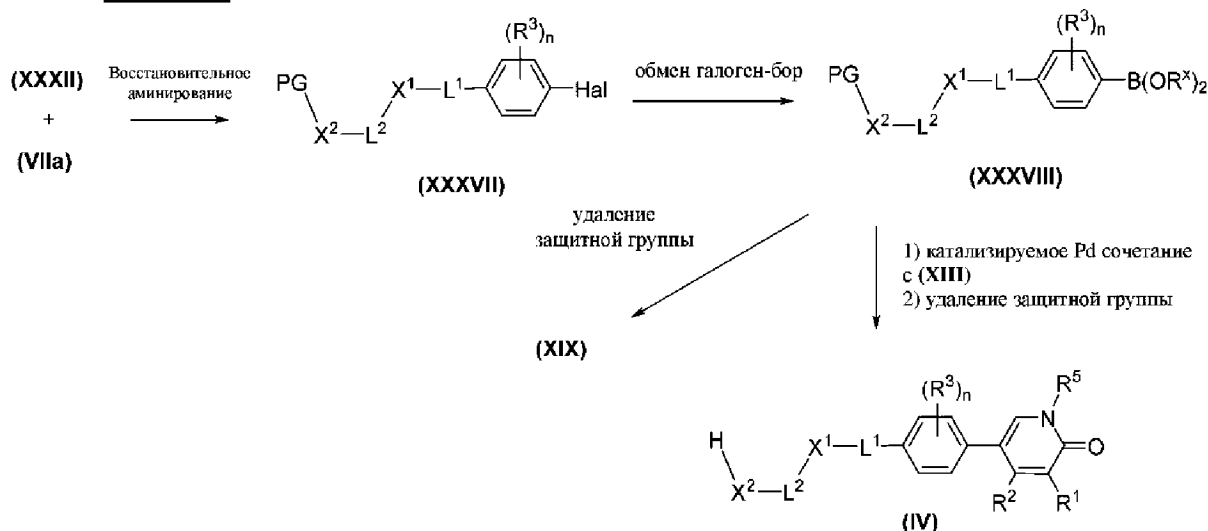


В свою очередь, соединения формулы (XXXIV) могут быть получены посредством Pd-катализируемой реакции между (XIII) и (XXXV). Конкретный вариант осуществления формулы (XXXV), представляющий собой (XXXVa), может быть получен посредством обработки альдегидов формулы (XXXIIa) реагентом, представленным илидом фосфора, полученным в результате реакции, такой как реакция Хорнера-Эммонса, с применением, например, метил-2-(диметоксифосфорил)ацетата и основания, такого как NaH, в THF. Это

обеспечивает получение соединений формулы (XXXVI), которые могут вступать в реакцию обмена галоген-бор с применением условий, которые уже описаны выше, с последующим восстановлением с образованием соединений формулы (XXXVa). Восстановление может происходить последовательно путем осуществления восстановления двойной связи с использованием газообразного водорода и катализатора Pd/C в растворителе, таком как метанол, с последующим восстановлением сложноэфирных функциональных групп с помощью восстановителя, такого как LiAlH_4 , в растворителе, таком как THF.

В соответствии со схемой 14 соединения формулы (XXXII) и (VIIa) могут обеспечивать получение соединения формулы (XXXVII) в условиях восстановительного аминирования, как уже описано в данном документе выше. Реакция обмена галоген-бор может затем обеспечивать получение соединений формулы (XXXVIII), которые могут затем вступать в катализируемую палладием реакцию сочетания с последующей реакцией удаления защитной группы, например, с применением кислоты, такой как HCl, в растворителях, таких как DCM, MeOH и диоксан, с получением (IV). Простое удаление защитной группы (XXXVIII) обеспечивает получение соединений формулы (XIX).

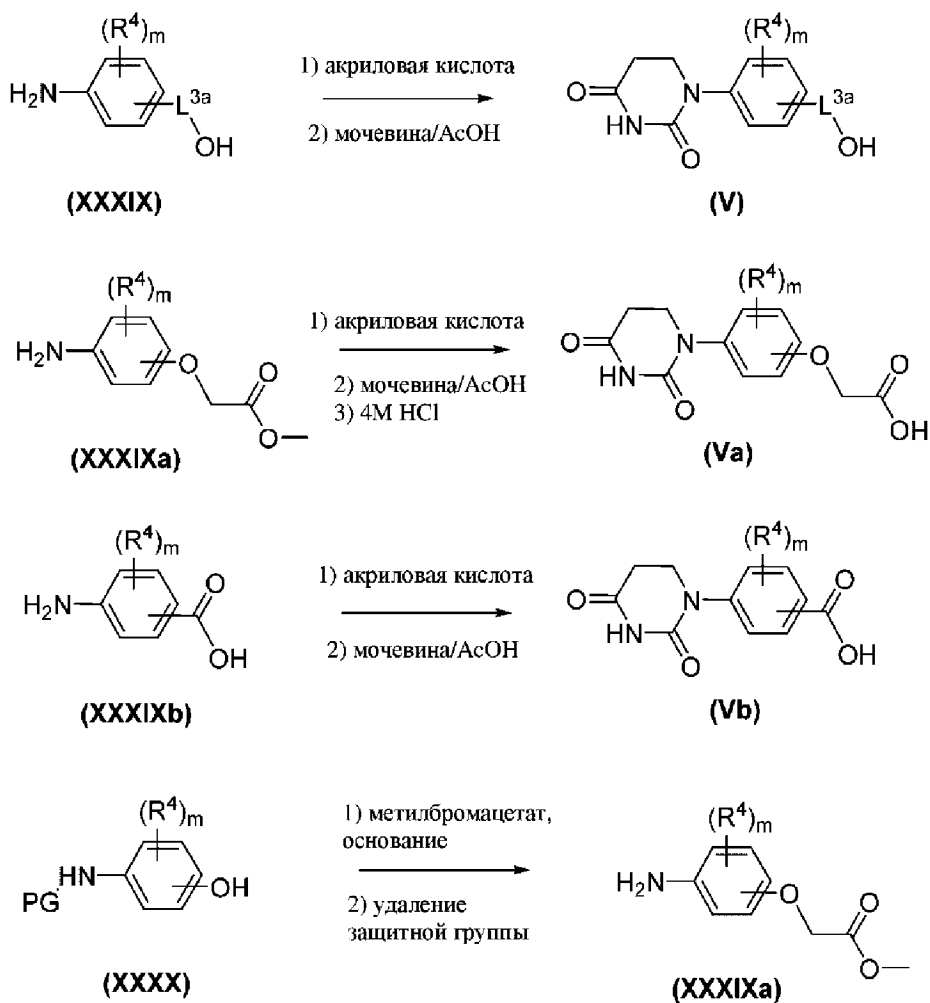
Схема 14



Соединения формулы (V) могут быть синтезированы в соответствии со схемой 15 из соответствующих аминов (XXXIX) посредством сопряженного присоединения к акриловой кислоте обычно при нагревании выше 70°C с сорастворителем, таким как вода, с последующей реакцией с мочевиной и уксусной кислотой также при повышенной температуре, такой как 120°C , с образованием дигидроурацила. Данная реакция эффективно выполняется для получения подклассов (V), таких как (Va) и (Vb), из исходных материалов, таких как (XXXIXa) и (XXXIXb) соответственно. В случае (Va) получение дигидроурацила можно проводить с использованием соответствующего фенольного сложного эфира уксусной кислоты (XXXIXa), и сложный эфир может быть гидролизован при использовании кислотных условий, таких как обработка HCl на конечной стадии. Соединения, такие как (XXXIXa), доступны для получения из

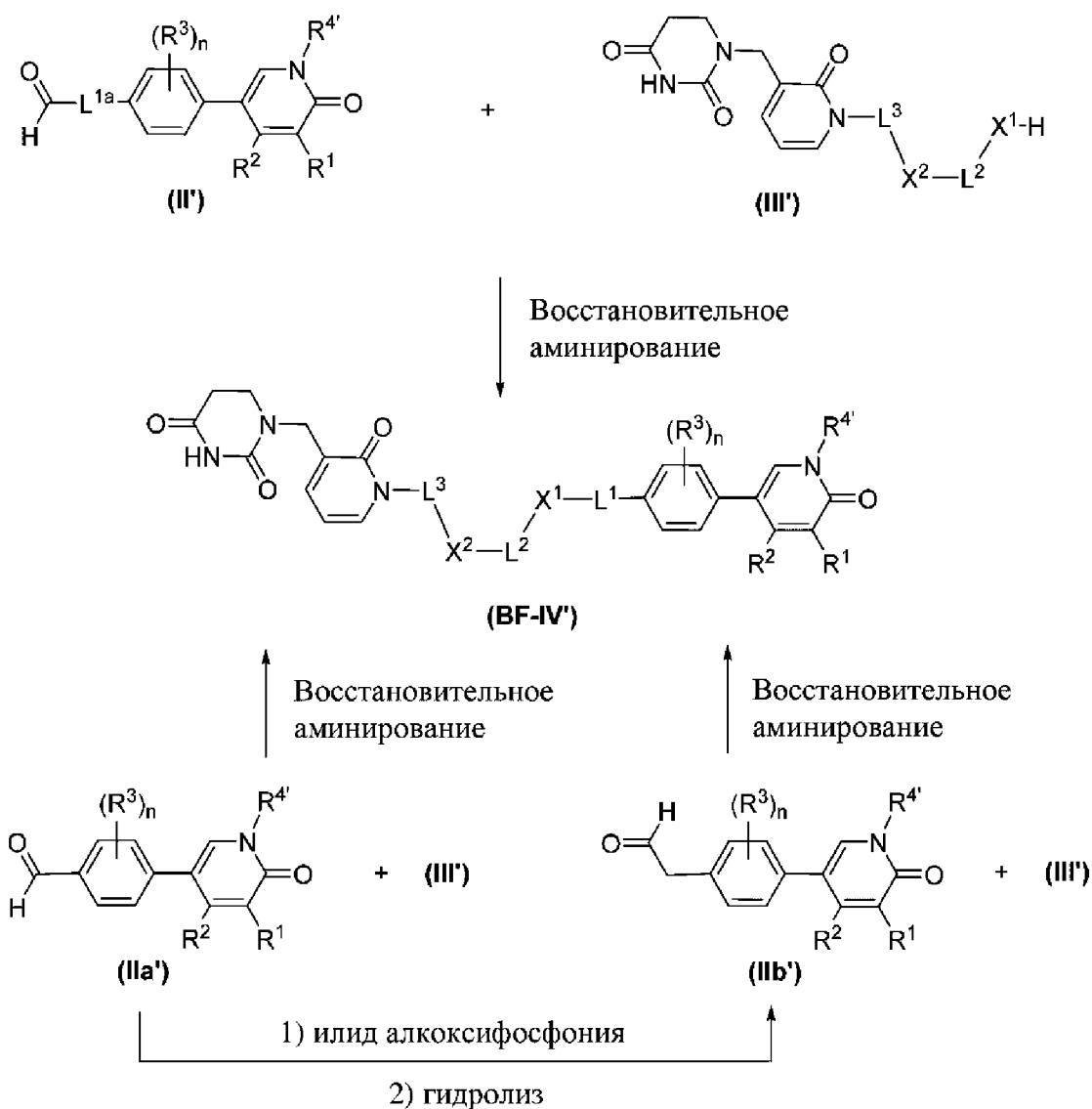
аминофенолов с защищенным азотом (XXXX), например Вос-защищенным азотом, за две стадии. Сначала алкилирование фенола с применением основания, такого как Cs_2CO_3 , и сложного эфира 2-галогенацетата, такого как метилбромацетат, в растворителе, таком как ацетон, с добавкой, такой как калий йодид, обеспечивает получение промежуточного соединения, которое может подвергаться удалению защитной группы по N с применением, например, кислоты, такой как TFA, в растворителе, таком как диоксан, с получением соединений формулы (XXXIXa).

Схема 15



Соединения формулы (BF-IV'), где X^1 представляет собой азотсодержащий гетероцикл, например, пиперидинил или пиперазинил, и $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{X}^2, \text{L}^1, \text{L}^2, \text{L}^3$ и n определены ранее, могут быть получены в соответствии со схемой 16. Таким образом, реакция соединения формулы (II') и соединения формулы (III'), например в ходе реакции восстановительного аминирования, с применением условий, таких как ZnCl_2 и NaBH_3CN , в смеси растворителей, такой как THF/DMSO и MeOH, обеспечивает получение соединения формулы (BF-IV'). L^{1a} определен как линкер, который короче на одну метиленовую группу, чем L^1 , где это допускается формулой L^1 (например, в одном варианте осуществления, если L^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, то L^{1a} представляет собой $-\text{CH}_2-$). Подходящие L^1 включают C_{1-6} алкилен и C_{1-6} гетероалкилен.

Схема 16

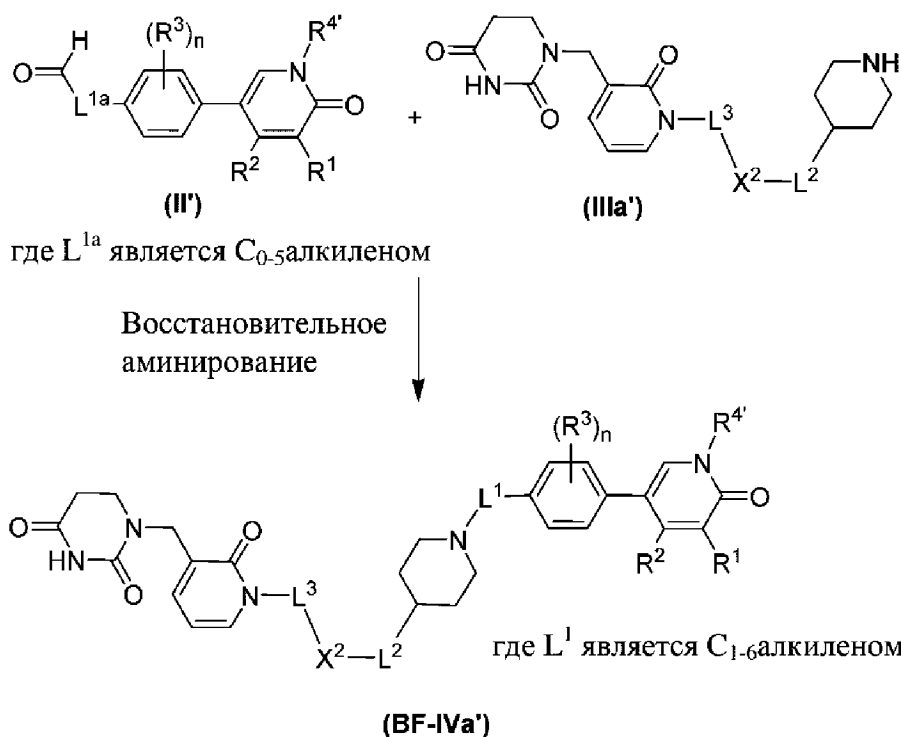


В одном варианте осуществления конкретные примеры соединений формулы (II') могут включать (IIa') и (IIb'); оба из (IIa') и (IIb') могут реагировать сходным образом с соединениями формулы (III') (например, в реакции восстановительного аминирования) с получением соединения формулы (BF-IV'). В одном варианте осуществления могут быть получены соединения формулы (II') с более длинной цепью, например, посредством превращения (IIa') в (IIb'). Это может быть достигнуто, например, посредством осуществления реакции (IIa') с таким илидом алкоксифосфония, который получен из галогенида (метоксиметил)трифенилфосфония и основания (например, калия трет-бутоксид (KO^tBu) и т. д.), в растворителе (например, тетрагидрофуран (THF), диэтиловый эфир (Et₂O) и т. д.) с образованием простого энольного эфира, который затем гидролизуется на второй стадии.

В одном варианте осуществления соединения формулы (BF-IVa'), где X¹ является пиперидинилом, L¹ является C₁₋₆алкиленом, и R¹, R², R³, R⁴, X², L², L³ и n определены ранее, могут быть получены в соответствии со схемой 16a. Например, восстановительное аминирование соединения формулы (II') и соединения формулы (IIIa') с применением

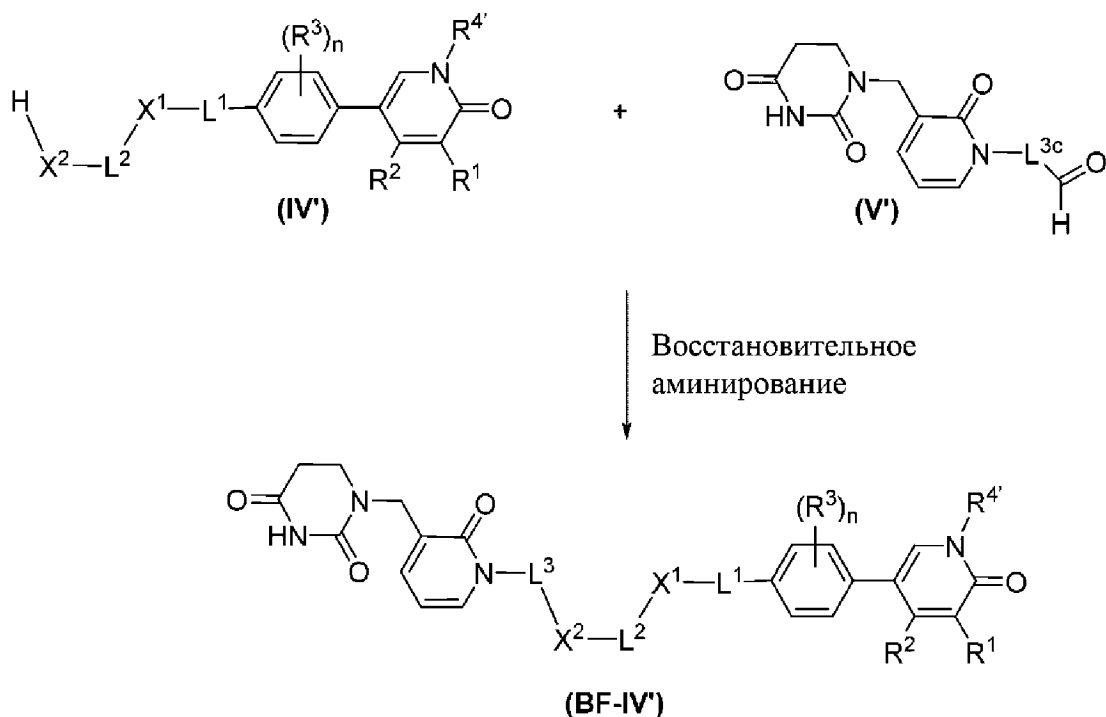
условий, таких как ZnCl_2 и NaBH_3CN , в смеси растворителей, таких как THF/DMSO и MeOH, обеспечивает получение соединения формулы (BF-IVa').

Схема 16a



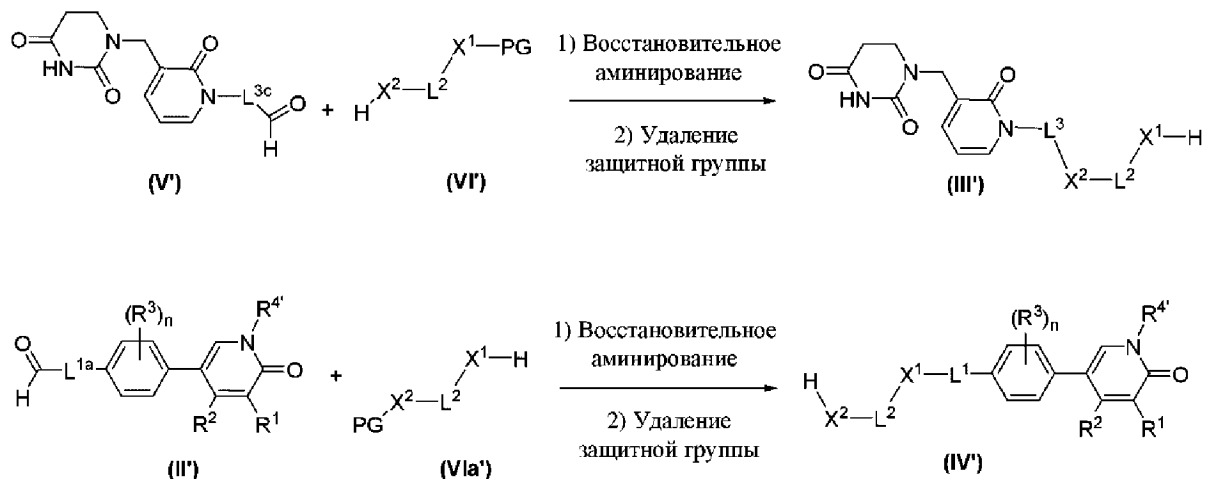
В качестве альтернативы соединения формулы (BF-IV') могут быть синтезированы из соединения формулы (IV'), где X^2 представляет собой азотсодержащий гетероцикл, например, пиперидинил или пиперазинил, и соединения формулы (V') в соответствии со схемой 17 посредством реакции восстановительного аминирования с применением условий, таких как ZnCl_2 и NaBH_3CN , в смеси растворителей, таких как THF/DMSO и MeOH. L^{3c} определен как линкер, который короче на одну метиленовую группу, чем L^3 , где это допускается формулой L^3 (например, в одном варианте осуществления, если L^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, то L^{3c} представляет собой $-\text{CH}_2-$). Подходящие L^3 включают C_{2-6} алкилен и C_{2-6} гетероалкилен.

Схема 17

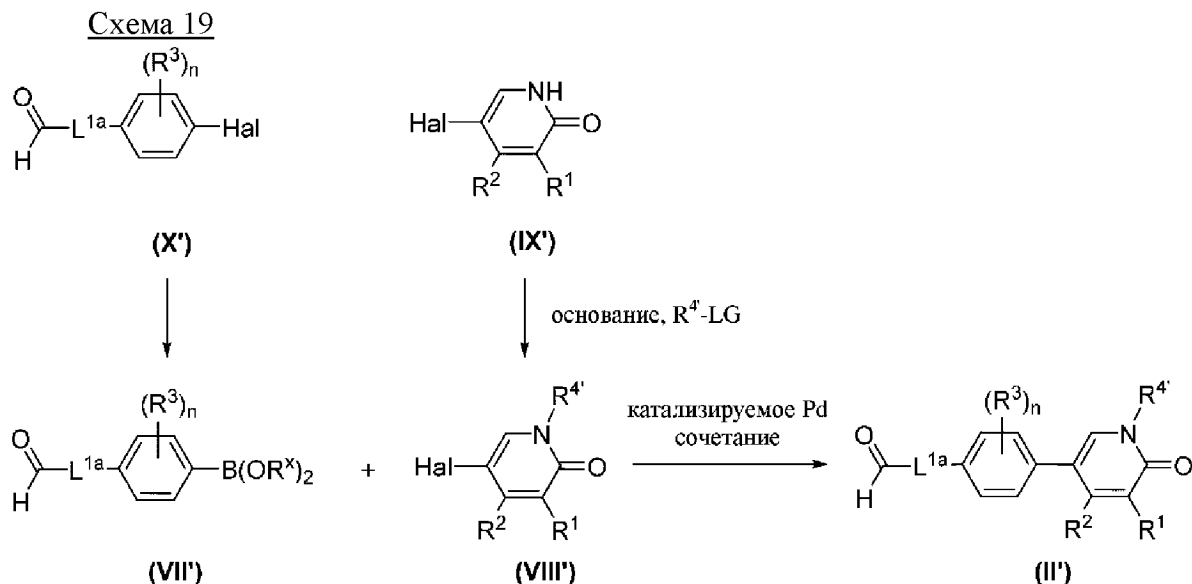


Соединения формулы (III') и формулы (IV') могут быть синтезированы, как показано на схеме 18. Например, соединения формулы (III') могут быть синтезированы посредством двух стадий из соединений формулы (V') и формулы (VI'), где PG представляет собой защитную группу, такую как *трет*-бутоксикарбонил, в соответствии со схемой 18. Восстановительное аминирование в условиях, таких как обработка с помощью ZnCl_2 , с последующей обработкой цианоборгидридом натрия в растворителях, таких как THF, DMSO и MeOH, с последующим удалением защитной группы в кислотных условиях, например, с применением HCl в 1,4-диоксане и дихлорметане, обеспечивает получение соединения формулы (III'). Подобным образом, двухстадийное восстановительное аминирование с последующей процедурой удаления защитной группы можно использовать для синтеза соединений формулы (IV'), начиная с соединения формулы (II') и соединения формулы (VIa'). В определенных вариантах осуществления, в случае когда L^2 является симметричным, а X^1 и X^2 являются одинаковыми, (VI') и (VIa') являются эквивалентными.

Схема 18



Соединения формулы (II') могут быть получены посредством катализируемой палладием реакции сочетания, такой как реакция Сузуки, с участием соединения формулы (VII') и соединения формулы (VIII') с применением подходящего катализатора (например, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ и т. д.) и основания (например, Na_2CO_3 и т. д.) в смеси растворителей (например, диоксан/вода и т. д.) в соответствии со схемой 18.

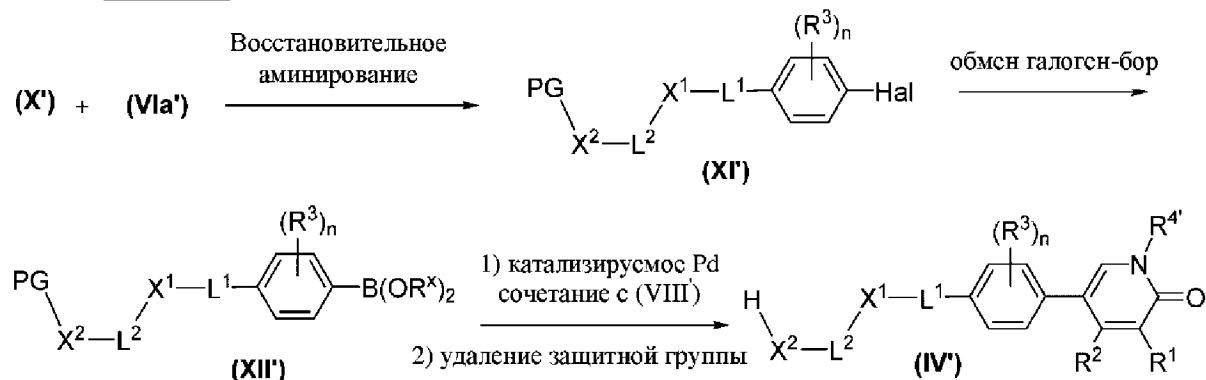


На схеме 19 Hal представляет собой атом галогена, такой как атом брома или йода, и LG представляет собой уходящую группу, такую как галогенидная группа или мезилат. Соединения формулы (VII'), где $\text{B}(\text{OR}^x)_2$ определяет либо бороновую кислоту, либо сложный эфир (включая циклические сложные бороновые эфиры, такие как пинаколовые сложные эфиры), могут быть синтезированы из соответствующего арилгалогенида, соединения (X'), посредством реакции обмена галоген-бор. Иллюстративные условия включают димер сложного боронового эфира (например, бис(пинаколато)дибор), катализатор на основе Pd, такой как $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, и основание, такое как KOAc, в растворителе, таком как 1,4-диоксан. Соединения формулы (VIII') могут быть синтезированы посредством алкилирования соединения формулы (IX') с применением основания и алкилирующего средства $\text{R}^{4'}$ -LG (например, алкилгалогенида). В одном варианте осуществления $\text{R}^{4'}$ представляет собой метил. В одном варианте осуществления $\text{R}^{4'}$ представляет собой C_{2-6} алкил. В одном варианте осуществления $\text{R}^{4'}$ представляет собой бутил.

Как это хорошо известно специалистам в данной области техники, последовательности реакций иногда могут осуществляться в другом порядке, приводя к получению подобных соединений. Например, на схеме 20 представлена альтернативная последовательность для получения соединений формулы (IV') с применением процедур, подобных тем, которые уже описаны в данном документе выше. Таким образом, соединения формулы (X') и (VIa') могут обеспечивать получение соединения формулы (XI') в условиях реакционного аминирования, как ранее описано в данном документе выше. Реакция обмена галоген-бор обеспечивает получение соединений формулы (XII'),

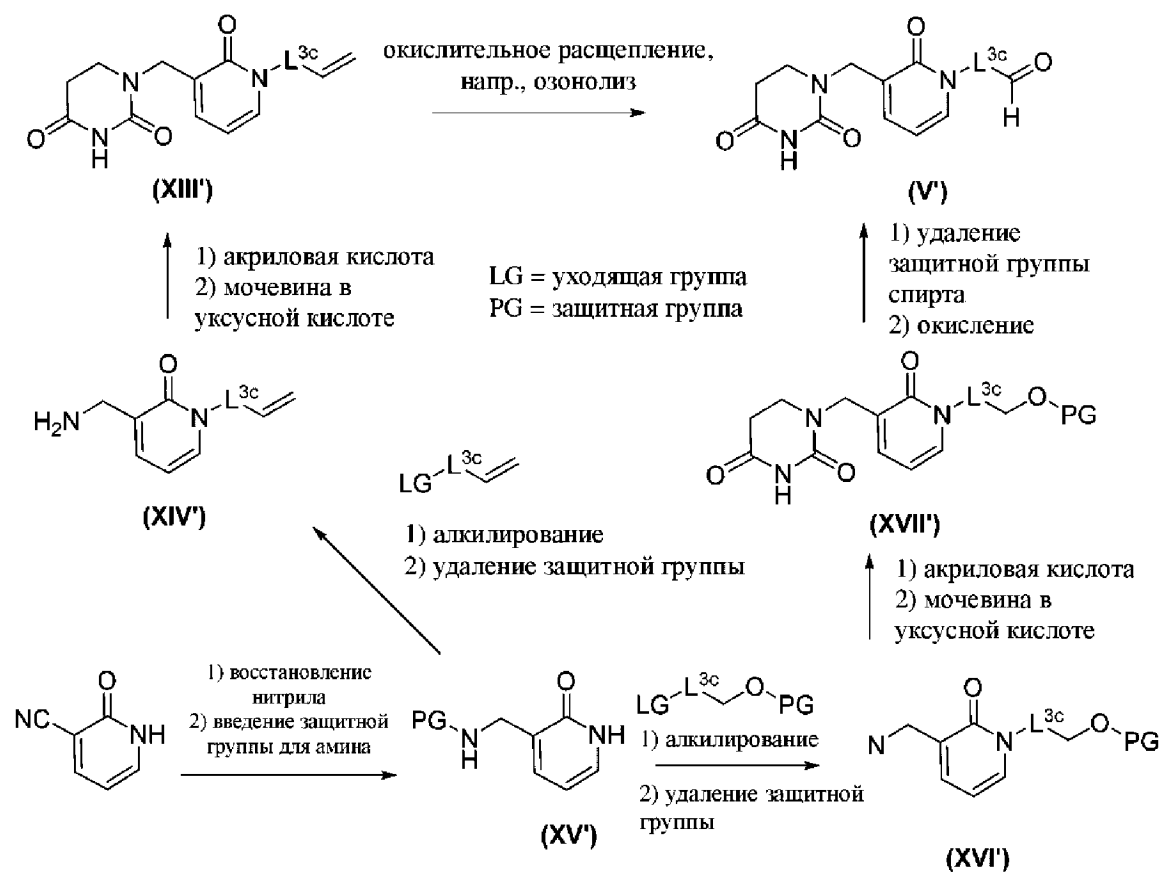
которые затем могут вступать в катализируемую палладием реакцию сочетания с последующей реакцией удаления защитной группы, например, с применением кислоты, такой как HCl, в растворителях, таких как DCM, MeOH или диоксан, с получением соединения формулы (IV').

Схема 20



Соединение формулы (V') может быть получено из соединения формулы (XIII') с применением реакции окислительного расщепления, такой как озонолиз, как показано на схема 21. Соединения формулы (XIII') могут быть получены из соответствующего амина формулы (XIV') посредством сопряженного присоединения амина к акриловой кислоте с последующей реакцией с мочевиной и уксусной кислотой с образованием дигидроурацила формулы (XIII'). Амины формулы (XIV') могут быть получены из 3-цианопиридин-2-она посредством предварительного восстановления нитрила с применением условий, таких как гидрогенизация в присутствии никеля Ренея, в растворе метанол/аммиак, с последующим введением защитной группы для азота с получением соединения формулы (XV'), например, с обычной защитной группой для амина, такой как *трет*-бутоксикарбонильная группа. Алкилирование промежуточного соединения (XV') алкилирующим средством, таким как аллилбромид, и основанием, таким как калий карбонат, в растворителе, таком как DMF, с последующим удалением защитной группы с применением, например, HCl в смеси растворителей DCM и диоксана обеспечивает получение соединения формулы (XIV'). В качестве альтернативы соединения формулы (V') могут быть синтезированы из соединения формулы (XV') посредством алкилирования с применением алкилирующего средства, предусматривающего защищенный спирт, с последующим удалением защитной группы (PG) с получением молекулы с формулой (XVI'). Образование дигидроурацила с применением ранее описанного способа обеспечивает получение соединений формулы (XVII'). Удаление защитной группы для спирта с последующим окислением до альдегида с применением окислителя, такого как периодинан Десса-Мартина, необязательно в растворителе обеспечивает получение соединения формулы (V').

Схема 21



Смесь энантиомеров, диастереомеров и цис/транс-изомеров, полученная в результате осуществления описанного выше способа, может быть разделена на их отдельные компоненты посредством методики с применением хиральной соли, хроматографии с применением нормальной фазы, обращенной фазы или хиральной колонки, в зависимости от характера разделения.

Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент, таким образом, может быть использован для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О, О'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфокислоты. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также можно разделять посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или по сути чистые

геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Следует понимать, что в указанных выше описании и формулах, различные группы R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , L^1 , L^2 , L^3 , m, n и другие переменные являются такими, как определено выше, если не указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения из схем 1, 1a, 2-12, 12a, 12b, 12c, 13-16, 16a и 17-21 представлены с выбранными радикалами только для иллюстрации общей методики синтеза соединений, раскрытых в данном документе. Получение конкретных промежуточных соединений и примеры, предусматривающие применение общих способов, описанных выше, подробно представлены в экспериментальном разделе.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем или сущность настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что данные примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что это не предполагает каких-либо ограничений объема настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к разнообразным другим вариантам осуществления, их модификациям и эквивалентам, которые могут предложить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, известных в области органического синтеза. Подразумевается, что во всех способах при необходимости можно использовать защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. Работу с защитными группами проводят в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Green и P.G.M. Wuts (1999), "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е издание, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием методов, очевидных для специалистов в данной области.

Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Используемые сокращения являются общепринятыми в уровне техники и приведены ниже.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются коммерчески доступными либо могут быть получены с помощью способов органического синтеза, известных специалисту средней квалификации в данной области. Также соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

Сокращения

Å ангстрем
 ACN ацетонитрил
 водн. водный
 бар бар
 BISPIN бис(пинаколато)дибор
 Вос трет-бутилоксикарбонил
 br широкий
 CHX циклогексан
 конц. концентрированный
 Cs₂CO₃ карбонат цезия
 d дублет
 dd дублет дублетов
 DCM дихлорметан
 DEAD диэтилазодикарбоксилат
 DIAD диизопропилазодикарбоксилат
 DIEA диэтилизопропиламин
 DIPEA диизопропилэтиламин
 DME 1,2-диметоксиэтан
 DMF N, N-диметилформамид
 DMSO диметилсульфоксид
 dppf 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
 Et₂O диэтиловый эфир
 EtOAc этилацетат
 EtOH этанол
 ч. час(-ы)
 H₂ водород
 H₂SO₄ серная кислота
 H₃PO₄ фосфорная кислота
 НАТУ гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1,2,3-триазоло[4,5-
 b]пиридиний-3-оксида
 HCl водород
 HCOOH муравьиная кислота
 НЕК эмбриональная почка человека
 HOAc уксусная кислота
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 IBX 2-йодоксибензойная кислота
 iPrOH изопропанол
 K₂CO₃ карбонат калия
 KI йодид калия
 KOAc ацетат калия

л литр
 LC-MS жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
 LiBr бромид лития
 LiHMDS бис(триметилсилил)амид лития
 m мультиплет
 М молярный
 MeOH метанол
 мг миллиграмм
 MgSO₄ сульфат магния
 МГц мегагерц
 мин. минута(-ы)
 мл миллилитр
 мм миллиметр
 mM ммоль/л
 мкм микрометр
 мкМ мкмоль/л
 мкмоль микромоли
 мкл микролитр
 моль моли
 ммоль миллимоль(-и)
 mM ммоль/л
 MS масс-спектрометрия
 MsCl метансульфонилхлорид
 MTBE метил-трет-бутиловый эфир
 MW молекулярная масса
 NaBH₃CN цианоборгидрид натрия
 NaBH(OAc)₃ триацетоксиборгидрид натрия
 Na₂CO₃ карбонат натрия
 NaH гидрид натрия
 NaHCO₃ бикарбонат натрия
 NaNO₂ нитрит натрия
 NaOAc ацетат натрия
 NaOH гидроксид натрия
 NH₄Cl хлорид аммония
 NH₄HCO₃ гидрокарбонат аммония
 NH₄OAc ацетат аммония
 NH₄OH гидроксид аммония
 нм нанометр
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 OsO₄ тетраоксид осмия

Pd/C палладий на активированном угле
 PdCl₂(dppf) дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)
 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) и дихлорметана
 PE петролейный эфир
 PPh₃ трифенилфосфин
 ppm частей на миллион
 PtO₂ оксид платины
 RM реакционная смесь
 Rt время удерживания
 к. т. комнатная температура
 s синглет
 насыщ. насыщенный
 SCX сильный катионный обмен
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография
 t триплет
 t-BuOK трет-бутоксид калия
 TEA триэтиламин
 TFA трифторуксусная кислота
 THF тетрагидрофуран
 ZnCl₂ хлорид цинка

Аналитические способы

Общие условия

ЯМР. ЯМР-спектры получали на ЯМР-спектрометрах Bruker AVANCE (400 МГц, 500 МГц или 600 МГц) с применением ICON-NMR под управлением программы TopSpin. Спектры измеряли при 25°C, если не указано иное, и они представлены относительно резонанса растворителя.

LC-MS. Масс-спектры получали на системах LC-MS с применением методов электрораспылительной ионизации, химической ионизации или ионизации электронным ударом с помощью ряда инструментов, имеющих следующие конфигурации:

- система Waters Acquity UPLC/SQD с применением детектора с фотодиодной матрицей и одноквадрупольного масс-детектора;
- системы Agilent 1200 с масс-детектором серии G 6110;
- Agilent 1290 Infinity II с DAD (детектором с фотодиодной матрицей) и одноквадрупольным масс-детектором с ESI- и APCI-ионизацией (многорежимным);
- Waters Acquity UPLC с PDA (детектором с фотодиодной матрицей), ELSD (испарительным детектором светорассеяния) и одноквадрупольным масс-детектором с ESI-ионизацией;
- система Waters AutoPurification с PDA (детектором с фотодиодной матрицей) и одноквадрупольным масс-детектором с ESI-ионизацией.

$[M+H]^+$ относится к протонированному молекулярному иону химических веществ.

$[M-H]^-$ относится к молекулярному иону химических веществ с потерей одного протона.

$[M+Na]^+$ относится к молекулярному иону химических веществ с добавлением одного иона натрия.

$[M-\text{Вос}+H]^+$ относится к протонированному молекулярному иону химических веществ без защитной группы Вос.

Способ А или способ LCMS_A031

Колонка: SUNFIRE C18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: ACN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,2 мин.

Способ В

Колонка: SunFire C18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: ACN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,4 мин.

Способ С

Колонка: XBridge C18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. NH_4HCO_3 (10 мМ)

В: ACN

Скорость потока: 1,8 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,5 мин.

Способ D или способ LCMS_PL1

Колонка: ACQUITY UPLC® HSS T3 (2,1×50 мм, 1,8 мкм)

Температура колонки: 60°C

Элюенты: А: водн. HCOOH (0,05%), содержащая NH_4OAc (3,75 мМ)

В: ACN, содержащий HCOOH (0,04%)

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 98% В за 1,4 мин.

Способ Е

Колонка: SunFire C18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: ACN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,2 мин., затем 95% В в течение 1,3 мин.

Способ F или способ LCMSA010

Колонка: XBridge C18 (4,6 × 50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. NH_4HCO_3 (10 мМ)

В: ACN

Скорость потока: 1,8 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,5 мин., затем 95% В в течение 1,5 мин.

Способ G или способ LCMSA039

Колонка: XBridge C18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 40°C

Элюенты: А: водн. NH_4HCO_3 (10 мМ)

В: ACN

Скорость потока: 1,8 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,4 мин., затем 95% В за 1,6 мин.

Способ H или способ LCMSA043

Колонка: XBridge C18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 40°C

Элюенты: А: водн. NH_4HCO_3 (10 мМ)

В: ACN

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,5 мин.

Способ I

Колонка: SunFire C18 (3×30 мм, 2,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: ACN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,5 мин.

Способ J

Колонка: Phenomenex C18 (3,0×30 мм, 5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. NH_4HCO_3 (10 мМ)

В: ACN

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,5 мин. и 95% В в течение 0,7 мин.

Способ K

Колонка: ACQUITY UPLC® HSS T3 (2,1×50 мм, 1,8 мкм)

Температура колонки: 60°C

Элюенты: А: водн. НСООН (0,05%), содержащая NH_4OAc (3,75 мМ)

В: АСN, содержащий НСООН (0,04%)

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 1% до 98% В за 1,4 мин.

Способ L

Колонка: ACQUITY UPLC® HSS T3 (2,1×100 мм, 1,8 мкм)

Температура колонки: 60°C

Элюенты: А: водн. НСООН (0,05%), содержащая NH_4OAc (3,75 мМ)

В: АСN, содержащий НСООН (0,04%)

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Градиент: от 5% до 98% В за 9,4 мин.

Способ M

Колонка: ACQUITY UPLC® BEH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: водн. НСООН (0,05%), содержащая NH_4OAc (3,75 мМ)

В: iPrOH, содержащий НСООН (0,05%)

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент: от 5% до 98% В за 1,7 мин.

Способ N

Колонка: ACQUITY UPLC® BEH C18 (2,1×100 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: водн. НСООН (0,05%), содержащая NH_4OAc (3,75 мМ)

В: iPrOH, содержащий НСООН (0,05%)

Скорость потока: 0,4 мл/мин.

Градиент: от 5% до 60% В за 8,4 мин. и от 60% до 98% В за 1 мин.

Способ O

Колонка: SunFire C18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: АСN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,3 мин.

Способ P

Колонка: HALO C18 (4,6×30 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: АСN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 2,2 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,0 мин.

Способ LCMSA022

Колонка: SunFire C18 (3×30 мм, 2,5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: ACN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% В за 1,5 мин.

Способ LCMSA027

Колонка: Chromolith fast gradient RP-18e (50×3 мм)

Температура колонки: 35°C

Элюенты: А: водн. TFA (0,01%)

В: ACN, содержащий TFA (0,01%)

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: от 5% до 100% В за 0,8 мин., затем 100% В в течение 1,0 мин.

Способ LCMSA042

Колонка: Phenomenex C18 (3,0×30 мм, 5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: водн. NH_4HCO_3 (10 мМ)

В: ACN

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: Градиент: от 5% до 95% В за 1,5 мин., затем 95% В в течение 0,7 мин.

Способ LCMS-ACQ-QDA#КАВ0746 - основной

Колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН C18 (2,1×30 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: Вода+ NH_4OH (5 мМ)

В: ACN+ NH_4OH (5 мМ)

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 2% до 98% В за 1,4 мин.

Способ LCMS-ACQ-QDA#КАВ0746 - кислотный

Колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН C18 (2,1×30 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: Вода+0,1% HCOOH

В: ACN+0,1% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 2% до 98% В за 1,4 мин.

Способ LCMS IJ1

Колонка: CORTECSTM C18 (2,1×50 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+0,05% HCOOH +3,75 мМ NH_4OAc

В: ACN+0,04% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 98% В за 1,4 мин.

Способ LCMS JL1

Колонка: XBRIDGE® BEH™ C18 (2,1×50 мм, 2,5 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+5 мМ NH₄OH

В: ACN+5 мМ NH₄OH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 2% до 98% В за 9,4 мин.

Способ LCMS JL2

Колонка: CORTECS™ C18 (2,1×50 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+0,05% HCOOH+3,75 мМ NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: кривая от 1% до 98% В за 1,7 мин.

Способ LCMS JL5

Колонка: ASCENTIS® Express C18 (2,1×50 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 мМ NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент: от 1% до 50% В за 1,4 мин.; от 50% до 98% В за 0,3 мин.

Способ LCMS MLG1

Колонка: ACQUITY UPLC® BEH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 мМ NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент: от 1% до 98% В за 1,7 мин.

Способ LCMS MLG2

Колонка: CORTECS™ C18 (2,1×50 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 мМ NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 1% до 50% В за 1,4 мин.; от 50% до 98% за 0,3 мин.

Способ LCMS MLG3

Колонка: XBRIDGE® BEH™ C18 (2,1×50 мм, 2,5 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+5 мМ NH₄OH

В: ACN+5 mM NH₄OH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 2% до 98% В за 1,4 мин.

Способ LCMS MLG4

Колонка: ACQUITY UPLC® BE C18 (2,1×100 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 mM NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 0,4 мл/мин.

Градиент: от 1% до 60% В за 8,4 мин.; от 60% до 98% за 1,0 мин.

Способ LCMS MLG5

Колонка: ACQUITY UPLC® BEH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+0,05% HCOOH+3,75 mM NH₄OAc

В: ACN+0,04% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 98% В за 1,4 мин.

Способ LCMS MLG7

Колонка: CORTECS™ C18 (2,1×50 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 mM NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 1% до 98% В за 0,5 мин.; 1,30 мин. 98% В

Способ LCMS MLG8

Колонка: ASCENTIS® Express C18 (2,1×50 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 mM NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 1% до 50% В за 1,4 мин.; от 50% до 98% В за 0,3 мин.

Способ LCMS MLG9

Колонка: ACQUITY UPLC® BEH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 40°C

Элюенты: А: вода+0,1% TFA

В: ACN

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 5% до 98% В за 1,4 мин.

Способ LCMS MLG10

Колонка: CORTECS™ C18 (2,1×50 мм, 2,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 mM NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 0% до 50% В за 1,4 мин.; от 50% до 98% В за 0,4 мин.; 0,1 мин. 98% В

Способ LCMS MLG-new-2

Колонка: ACQUITY UPLC® BEH C18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм)

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+4,76% iPrOH+0,05% HCOOH+3,75 mM NH₄OAc

В: iPrOH+0,05% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: от 1% до 98% В за 1,7 мин.

Способ LCMS PL2

Колонка: ACQUITY UPLC® HSS T3 (2,1 × 50 мм, 1,8 мкм)

Температура колонки: 60°C

Элюенты: А: вода+0,05% HCOOH+3,75 mM NH₄OAc

В: ACN+0,04% HCOOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Градиент: вогнутый от 1% до 98% В за 1,4 мин.

Способ LCMS WX2

Колонка: Kinetex EVO C18 (2,1×30 мм, 5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: вода+0,0375% TFA

В: ACN+0,01875% TFA

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% (В за 1,55 мин.)

Способ LCMS WX3

Колонка: Kinetex EVO C18 (2,1×30 мм, 5 мкм)

Температура колонки: 50°C

Элюенты: А: вода+0,0375% TFA

В: ACN+0,01875% TFA

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: от 0% до 60% (В за 1,55 мин.)

Способ LCMS WX4

Колонка: Kinetex EVO C18 (2,1×30 мм, 5 мкм)

Температура колонки: 40°C

Элюенты: А: вода+0,025% NH₃

В: ACN

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Градиент: от 5% до 95% (В за 1,55 мин.)

Способы препаративной хроматографии

Очистку посредством хроматографии с нормальной и обращенной фазой проводили на системе Biotage Isolera One, или в качестве альтернативы на системе CombiFlash Rf200 или Rf+, или в качестве альтернативы на системе Interchim Puriflash 4250. Разделения с применением SFC проводили с использованием системы Waters preparative SFC-100-MS либо с детектором с фотодиодной матрицей Waters 2998, либо с одноквадрупольным MS-детектором Waters, используя MeOH в качестве модификатора. В целом обратное давление составляло 120 бар, скорость потока составляла 100 г CO₂/мин., и температура колонки составляла 40°C. Очистки посредством HPLC с обратной фазой проводили на системе для препаративной HPLC от Waters либо с детектором с фотодиодной матрицей 10 Waters 2998, либо с одноквадрупольным MS-детектором Waters или в качестве альтернативы на системе Gilson 281 (PHG012) с системой обнаружения, работающей при двух значениях длины волны УФ излучения, при 214 нм и 254 нм.

Способы ахиральной препаративной HPLC

Способ с основным модификатором

Прибор Gilson 281 (PHG012)

Колонка: Xtimate C18 (21,2×250 мм, 10 мкм)

Температура колонки: к. т.

Элюенты: А: водн. NH₄HCO₃ (10 mM)

В: ACN

Скорость потока: 30 мл/мин.

Обнаружение: MS и/или УФ при 254 нм, 214 нм

Способ с кислотным модификатором

Прибор Gilson 281 (PHG012)

Колонка: Xtimate C18 (21,2×250 мм, 10 мкм)

Температура колонки: к. т.

Элюенты: А: водн. TFA (0,1%)

В: ACN

Скорость потока: 30 мл/мин.

Обнаружение: MS и/или УФ при 254 нм, 214 нм

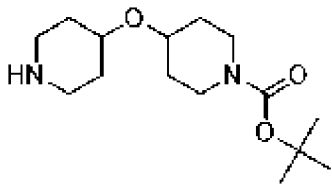
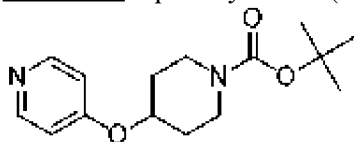
Материалы, применяемые для твердофазной экстракции

В соответствии с указанием изготовителя для получения соответствующего свободного основания из различных солей применялись следующие картриджи (SPE) для твердофазной экстракции:

картриджи PL-HCO₃ MP SPE приобретали у Agilent StratosPhere - ссылка: PL-HCO₃ MP-смола, 1,8 ммоль/г, 100 Å, 150-300 мкм, 500 мг, 6 мл;

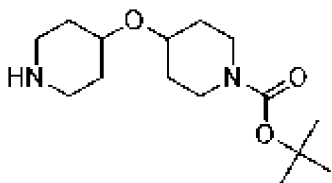
картриджи ISOLUTE® SCX SPE приобретали у BIOTAGE® - номер по каталогу 530-0200-D, 2 г, 15 мл.

Пример 1. Синтез промежуточных соединений, представляющих собой нацеливающее средство, связывающее лигазу, линкер, фрагмент линкера и

нацеливающий лиганд**Промежуточное соединение 1****трет-Бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат****Стадия 1. трет-Бутил-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат**

В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли пиридин-4-ол (20 г, 210 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (57 г, 263 ммоль), PPh_3 (72 г, 275 ммоль) и THF (200 мл). RM перемешивали при 0°C и добавляли по каплям DEAD (48 г, 275 ммоль) в течение 60 мин. Обеспечивали достижение RM к. т. и затем ее перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли с помощью EtOAc (1 л) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли по каплям при 0°C в течение 30 мин. и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, твердые вещества промывали с помощью EtOAc (200 мл), твердые вещества повторно растворяли в воде (1 л), водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл) и водн. фазу регулировали до $\text{pH}=10$ путем добавления водн. раствора NaOH (1 M). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 л) и объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (32 г).

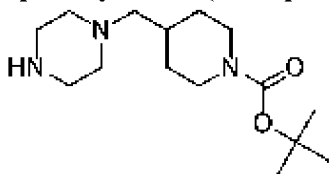
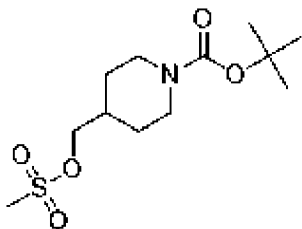
Способ А: $\text{Rt}=1,19$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=279$.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат

В реактор высокого давления объемом 500 мл добавляли трет-бутил-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (32 г, 115 ммоль), Pd/C (10%, 9,6 г), EtOH (300 мл) и HOAc (30 мл). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (60 бар) при 80°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат разбавляли с помощью DCM (1 л) и органическую фазу промывали водн. раствором NaOH (2 M, 2×200 мл), водой (200 мл), соевым раствором (2×100 мл) и высушивали над Na_2SO_4 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (31 г).

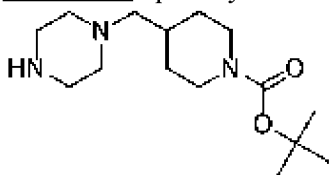
Способ В: $\text{Rt}=1,96$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=285$.

Промежуточное соединение 2

трет-Бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилатСтадия 1. трет-Бутил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

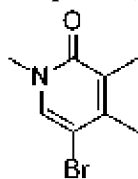
В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 23 ммоль), DIEA (5,9 г, 46 ммоль) и DCM (150 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 10 мин. и добавляли по каплям MsCl (3 г, 27 ммоль) в течение 5 мин. RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., добавляли в DCM (300 мл), органическую фазу промывали водой (3×100 мл) и высушивали над Na₂SO₄ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (7 г).

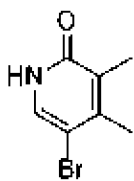
Способ С: Rt=1,74 мин.; [M+Na]⁺=316.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 6,8 ммоль), пиперазин (860 мг, 10 ммоль), KI (100 мг, 0,68 ммоль), K₂CO₃ (2,8 г, 20 ммоль) и ACN (120 мл). RM перемешивали при 80°C в течение 16 ч., фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 40%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (410 мг).

Способ В: Rt=1,74 мин.; [M+H]⁺=284.

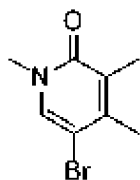
Промежуточное соединение 3**5-Бром-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он**Стадия 1. 5-Бром-3,4-диметилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 5-бром-3,4-диметилпиридин-2-амин (4,42 г, 21,32 ммоль), H_2SO_4 (11,5 мл, 211 ммоль) и воду (40 мл). Добавляли по каплям раствор NaNO_2 (2,06 г, 29,9 ммоль) в воде (3 мл) при 0°C и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. Добавляли порциями NaNO_2 (2,06 г, 29,9 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. РМ фильтровали, твердые вещества промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,53 г).

Способ D: $R_t=0,66$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=202, 204$.

Стадия 2. 5-Бром-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он

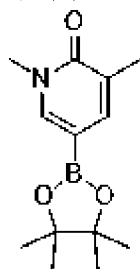


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 5-бром-3,4-диметилпиридин-2(1H)-он (2,53 мг, 12,25 ммоль), K_2CO_3 (4274 мг, 30,6 ммоль) и THF (25 мл). Добавляли по каплям метилиодид (0,860 мл, 13,47 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. РМ фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,47 г).

Способ D: $R_t=0,75$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=216, 218$.

Промежуточное соединение 4

1,3-Диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он

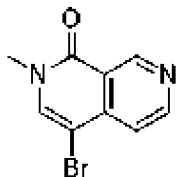


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 5-бром-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (2,1 г, 10,39 ммоль), BISPIN (3,7 г, 14,55 ммоль), KOAc (2,04 г, 20,79 ммоль) и 1,4-диоксан (50 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (380 мг, 0,520 ммоль) и перемешивали РМ при 90°C в течение 5 ч. РМ охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, концентрировали и остаток поглощали в смеси DCM и воды. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 63%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,69 г).

Способ D: $R_t=0,93$ мин.; $[M+H]^+=250$.

Промежуточное соединение 5

4-Бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

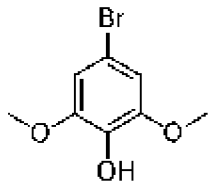


В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 4-бром-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (9 г, 40 ммоль) и DMF (200 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли твердый NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 3,2 г, 80 ммоль) и перемешивали РМ при 0°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям йодметан (17 г, 120 ммоль) в течение 5 мин., обеспечивали нагревание РМ до к. т. и продолжали перемешивание при к. т. в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (500 мл) и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×300 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (200 мл) и высушивали над Na₂SO₄ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (7 г).

Способ А: $R_t=1,43$ мин.; $[M+H]^+=239, 241$.

Промежуточное соединение 6

4-Бром-2,6-диметоксифенол

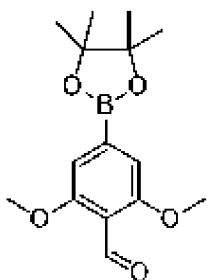


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2,6-диметоксифенол (2 г, 12,97 ммоль) и CHCl₃ (20 мл) в атмосфере аргона. Добавляли EtOH (0,16 мл, 2,74 ммоль) и NaH (60% в минеральном масле, 10,4 мг, 0,26 ммоль) и смесь охлаждали до -78°C. Добавляли порциями твердый N-бромсукцинимид (2,3 г, 12,92 ммоль) и перемешивали РМ при -78°C в течение 1 ч. Охлаждающую баню удаляли, РМ перемешивали при к. т. в течение 30 минут и затем при 65°C в течение 5 мин. Охлаждали РМ до к. т. и концентрировали. Остаток поглощали в Et₂O и фильтровали. Фильтрат концентрировали и перекристаллизовывали в гептане при 85°C с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,14 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,76 (s, 6H).

Промежуточное соединение 7

2,6-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид

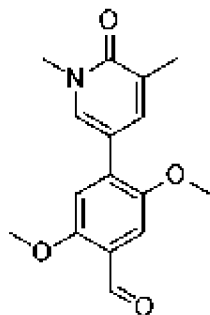


В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (8 г, 31,7 ммоль), BISPIN (10 г, 39,4 ммоль), dppf (527 мг, 0,950 ммоль), KOAc (9,32 г, 95 ммоль) и 1,4-диоксан (100 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (695 мг, 0,950 ммоль) и перемешивали РМ при 90°C в течение ночи. РМ охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты промывали водн. раствором HCl (0,1 н.) и соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 5% до 100%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (7,42 г).

Способ D: Rt=1,12 мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=293$.

Промежуточное соединение 8

4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,5-диметоксибензальдегид

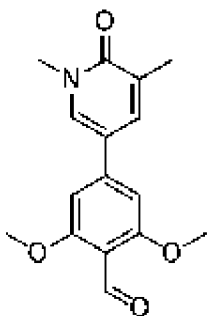


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,5-диметоксибензальдегид (1,054 г, 4,21 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (промежуточное соединение 4, 1,0 г, 3,97 ммоль), водн. раствор NaOAc (2 М, 4,97 мл, 9,94 ммоль) и DMF (25 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (294 мг, 0,367 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и остаток растирали в смеси DCM, МТВЕ и воды и фильтровали. Твердые вещества промывали с помощью DCM, EtOAc и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,109 г).

Способ D: Rt=0,84 мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=288$.

Промежуточное соединение 9

4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензальдегид

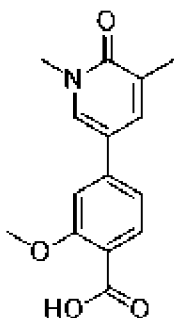


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (1,31 г, 5,18 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (**промежуточное соединение 4**, 1,5 г, 4,94 ммоль), водн. раствор NaOAc (2 М, 6,17 мл, 12,34 ммоль) и DMF (15 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (365 мг, 0,494 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали, остаток поглощали в смеси EtOAc и воды и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (599 мг).

Способ D: $R_t=0,73$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=288$.

Промежуточное соединение 10

4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензойная кислота

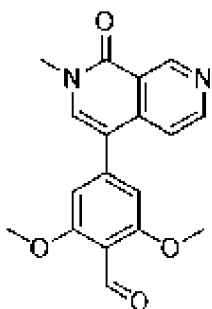


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-метоксибензойную кислоту (500 мг, 2,164 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (**промежуточное соединение 4**, 516 мг, 2,051 ммоль), водн. раствор NaOAc (2 М, 2,56 мл, 5,13 ммоль) и DMF (10 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (152 мг, 0,205 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и остаток поглощали в смеси DCM и воды. Органическую фазу разделяли и фильтровали, фильтрат выпаривали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (293 мг).

Способ D: $R_t=0,65$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=274$.

Промежуточное соединение 11

2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид

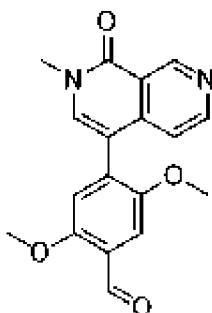


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 950 мг, 3,97 ммоль), 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 7**, 1,4 г, 4,77 ммоль), Na_2CO_3 (1,3 г, 11,91 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл), воду (2,5 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (145 мг, 0,2 ммоль). РМ перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в EtOAc (200 мл), органическую фазу промывали солевым раствором, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью ЕА (от 0% до 50%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (960 мг).

Способ А: $R_t=1,26$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=325$.

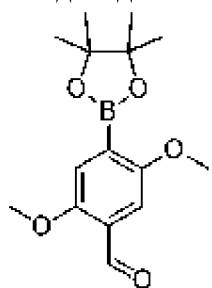
Промежуточное соединение 12

2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид



Стадия 1.
ил)бензальдегид

2,5-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

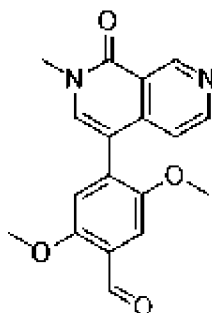


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,5-диметоксибензальдегид (5 г, 20,4 ммоль), BISPIN (6,2 г, 24,5 ммоль), KOAc (6,0 г, 61,2 ммоль), 1,4-диоксан (50 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (732 мг, 1 ммоль) и перемешивали РМ при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 15%) в DCM с получением

указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,7 г).

Способ А: $R_t=1,76$ мин.; $[M+H]^+$ 293.

Стадия 2. 2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид

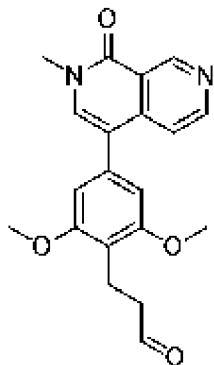


В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 7,5 г, 31,4 ммоль), 2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (13,7 г, 47,1 ммоль), Na_2CO_3 (10 г, 94,2 ммоль), 1,4-диоксан (160 мл), воду (40 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,15 г, 1,57 ммоль). RM перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь добавляли в воду (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растирали в порошок в холодном МТБЕ, смесь фильтровали и твердые вещества высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (7,2 г).

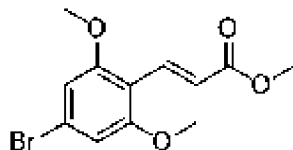
Способ F: $R_t=1,62$ мин.; $[M+H]^+=325$.

Промежуточное соединение 13

3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропаналь



Стадия 1. Метил-(E)-3-(4-бром-2,6-диметоксифенил)акрилат

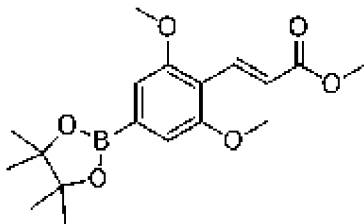


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (3 г, 12,24 ммоль), THF (100 мл) и NaH (60% дисперсия в

минеральном масле, 2 г, 48,97 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин. и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор метил-2-(диметоксифосфорил)ацетата в THF (20 мл), и обеспечивали достижение RM к. т., и продолжали перемешивание в течение 16 ч. Смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли водн. насыщ. раствор NH₄Cl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 10%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3,3 г).

Способ G: Rt=2,06 мин.; [M+H]⁺=301.

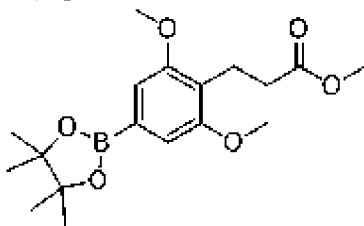
Стадия 2. Метил-(E)-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона метил-(E)-3-(4-бром-2,6-диметоксифенил)акрилат (1,5 г, 4,98 ммоль), BISPIN (1,52 г, 5,98 ммоль), KOAc (1,47 г, 14,94 ммоль), PdCl₂(dppf) (37 мг, 0,05 ммоль) и 1,4-диоксан (40 мл). RM перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, твердые вещества промывали с помощью EtOAc (50 мл) и объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 15%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,38 г).

Способ G: Rt=2,15 мин.; [M+H]⁺=349.

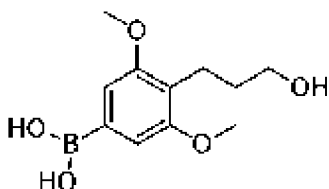
Стадия 3. Метил-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли метил-(E)-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат (1,3 г, 3,74 ммоль), Pd/C (10%, 200 мг) и MeOH (30 мл). RM перемешивали в атмосфере H₂ (1 бар) при 50°C в течение 2 ч., фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,2 г).

Способ G: Rt=2,12 мин.; [M+H]⁺=351.

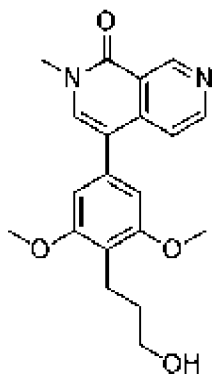
Стадия 4. (4-(3-Гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)бороновая кислота



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли метил-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат (1,2 г, 3,43 ммоль) и THF (30 мл). RM охлаждали до 0°C и порциями добавляли LiAlH₄ (390 мг, 10,28 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 6 ч., охлаждали до 0°C и осторожно добавляли воду. RM экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (750 мг).

Способ G: Rt=1,97 мин.; [M+H]⁺=241.

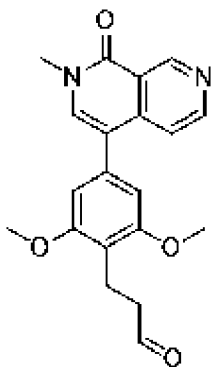
Стадия 5. 4-(4-(3-Гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 4-(3-гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)бороновую кислоту (650 мг, 2,71 ммоль), 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 647 мг, 2,71 ммоль), Na₂CO₃ (720 мг, 6,77 ммоль), PdCl₂(dppf) (99 мг, 0,14 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл). RM перемешивали при 80°C в течение 16 ч., фильтровали, твердые вещества промывали с помощью EtOAc (200 мл), объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (650 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ G: Rt=1,64 мин.; [M+H]⁺=355.

Стадия 6. 3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропаналь

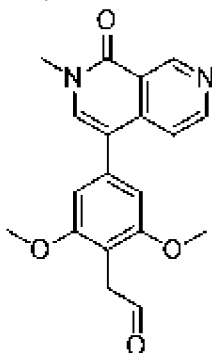


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 4-(4-(3-гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (300 мг, 0,85 ммоль), IBX (476 мг, 1,7 ммоль) и DMSO (5 мл). РМ перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Добавляли водн. насыщ. раствор NaCl (80 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (270 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

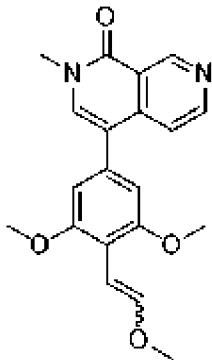
Способ G: Rt=1,73 мин.; $[M+H]^+=353$.

Промежуточное соединение 14

2-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид



Стадия 1. 4-(3,5-Диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

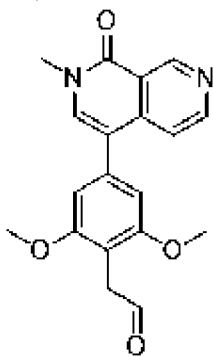


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (3,08 г, 9 ммоль), t-BuOK (1,34 г, 12 ммоль) и THF (70 мл). РМ перемешивали при 0°C в течение 30 мин., добавляли твердый 2,6-диметокси-4-(2-

метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (промежуточное соединение 11, 972 мг, 3 ммоль) и перемешивали РМ при 0°C в течение 5 ч., затем концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанных в заголовке соединений в виде твердого вещества (1 г).

Способ Е: Rt=1,47 мин.; [M+H]⁺=353.

Стадия 2. 2-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид

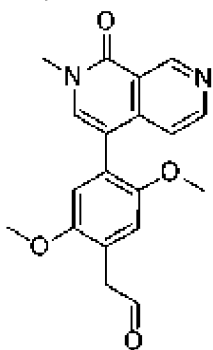


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (500 мг, 1,42 ммоль), водн. раствор HCl (2 М, 3 мл, 6 ммоль) и ацетон (15 мл). РМ перемешивали при 65°C в течение 5 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (420 мг).

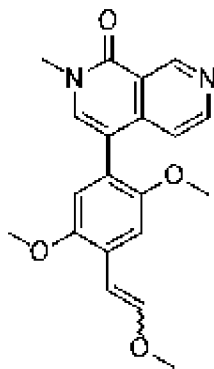
Способ Е: Rt=1,44 мин.; [M+H]⁺=339.

Промежуточное соединение 15

2-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид



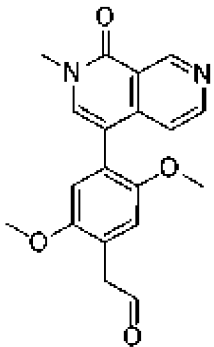
Стадия 1. 4-(2,5-Диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (648 мг, 2 ммоль) и THF (15 мл), смесь охлаждали до 0°C и добавляли твердый t-BuOK (900 мг, 8 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин., порциями добавляли твердый 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 648 мг, 2 ммоль) и перемешивали RM при 70°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли, остаток добавляли в воду (50 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 35%) в PE с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,3 г).

Способ G: Rt=1,82 мин.; [M+H]⁺=353.

Стадия 2. 2-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид

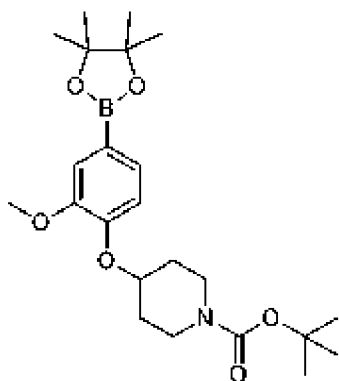


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 4-(2,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (1,05 г, 3 ммоль) и ацетон (30 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин., добавляли водн. раствор HCl (2 M, 4 мл) и перемешивали RM при 60°C в течение 4 ч. Растворители удаляли и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (520 мг).

Способ B: Rt=1,36 мин.; [M+H]⁺=339.

Промежуточное соединение 16

трет-Бутил-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат

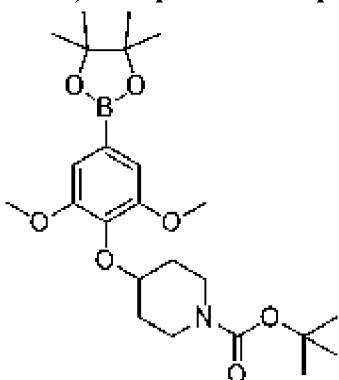


В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли в атмосфере аргона 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (6 г, 23,99 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (5,5 г, 26,80 ммоль), PPh_3 (7 г, 26,70 ммоль) и THF (120 мл). Медленно добавляли DIAD (5,6 мл, 28,80 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и добавляли водн. насыщ. раствор NaHCO_3 . Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (9,1 г).

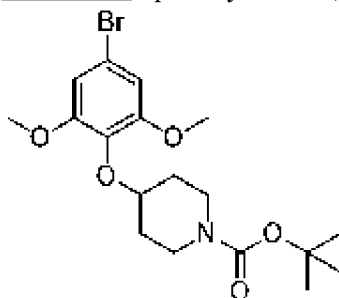
Способ D: $R_t=1,41$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=434$.

Промежуточное соединение 17

трет-Бутил-4-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксипиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-бром-2,6-диметоксифеноксипиперидин-1-карбоксилат

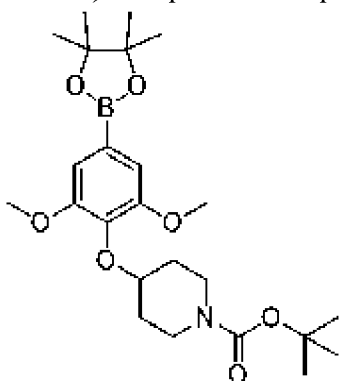


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,6-диметоксифенол (**промежуточное соединение 6**, 406 мг, 1,481 ммоль), трет-бутил-4-

гидроксипиперидин-1-карбоксилат (335 мг, 1,629 ммоль), PPh_3 (466 мг, 1,777 ммоль) и THF (8 мл). Медленно добавляли DIAD (0,345 мл, 1,777 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. РМ разбавляли с помощью EtOAc и добавляли в водн. насыщ. раствор NaHCO_3 . Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (506 мг).

Способ D: $R_t=1,35$ мин.; $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+=360, 362$.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат

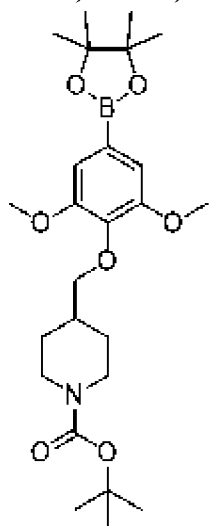


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона трет-бутил-4-(4-бром-2,6-диметоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,165 ммоль), BISPIN (414 мг, 1,631 ммоль), KOAc (229 мг, 2,330 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (43 мг, 0,059 ммоль) и перемешивали РМ при 90°C в течение 6 ч. Смесь фильтровали, растворители фильтрата удаляли и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 25%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (407 мг).

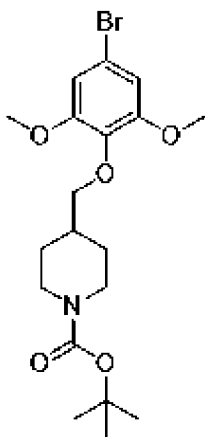
Способ D: $R_t=1,43$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=464$.

Промежуточное соединение 18

трет-Бутил-4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



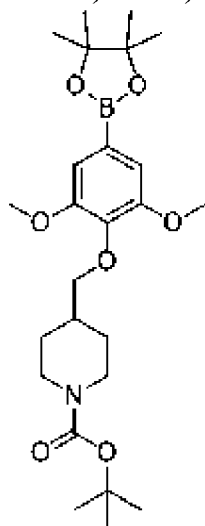
Стадия 1. трет-Бутил-4-((4-бром-2,6-диметоксифенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,6-диметоксифенол (**промежуточное соединение 6**, 293 мг, 1,157 ммоль), трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (280 мг, 1,272 ммоль), PPh_3 (364 мг, 1,388 ммоль) и THF (7 мл). Медленно добавляли DIAD (0,270 мл, 1,388 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. РМ разбавляли с помощью EtOAc и добавляли водн. насыщ. раствор NaHCO_3 . Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 15%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (431 мг).

Способ D: $R_t=1,42$ мин.; $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+=374, 376$.

Стадия 2. трет-Бутил-4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



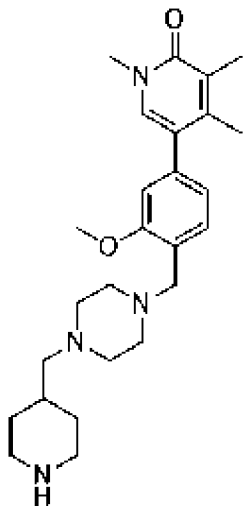
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона трет-бутил-4-((4-бром-2,6-диметоксифенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (420 мг, 0,947 ммоль), BISPIN (361 мг, 1,420 ммоль), KOAc (279 мг, 2,84 ммоль) и DME (8 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (35 мг, 0,047 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 20 ч. РМ охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали

с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 35%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (382 мг).

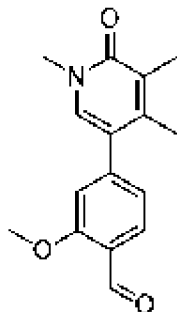
Способ D: Rt=1,49 мин.; $[M+H]^+=478$.

Промежуточное соединение 19

5-(3-Метокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он



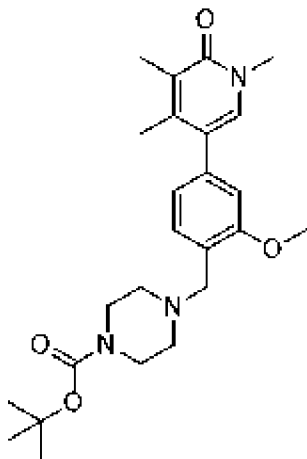
Стадия 1. 2-Метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли в атмосфере аргона (4-формил-3-метоксифенил)бороновую кислоту (300 мг, 1,634 ммоль), 5-бром-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (**промежуточное соединение 3**, 300 мг, 1,388 ммоль), водн. раствор NaOAc (2 М, 2,083 мл, 4,17 ммоль) и DMF (7,5 мл). Добавляли твердый $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (103 мг, 0,139 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (300 мг).

Способ D: Rt=0,84 мин.; $[M+H]^+=272$.

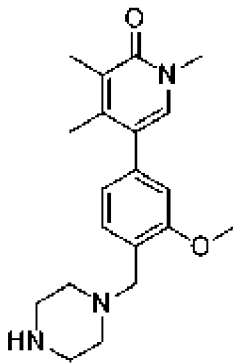
Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (283 мг, 1,517 ммоль), HOAc (0,059 мл, 1,029 ммоль), NaOAc (124 мг, 1,517 ммоль) и DCM (10 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 10 мин., добавляли 2-метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид (294 мг, 1,084 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH(OAc)₃ (111 мг, 0,552 ммоль) и перемешивание RM продолжали в течение ночи. Добавляли твердый NaBH(OAc)₃ (459 мг, 2,167 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали с получением твердого остатка (498 мг), содержащего указанное в заголовке соединение, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: Rt=0,72 мин.; [M+H]⁺=442.

Стадия 3. 5-(3-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он

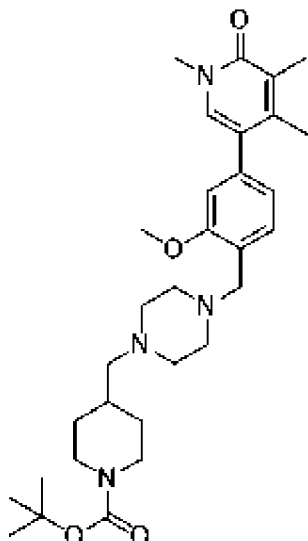


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-(2-метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (1,084 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (620 мг).

Способ D: Rt=0,49 мин.; [M+H]⁺=342.

Стадия 4. трет-Бутил-4-((4-(2-метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-

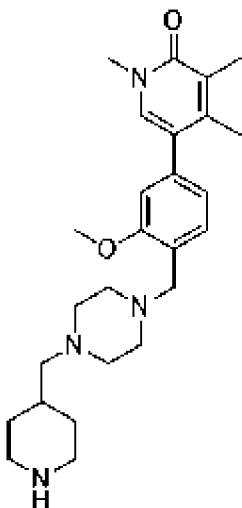
дигидропиридин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли TFA-соль 5-(3-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-она (620 мг, 1,089 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (279 мг, 1,306 ммоль), TEA (0,500 мл, 3,59 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (2,5 мл, 1,250 ммоль) и MeOH (6 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (75 мг, 1,198 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали с получением твердого остатка (587 мг), содержащего указанное в заголовке соединение, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=0,80$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=539$.

Стадия 5. 5-(3-Метокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он



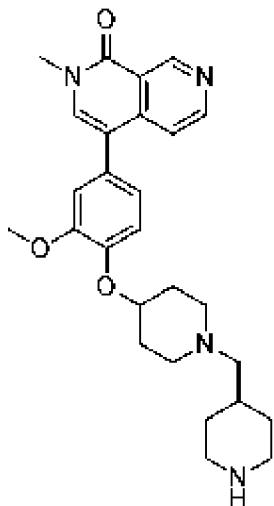
В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(2-метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1,089 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (6 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18

(15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 10%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (867 мг).

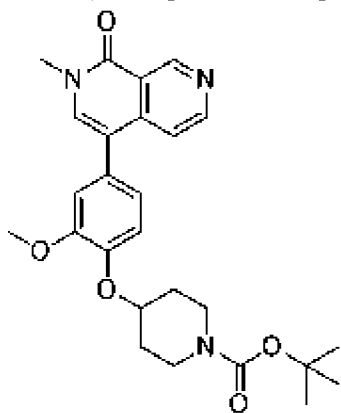
Способ D: $R_t=0,42$ мин.; $[M+H]^+=439$.

Промежуточное соединение 20

4-(3-Метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



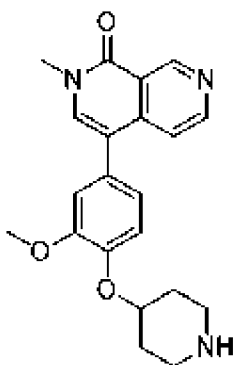
Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 2,3 г, 7,02 ммоль), трет-бутил-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 16**, 3,5 г, 8,08 ммоль), K_2CO_3 (3,0 г, 21,71 ммоль), ACN (40 мл) и воду (10 мл). Добавляли твердый $PdCl_2(dppf)$ (500 мг, 0,683 ммоль) и перемешивали RM при $100^\circ C$ в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат разбавляли с помощью Et_2O и полученную смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3,4 г).

Способ D: $R_t=1,06$ мин.; $[M+H]^+=466$.

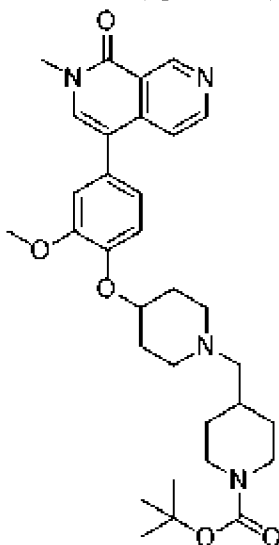
Стадия 2. 4-(3-Метокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-(2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 1,89 ммоль), TFA (5 мл, 64,9 ммоль) и DCM (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (379 мг).

Способ D: $R_t=0,50$ мин.; $[M+H]^+=366$.

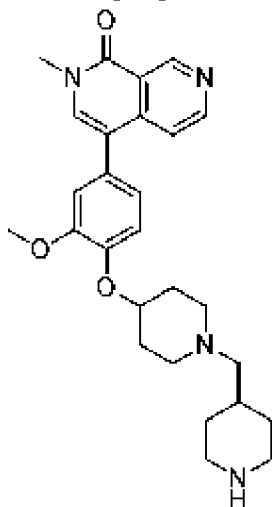
Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 4-(3-метокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (121 мг, 0,161 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (42 мг, 0,197 ммоль), TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (0,5 M) в THF (0,350 мл, 0,175 ммоль) и MeOH (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., затем добавляли твердый $NaBH_3CN$ (11 мг, 0,175 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 4 дней, затем концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (130 мг).

Способ D: Rt=0,77 мин.; [M+H]⁺=563.

Стадия 4. 4-(3-Метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

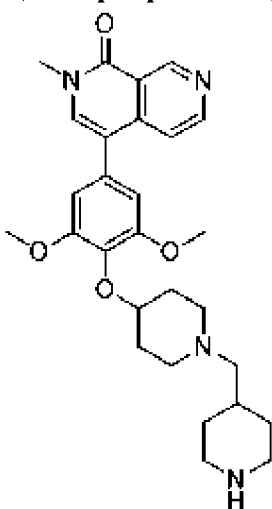


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли TFA-соль трет-бутил-4-((4-(2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,164 ммоль), TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и DCM (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (64 мг).

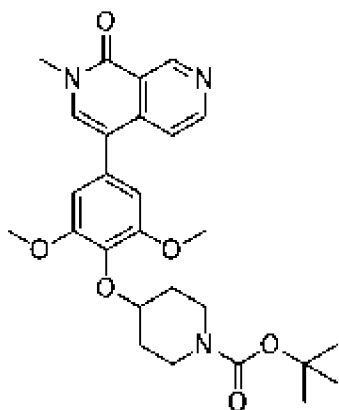
Способ D: Rt=0,50 мин.; [M+H]⁺=463.

Промежуточное соединение 21

4-(3,5-Диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



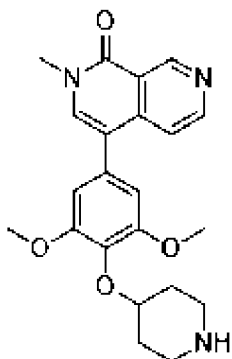
Стадия 1. трет-Бутил-4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли в атмосфере аргона трет-бутил-4-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 17**, 398 мг, 0,773 ммоль), 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 253 мг, 0,773 ммоль), K_2CO_3 (321 мг, 2,319 ммоль), ACN (6 мл) и воду (1,5 мл). Добавляли твердый $PdCl_2(dppf)$ (56 мг, 0,077 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и остаток растирали в порошок в Et_2O . Смесь фильтровали и твердые вещества высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (400 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=1,08$ мин.; $[M+H]^+=496$.

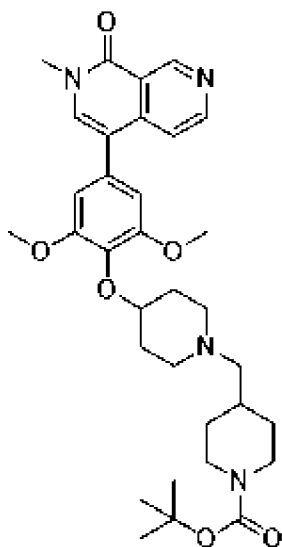
Стадия 2. 4-(3,5-Диметокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,767 ммоль), TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и DCM (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (213 мг).

Способ D: $R_t=0,53$ мин.; $[M+H]^+=396$.

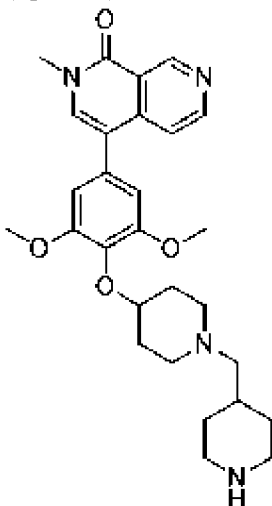
Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 4-(3,5-диметокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (100 мг, 0,194 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,234 ммоль), TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (0,450 мл, 0,225 ммоль) и MeOH (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (14 мг, 0,223 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (145 мг).

Способ D: $R_t=0,81$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=577$.

Стадия 4. 4-(3,5-Диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



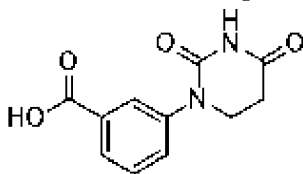
В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль трет-бутил-4-((4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (141 мг, 0,190 ммоль), TFA (0,500 мл, 6,49 ммоль) и DCM (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем смесь концентрировали и

остаток растворяли в смеси воды и ACN и подвергали сублимационному высушиванию с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (130 мг).

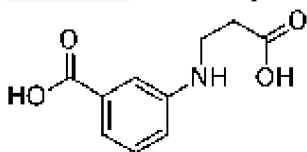
Способ D: $R_t=0,42$ мин.; $[M+H]^+=493$.

Промежуточное соединение 22

3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойная кислота



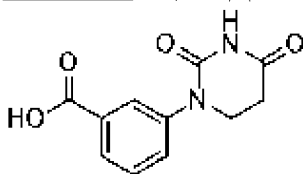
Стадия 1. 3-((2-Карбоксиэтил)амино)бензойная кислота



В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 3-аминобензойную кислоту (10 г, 72,92 ммоль), акриловую кислоту (6,83 г, 94,79 ммоль) и толуол (200 мл). RM перемешивали при 120°C в течение 48 ч., фильтровали, твердые вещества промывали толуолом (2×2 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (14 г).

Способ A: $R_t=1,20$ мин.; $[M+H]^+=210$.

Стадия 2. 3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойная кислота



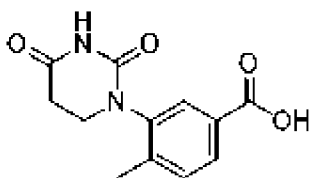
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 3-((2-карбоксиэтил)амино)бензойную кислоту (2 г, 9,56 ммоль), мочевины (1,72 г, 28,68 ммоль) и HOAc (25 мл). RM перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, добавляли воду (20 мл), охлаждали до 0°C, фильтровали и твердые вещества промывали холодной водой (2×5 мл) и высушивали. Твердые вещества диспергировали в DMF (10 мл), смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., фильтровали и твердые вещества промывали холодной водой (2×5 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (800 мг).

Способ A: $R_t=1,13$ мин.; $[M+H]^+=235$.

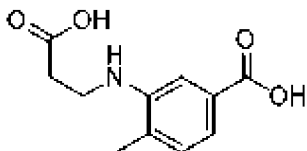
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,12 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,84 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=6,6$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 23

3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилбензойная кислота



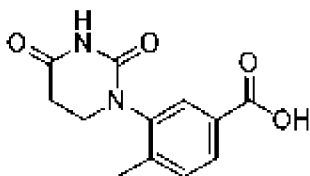
Стадия 1. 3-((2-Карбоксиэтил)амино)-4-метилбензойная кислота



В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 3-амино-4-метилбензойную кислоту (50 г, 331 ммоль), акриловую кислоту (95 г, 1320 ммоль) и толуол (100 мл). РМ перемешивали при 100°C в течение 2 ч., концентрировали и непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ Е: Rt=1,36 мин.; [M+H]⁺=224.

Стадия 2. 3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилбензойная кислота

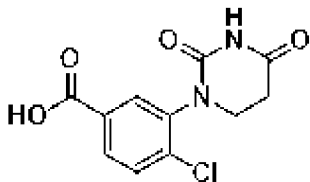


В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 3-((2-карбоксиэтил)амино)-4-метилбензойную кислоту (62 г, 278 ммоль), мочевины (100 г, 1670 ммоль) и уксусную кислоту (500 мл). РМ перемешивали при 120°C в течение 18 ч., охлаждали до к. т. и добавляли на измельченный лед (800 г). Добавляли водн. раствор HCl (1 М, 400 мл), смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., фильтровали и твердые вещества промывали холодным ACN (500 мл) с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества (62 г).

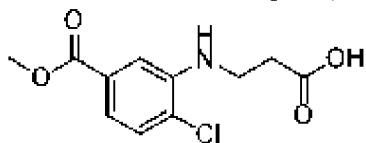
Способ Е: Rt=1,24 мин.; [M+H]⁺=249.

Промежуточное соединение 24

4-Хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойная кислота



Стадия 1. 3-((2-Хлор-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановая кислота

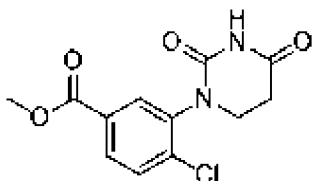


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли метил-3-амино-4-хлорбензоат (20 г, 108 ммоль) и акриловую кислоту (31 г, 432 ммоль). РМ перемешивали при 100°C в

течение 16 ч., добавляли в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (35 г).

Способ Н: $R_t=1,21$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=258$.

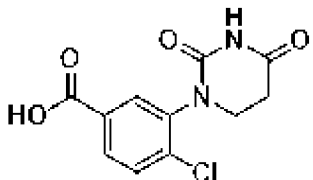
Стадия 2. Метил-4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоат



В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 3-((2-хлор-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановую кислоту (35 г, 108 ммоль), мочевины (54,4 г, 756 ммоль) и уксусную кислоту (300 мл). РМ перемешивали при 110°C в течение 18 ч., добавляли в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . МТБЕ (60 мл) добавляли в остаток, смесь фильтровали и твердые вещества промывали холодным МТБЕ (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (9,6 г).

Способ Н: $R_t=1,46$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=283$.

Стадия 3. 4-Хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензойная кислота



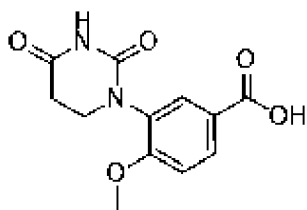
В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоат (5,80 г, 18,35 ммоль), водн. раствор HCl (6 М, 30 мл) и 1,4-диоксан (20 мл). РМ перемешивали при 90°C в течение 66 ч. Смесь концентрировали, разбавляли с помощью МТБЕ (10 мл), фильтровали и твердые вещества промывали холодным МТБЕ (5 мл), водн. раствором HCl (0,01 М, 5 мл), холодным ACN (5 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,90 г).

Способ Е: $R_t=1,30$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=269$.

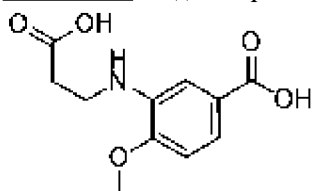
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,04 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,84-2,67 (m, 2H).

Промежуточное соединение 25

3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензойная кислота



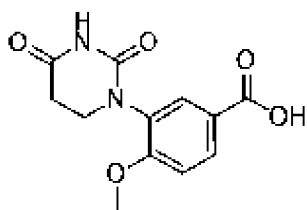
Стадия 1. 3-((2-Карбоксиэтил)амино)-4-метоксибензойная кислота



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 3-амино-4-метоксибензойную кислоту (35 г, 209 ммоль), акриловую кислоту (60 г, 836 ммоль) и толуол (130 мл). РМ перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли МТВЕ (50 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., фильтровали и твердые вещества промывали с помощью РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (46 г).

Способ Е: Rt=1,31 мин.; [M+H]⁺=240.

Стадия 2. 3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойная кислота

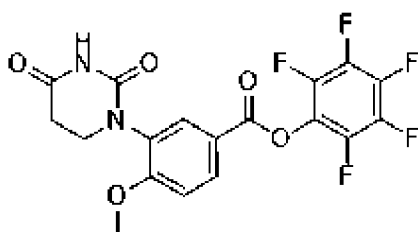


В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 3-((2-карбоксиэтил)амино)-4-метоксибензойную кислоту (46 г, 192 ммоль), мочевины (92 г, 1533 ммоль) и уксусную кислоту (230 мл). РМ перемешивали при 120°C в течение 18 ч., охлаждали до к. т., добавляли в водн. раствор HCl (0,5 М, 800 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали холодной водой (500 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (36,2 г).

Способ Е: Rt=1,23 мин.; [M+H]⁺=265.

Промежуточное соединение 26

Перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат



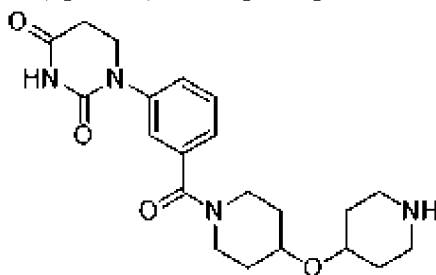
В круглодонную колбу объемом 2 л добавляли 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 50 г, 189

ммоль), перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (63,5 г, 227 ммоль) и DMF (125 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 10 мин., добавляли по каплям DIEA (80 мл, 450 ммоль) в течение 30 мин., обеспечивали достижение RM к. т. и продолжали перемешивание в течение дополнительных 2 ч. Смесь добавляли в EtOAc (1 л), органическую фазу промывали солевым раствором (5×125 мл) и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EA (от 0% до 70%) в PE с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (68,78 г).

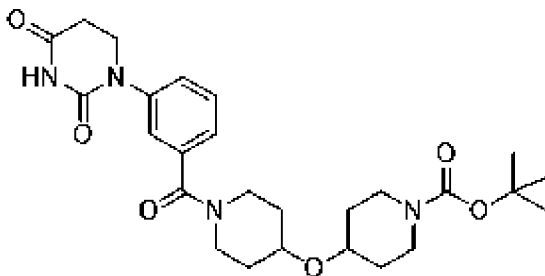
Способ H: Rt=2,01 мин.; [M+H]⁺=431.

Промежуточное соединение 27

1-(3-(4-(Пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



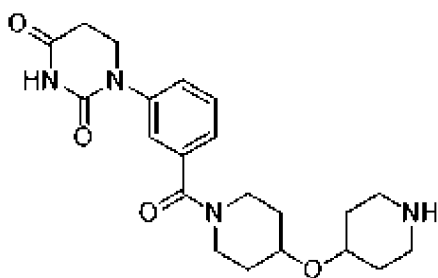
Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 22**, 247 мг, 1,05 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 300 мг, 1,05 ммоль), TEA (0,6 мл, 4,2 ммоль), NATU (478 мг, 1,26 ммоль) и DMF (10 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли EtOAc (60 мл) и органическую фазу промывали солевым раствором (3×20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и твердый остаток (0,5 г), содержащий указанное в заголовке соединение, непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ I: Rt=1,65 мин.; [M+Na]⁺=523.

Стадия 2. 1-(3-(4-(Пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

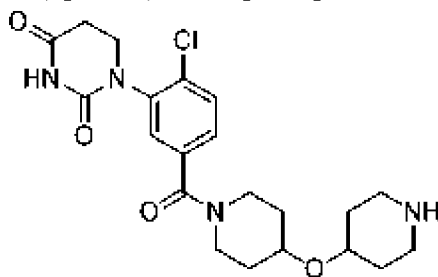


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,89 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (10 мл) и DCM (20 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде соответствующей хлористоводородной соли (550 мг), которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

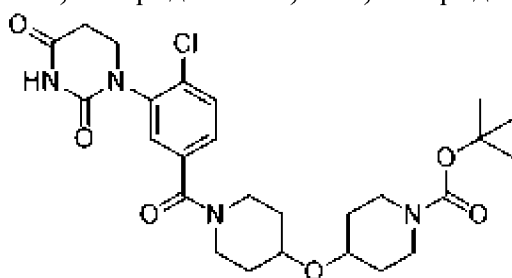
Способ J: Rt=0,76 мин.; $[M+H]^+=401$.

Промежуточное соединение 28

1-(2-Хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

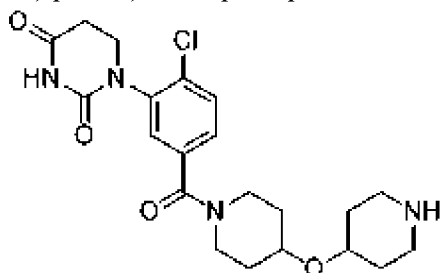


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (849 мг, 2,233 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 500 мг, 1,861 ммоль), DIPEA (1 мл, 5,73 ммоль) и DMF (10 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли твердый трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 529 мг, 1,861 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с

получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,07 г).

Способ D: Rt=0,98 мин.; $[M+H]^+=535$.

Стадия 2. 1-(2-Хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

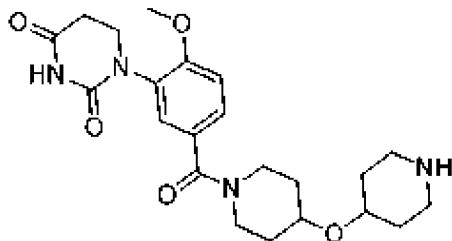


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,07 г, 1,820 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (9 мл) и 1,4-диоксан (9 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч., растворители удаляли, остаток повторно растворяли в смеси воды и ACN и подвергали сублимационному высушиванию с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (884 мг).

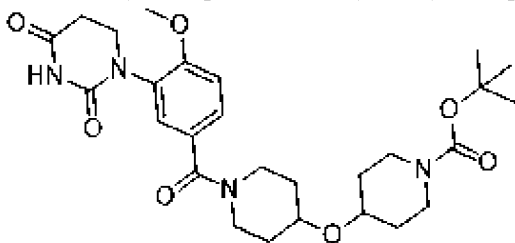
Способ D: Rt=0,47 мин.; $[M+H]^+=435$.

Промежуточное соединение 29

1-(2-Метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

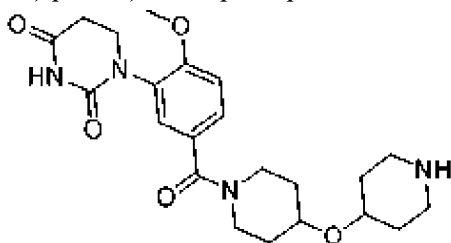


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (691 мг, 1,817 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (промежуточное соединение 25, 400 мг, 1,514 ммоль), DIPEA (0,800 мл, 4,58 ммоль) и DMF (10 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 1, 431 мг, 1,514 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно

очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (686 мг).

Способ D: $R_t=0,92$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=531$.

Стадия 2. 1-(2-Метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

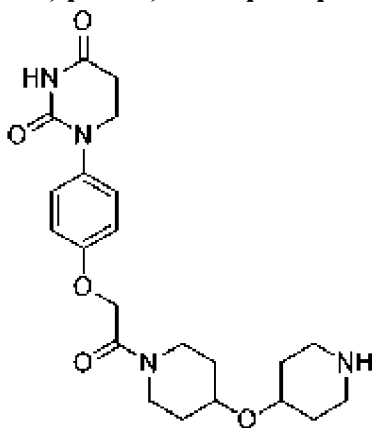


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (680 мг, 1,282 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (8 мл) и 1,4-диоксан (8 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч., концентрировали, остаток разбавляли в воде и ACN и подвергали сублимационному высушиванию с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (655 мг).

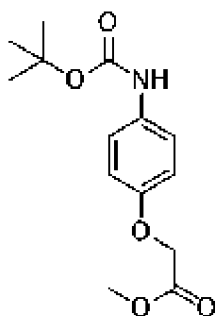
Способ K: $R_t=0,80$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=431$.

Промежуточное соединение 30

1-(4-(2-Оксо-2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



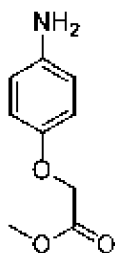
Стадия 1. Метил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенокси)ацетат



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил-(4-гидроксифенил)карбамат (7 г, 31,8 ммоль), Cs_2CO_3 (11,4 г, 35,0 ммоль), KI (5 мг, 0,301 ммоль) и ацетон (75 мл). Добавляли метилбромацетат и перемешивали RM при 70°C в течение 4 ч. RM охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 25%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (8,83 г).

Способ D: $R_t=0,97$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=282$.

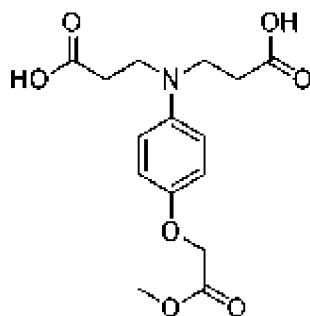
Стадия 2. Метил-2-(4-аминофенокси)ацетат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенокси)ацетат (8,83 г, 31,4 ммоль), TFA (30 мл, 389 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и концентрировали. Остаток разбавляли с помощью DCM, органическую фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и высушивали над MgSO_4 с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (5,35 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=0,37$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=182$.

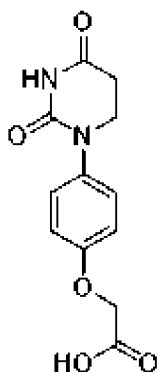
Стадия 3. 3,3'-((4-(2-Метокси-2-оксоэтокси)фенил)азандиил)дипропионовая кислота



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-2-(4-аминофенокси)ацетат (5,35 г, 25,7 ммоль), акриловую кислоту (11 мл, 160 ммоль) и воду (5 мл). РМ перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. РМ охлаждали до к. т., адсорбировали на ISOLUTE® и очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием смесью (4:1) DCM и iPrOH (от 0% до 50%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (8,24 г).

Способ D: Rt=0,47 мин.; [M+H]⁺=326.

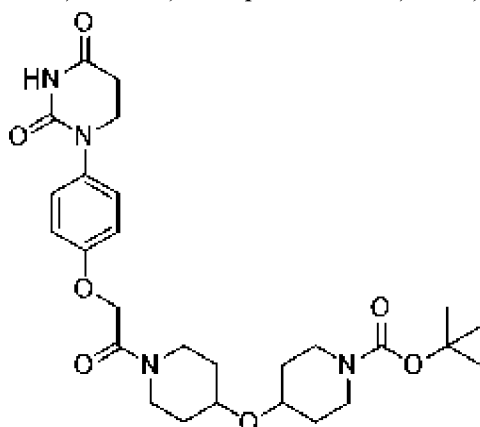
Стадия 4. 2-(4-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокси)уксусная кислота



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 3,3'-((4-(2-метокси-2-оксоэтокси)фенил)азандиил)дипропионовую кислоту (8,24 г, 25,09 ммоль), мочевины (2,26 г, 37,6 ммоль) и HOAc (60 мл). РМ перемешивали при 120°C в течение ночи, добавляли водн. раствор HCl (4 М, 80 мл) и перемешивали РМ при 120°C в течение 45 мин. РМ охлаждали до 0°C и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,93 г).

Способ D: Rt=0,75 мин.; [M+H]⁺=265.

Стадия 5. трет-Бутил-4-((1-(2-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокси)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

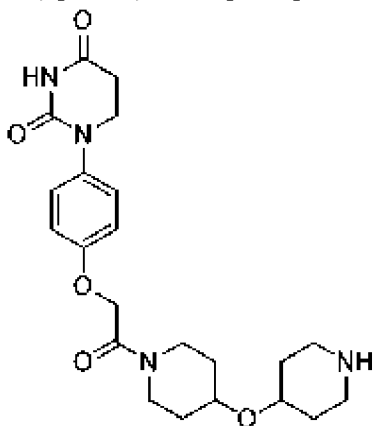


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 538 мг, 1,892 ммоль), 2-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокси)уксусную кислоту (500 мг, 1,892 ммоль), НАТУ (863 мг, 2,271 ммоль), ТЕА (0,800 мл, 5,74 ммоль) и DMF (8 мл). РМ

перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (795 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=0,90$ мин.; $[M+H]^+=531$.

Стадия 6. 1-(4-(2-Оксо-2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

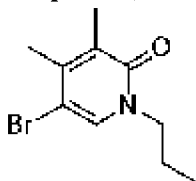


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(2-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокс)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (795 мг, 1,423 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (10 мл, 40,0 ммоль), MeOH (5 мл) и DCM (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали, разбавляли водой и подвергали сублимационному высушиванию с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (785 мг).

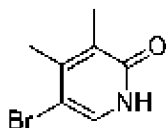
Способ D: $R_t=0,43$ мин.; $[M+H]^+=431$.

Промежуточное соединение 31

5-Бром-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он



Стадия 1. 5-Бром-3,4-диметилпиридин-2(1H)-он

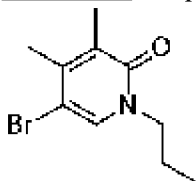


В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 5-бром-3,4-диметилпиридин-2-амин (10 г, 49,7 ммоль), воду (322 мл) и конц. H_2SO_4 (27,7 мл). RM перемешивали при $0^\circ C$ в течение 5 мин., добавляли твердый $NaNO_2$ (4,12 г, 59,7 ммоль) и обеспечивали нагревание RM до к. т. и продолжали перемешивание при к. т. в течение 4 ч. Смесь

фильтровали и твердые вещества промывали водой (20 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (9,0 г).

Способ E: $R_t=1,45$ мин.; $[M+H]^+=202, 204$.

Стадия 2. 5-Бром-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он

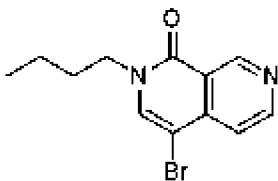


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 5-бром-3,4-диметилпиридин-2(1H)-он (2,5 г, 12,4 ммоль) и DMF (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C, порциями добавляли твердый NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 595 мг, 14,8 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 5 мин. По каплям в течение 5 мин. добавляли йодпропан (3,15 г, 22 ммоль), РМ перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем добавляли в холодную воду (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 5% до 10%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,22 г).

Способ E: $R_t=1,76$ мин.; $[M+H]^+=244, 246$.

Промежуточное соединение 32

4-Бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

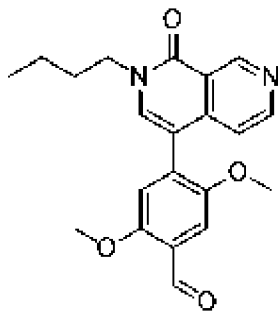


В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 4-бром-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (4 г, 17,24 ммоль) и DMF (100 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями твердый NaH (60% в минеральном масле, 1 г, 25,00 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Медленно добавляли йодбутан (3 мл, 33,80 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (5,5 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

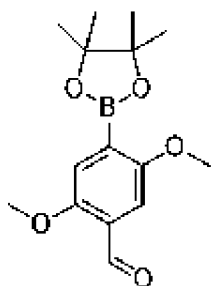
Способ D: $R_t=0,97$ мин.; $[M+H]^+=281, 283$.

Промежуточное соединение 33

4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензальдегид



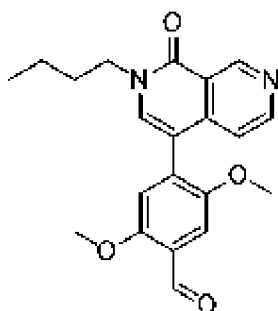
Стадия 1. 2,5-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,5-диметоксибензальдегид (5,00 г, 19,38 ммоль), BISPIN (8,12 г, 32,00 ммоль), KOAc (5,71 мг, 58,10 ммоль) и 1,4-диоксан (50 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (475 мг, 0,581 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение RM до к. т., фильтровали ее через CELITE® и твердые вещества промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали водн. раствором HCl (0,1 M) и солевым раствором, органическую фазу высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 50%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (5,52 г).

Способ М: $\text{Rt}=0,74$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=211$.

Стадия 2. 4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензальдегид



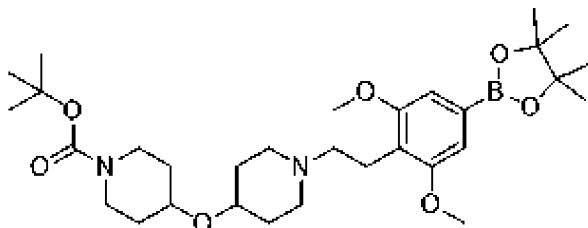
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (625 мг, 2,054 ммоль), 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 32**, 500 мг, 1,369 ммоль), Na_2CO_3 (435 мг, 4,11 ммоль), воду (2 мл) и 1,4-диоксан (8 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (51 мг, 0,069 ммоль) и перемешивали RM при

100°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение RM до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат разбавляли водой и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в CHX и затем с помощью MeOH (от 0% до 10%) в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (498 мг).

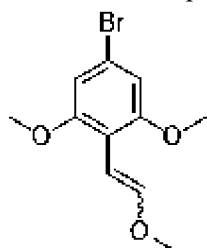
Способ М: Rt=0,96 мин.; [M+H]⁺=367.

Промежуточное соединение 34

трет-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



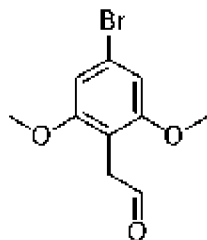
Стадия 1. 5-Бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензол



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (21 г, 20,5 ммоль), t-BuOK (9,2 г, 82 ммоль) и THF (100 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и добавляли 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (5 г, 20,5 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем при 70°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 20% до 50%) в PE с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,3 г).

Способ Н: Rt=2,11 мин.; [M+H]⁺=273, 275.

Стадия 2. 2-(4-Бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид

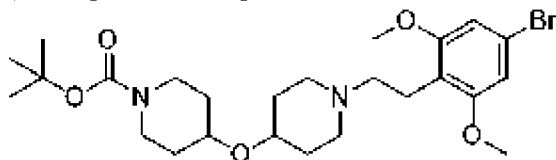


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 5-бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензол (2,3 г, 8,46 ммоль), ацетон (40 мл) и водн. раствор HCl (2 М, 4 мл).

RM перемешивали при 65°C в течение 3 ч., затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (2,3 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ Н: Rt=2,08 мин.; [M+H]⁺=259, 261.

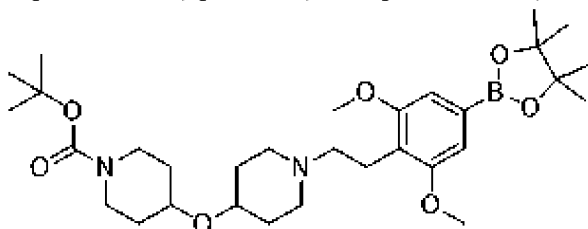
Стадия 3. трет-Бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-(4-бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (2,3 г, 8,88 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 3,26 г, 10,65 ммоль), раствор ZnCl₂ (1 М) в THF (12 мл, 12 ммоль) и DMSO (30 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и добавляли твердый NaBH₃CN (1,12 г, 17,76 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч., растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,1 г).

Способ А: Rt=1,39 мин.; [M+H]⁺=527, 529.

Стадия 4. трет-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

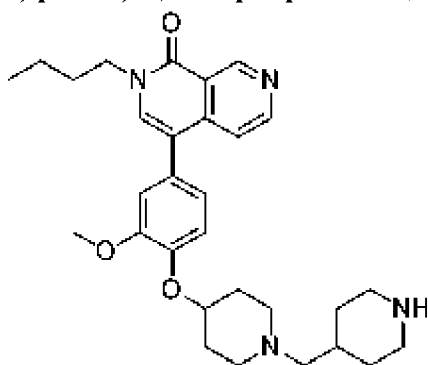


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 4 ммоль), BISPIN (1,32 г, 5,2 ммоль), K₂CO₃ (1,38 г, 10 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и PdCl₂(dppf) (146 мг, 0,2 ммоль). RM перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Добавляли воду (50 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,1 г).

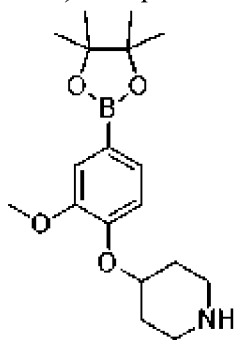
Способ А: Rt=1,16 мин.; [M+H]⁺=575.

Промежуточное соединение 35

2-Бутил-4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)фенокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



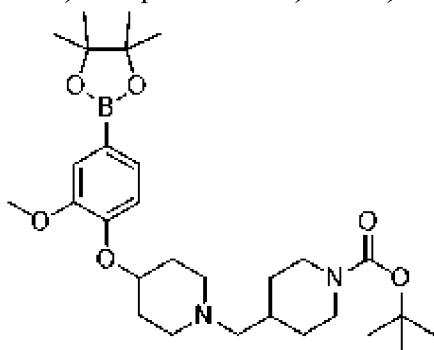
Стадия 1. 4-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 16**, 5,48 г, 11,50 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (15 мл) и MeOH (25 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и концентрировали. Остаток поглощали в холодном Et₂O и смесь фильтровали с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,33 г).

Способ D: Rt=0,77 мин.; [M+H]⁺=334.

Стадия 2. трет-Бутил-4-((4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

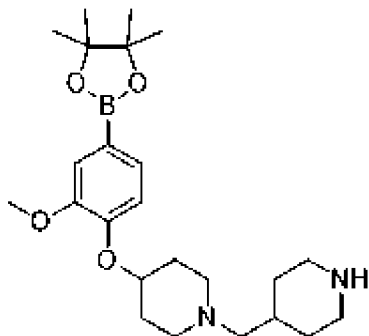


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли хлористоводородную соль 4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидина (1,0 г, 2,46 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (577 мг, 2,71 ммоль), ТЕА (1 мл,

7,17 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (5 мл, 2,5 ммоль) и MeOH (15 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (170 мг, 2,71 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Растворители удаляли и твердое вещество непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=1,01$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=531$.

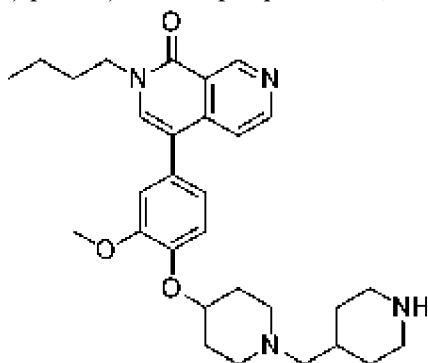
Стадия 3. 4-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2,46 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (3 мл) и MeOH (15 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 4 ч., растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (695 мг).

Способ D: $R_t=0,65$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=431$.

Стадия 4. 2-Бутил-4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



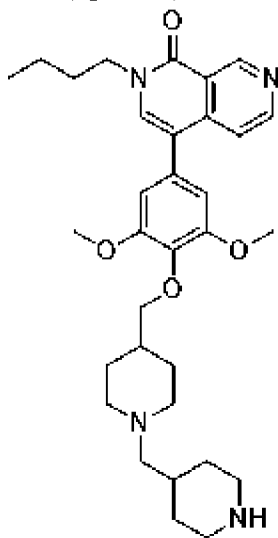
В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли в атмосфере аргона TFA-соль 4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидина (242 мг, 0,367 ммоль), 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 32**, 125 мг, 0,333 ммоль), Na_2CO_3 (177 мг, 1,667 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 мг, 0,034 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 2 ч. Растворители удаляли и остаток

очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (251 мг).

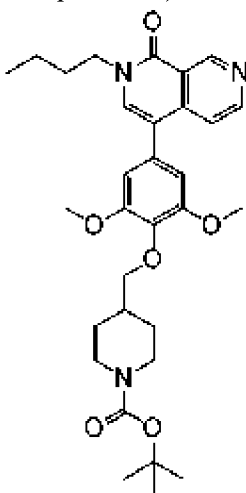
Способ D: $R_t=0,59$ мин.; $[M+H]^+=505$.

Промежуточное соединение 36

2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



Стадия 1. трет-Бутил-4-((4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

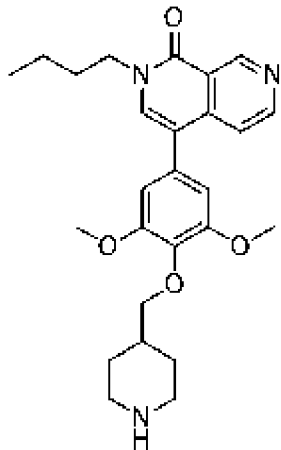


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 32**, 110 мг, 0,293 ммоль), трет-бутил-4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 18**, 140 мг, 0,293 ммоль), Na_2CO_3 (93 мг, 0,880 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (1 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (22 мг, 0,030 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 2 ч. Растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от

2% до 100%) в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (123 мг) в виде твердого вещества.

Способ D: Rt=1,36 мин.; $[M+H]^+=552$.

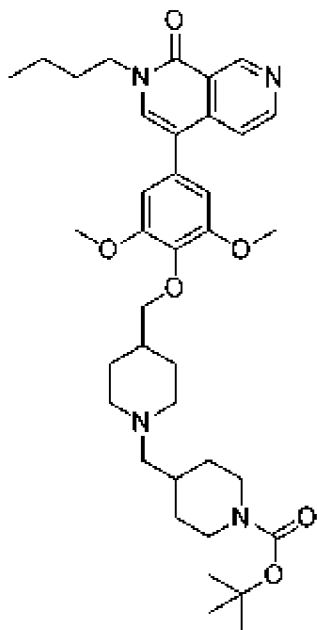
Стадия 2. 2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокс)метил)пиперидин-1-карбоксилат (118 мг, 0,214 ммоль), TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и DCM (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и растворители удаляли с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (141 мг), которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Способ D: Rt=0,74 мин.; $[M+H]^+=452$.

Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-((4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокс)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

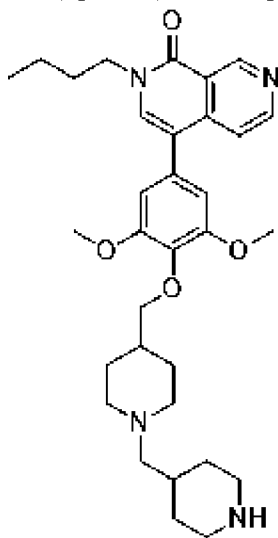


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли TFA-соль 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (121 мг, 0,214

ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (55 мг, 0,257 ммоль), TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (0,450 мл, 0,225 ммоль) и MeOH (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч. и добавляли твердый NaBH_3CN (14 мг, 0,223 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 2 дней, растворители удаляли и остаток непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=0,96$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=649$.

Стадия 4. 2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

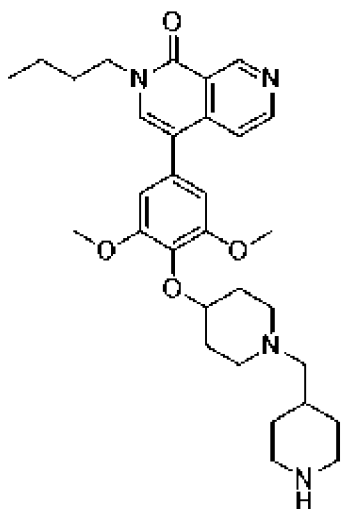


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((4-((4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,214 ммоль), TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и DCM (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (180 мг).

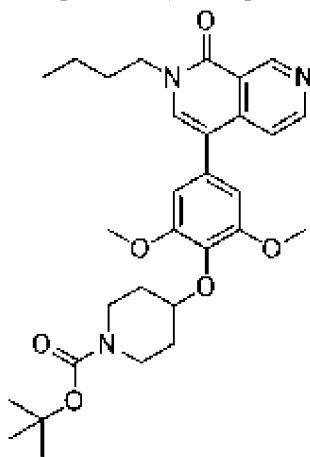
Способ D: $R_t=0,63$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=549$.

Промежуточное соединение 37

2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



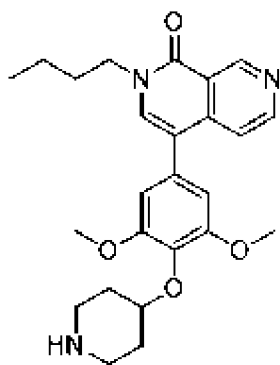
Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифеноксипиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 32**, 150 мг, 0,400 ммоль), трет-бутил-4-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксипиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 17**, 256 мг, 0,480 ммоль), Na_2CO_3 (127 мг, 1,200 ммоль), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 мг, 0,041 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 2 ч. Растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (215 мг).

Способ D: $R_t=1,31$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=538$.

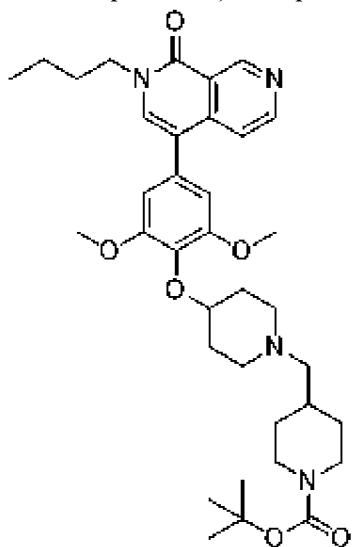
Стадия 2. 2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифеноксипиперидин-1-карбоксилат (215 мг, 0,380 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (216 мг).

Способ D: $R_t=0,72$ мин.; $[M+H]^+=438$.

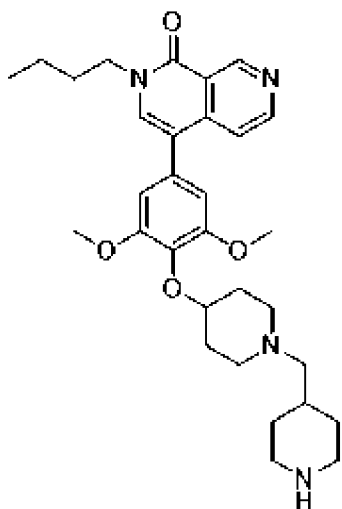
Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифеноксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли TFA-соль 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (210 мг, 0,380 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,469 ммоль), TEA (0,150 мл, 1,076 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (0,5 M) в THF (0,800 мл, 0,400 ммоль) и MeOH (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый $NaBH_3CN$ (25 мг, 0,398 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Растворители удаляли и остаток, содержащий указанное в заголовке соединение, непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=0,96$ мин.; $[M+H]^+=635$.

Стадия 4. 2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

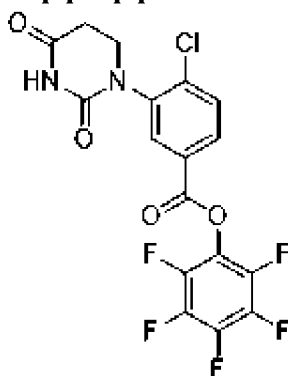


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,380 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (259 мг).

Способ D: $R_t=0,61$ мин.; $[M+H]^+=535$.

Промежуточное соединение 38

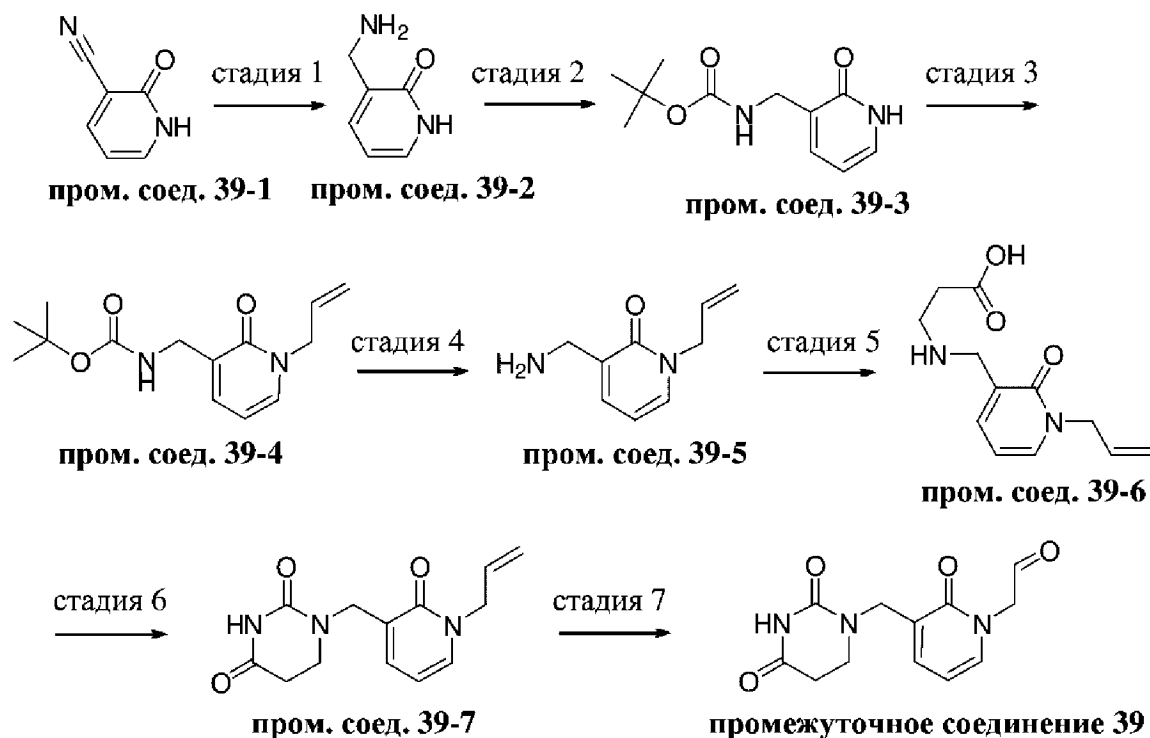
Перфторфенил-4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 500 мг, 1,89 ммоль), перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (1,32 г, 4,73 ммоль) и DMF (5 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 10 мин., добавляли по каплям DIEA (975 мг, 7,56 ммоль) в течение 5 мин. и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь добавляли в EtOAc (100 мл), органическую фазу промывали водой (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл) и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в PE с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (750 мг).

Способ H: $R_t=2,04$ мин.; $[M+H]^+=435$.

Промежуточное соединение 39. 2-(3-((2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)ацетальдегид



Стадия 1. 3-(Аминометил)пиридин-2(1Н)-он (пром. соед. 39-2)

В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (**пром. соед. 39-1**, 12 г, 100 ммоль), никель Ренея (3 г), раствор NH_3 (7 М) в MeOH (100 мл) и MeOH (150 мл). РМ перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм.) при к. т. в течение 48 ч., фильтровали и фильтрат концентрировали с получением **пром. соед. 39-2** в виде желтого масла (13,5 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS способ С: $R_t=0,48$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=125$.

Стадия 2. *трет*-Бутил-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамат (пром. соед. 39-3)

В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 3-(аминометил)пиридин-2(1Н)-он (**пром. соед. 39-2**, 13,5 г, 100 ммоль), DIEA (25,8 г, 200 ммоль), MeOH (200 мл), DCM (300 мл) и ди-*трет*-бутилкарбонат (21,8 г, 100 ммоль). РМ перемешивали при к. т. в течение 16 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 8% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения, **пром. соед. 39-3**, в виде масла (10,0 г). LC-MS способ В: $R_t=1,61$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=225$.

Стадия 3. *трет*-Бутил-((1-аллил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамат (пром. соед. 39-4)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли *трет*-бутил-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамат (**пром. соед. 39-3**, 10,0 г, 45 ммоль), K_2CO_3 (12,4 г, 90 ммоль), DMF (80 мл) и 3-бромпроп-1-ен (8,1 г, 67 ммоль). РМ перемешивали при к. т. в течение 16 ч., фильтровали и фильтрат добавляли в воду (500 мл). Смесь экстрагировали с

помощью EtOAc (4×300 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, **пром. соед. 39-4**, в виде масла (14,0 г). LC-MS способ В: Rt=1,78 мин.; [M+H]⁺=265.

Стадия 4. **1-Аллил-3-(аминометил)пиридин-2(1H)-он (пром. соед. 39-5)**

В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли *трет*-бутил-((1-аллил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамат (**пром. соед. 39-4**, 14,0 г), DCM (300 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (50 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч., растворители удаляли и полученный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 5% до 40% ACN в водн. растворе гидрокарбоната аммония (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения, **пром. соед. 39-5**, в виде масла (7,2 г). LC-MS способ В: Rt=1,14 мин.; [M+H]⁺=165.

Стадия _____ 5.

3-(((1-Аллил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)амино)пропановая кислота (пром. соед. 39-6)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-аллил-3-(аминометил)пиридин-2(1H)-он (**пром. соед. 39-5**, 3,28 г, 20 ммоль), акриловую кислоту (4,32 г, 60 ммоль) и толуол (100 мл). RM перемешивали при 100°C в течение 18 ч., концентрировали и неочищенный материал, **пром. соед. 39-6**, применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS способ О: Rt=0,34 мин.; [M+H]⁺=237.

Стадия _____ 6.

1-(((1-Аллил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (пром. соед. 39-7)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 3-(((1-аллил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)амино)пропановую кислоту (неочищенное **пром. соед. 39-6**, 8 г), мочевины (3,6 г, 60 ммоль) и уксусную кислоту (40 мл). RM перемешивали при 120°C в течение 18 ч., концентрировали и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 5% до 50% ACN в водн. растворе гидрокарбоната аммония (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения, **пром. соед. 39-7**, в виде твердого вещества (3,4 г). LC-MS способ В: Rt=1,40 мин.; [M+H]⁺=262.

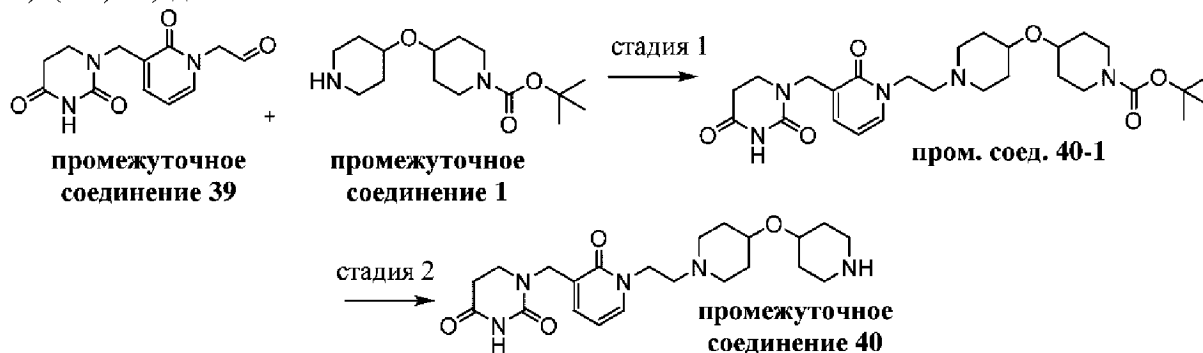
Стадия _____ 7.

2-(3-(((2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегид (промежуточное соединение 39)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-(((1-аллил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**пром. соед. 39-7**, 3,9 г, 15 ммоль), THF (120 мл) и раствор OsO₄ (4%) в воде (8 мл). RM перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 45 мин. Затем добавляли твердый NaIO₄ (9,6 г, 45 ммоль) и RM перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, растворители удаляли и полученный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 0% до 30% ACN в

водн. растворе гидрокарбоната аммония (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 39**, в виде твердого вещества (3,6 г). LC-MS способ P: Rt=0,42 мин.; $[M+H]^+=264$.

Промежуточное соединение 40. **1-((2-Оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. **трет-Бутил-4-(1-(2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 40-1)**

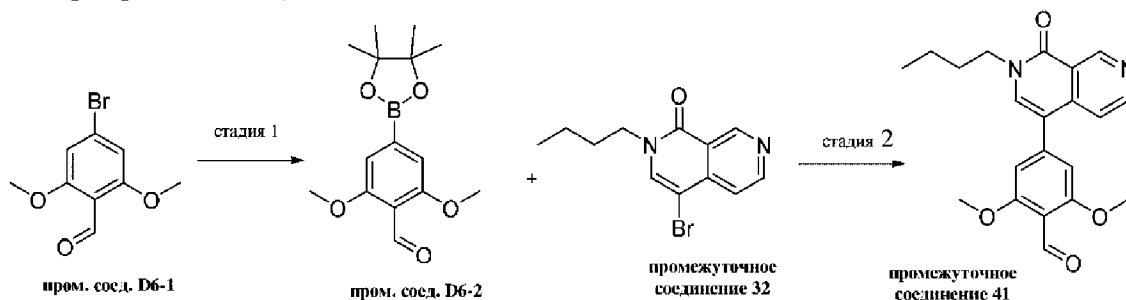
В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 39**, 3,6 г, 13,6 ммоль), *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 3,86 г, 13,6 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (1 M) в THF (20,4 мл, 20,4 ммоль) и DMSO (40 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем добавляли твердый $NaBH_3CN$ (2,57 г, 40,8 ммоль) и MeOH (8 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч., концентрировали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 5% до 60% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения, **пром. соедин. 40-1**, в виде твердого вещества (2,8 г). LC-MS способ C: Rt=1,81 мин.; $[M+H]^+=532$.

Стадия 2. **1-((2-Оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (промежуточное соединение 40)**

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли *трет*-бутил-4-(1-(2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**пром. соедин. 40-1**, 2,8 г, 5,2 ммоль), DCM (30 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. RM затем концентрировали и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 0% до 50% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 40**, в виде твердого вещества (1,8 г). LC-MS способ B:

Rt=1,36 мин.; $[M+H]^+=432$.

Промежуточное соединение 41. **2,6-Диметокси-4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид**



Стадия 1. **2,6-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (пром. соед. D6-2)**

В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (**пром. соед. D6-1**, 8 г, 31,7 ммоль), BISPIN (10 г, 39,4 ммоль), dppf (527 мг, 0,950 ммоль), KOAc (9323 мг, 95 ммоль) и 1,4-диоксан (100 мл). Добавляли твердый $PdCl_2(dppf)$ (695 мг, 0,950 ммоль) и перемешивали RM при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты промывали водн. раствором HCl (0,1 н.) и соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 5% до 100%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения, **пром. соед. D6-2**, в виде твердого вещества (7,42 г).

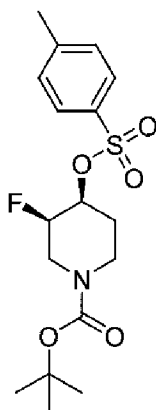
LC-MS способ D: Rt=1,12 мин.; $[M+H]^+=293$.

Стадия 2. **2,6-Диметокси-4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (промежуточное соединение 41)**

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 32**, 2,19 г, 6,54 ммоль), 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (**пром. соед. D6-2**, 2,17 г, 6,54 ммоль), Na_2CO_3 (2,08 г, 19,63 ммоль), 1,4-диоксан (40 мл) и воду (10 мл). Добавляли твердый $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (484 мг, 0,654 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 95%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 41**, в виде твердого вещества (1,45 г).

LC-MS способ D: Rt=0,95 мин.; $[M+H]^+=367$.

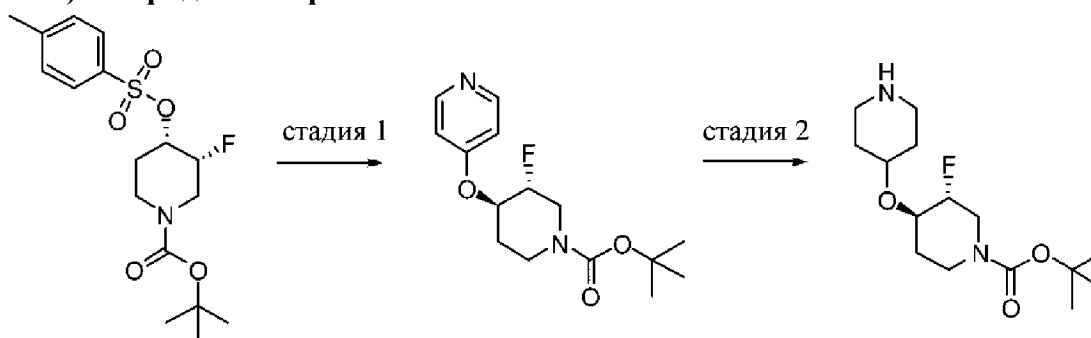
Промежуточное соединение 42. **трет-Бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат**



промежуточное соединение 42

Промежуточное соединение 42 получали в соответствии с процедурой, описанной в WO 2015/022662 A1 на страницах 126-127, его описывали как изомер 4.3-2 и элюировали в описанных условиях хирального разделения с помощью HPLC в виде пика 2 при 11,406 мин.

Промежуточное соединение 43. *трет*-Бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат



промежуточное соединение 42

пром. соед. 43-1

промежуточное соединение 43

Стадия 1. *трет*-Бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 43-1)

В раствор пиридин-4-ола (7,64 г, 80 ммоль) в DMF (250 мл) в атмосфере азота добавляли твердый Cs_2CO_3 (39,3 г, 121 ммоль), *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 42**, 30 г, 80 ммоль) и DMF (6 мл). RM перемешивали при 100°C в течение 7 ч. и оставляли охлаждаться до к. т. Смесь концентрировали и остаток растворяли в смеси EtOAc и воды. Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали смесью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и воды, водн. раствора LiBr (0,1 M) и солевого раствора и высушивали над MgSO_4 . Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 20%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 43-1, в виде масла (13,3 г).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,47$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=296$.

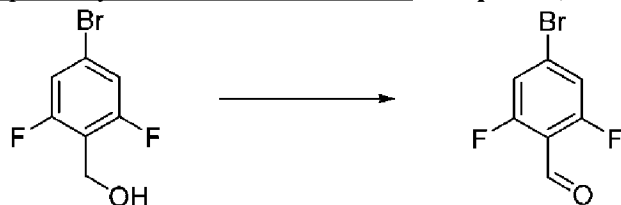
Стадия 2. *трет*-Бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-

карбоксилат (промежуточное соединение 43)

В раствор *трет*-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (13,25 г, 42,50 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (8,5 г, 44,70 ммоль) и PtO₂ (1,5 г). RM перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч. Добавляли PtO₂ (1 г) и RM перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали на CELITE® и твердые вещества промывали с помощью EtOH. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM, MeOH, водн. раствором NH₄OH (25%) (80:20:1) (от 0% до 80%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, **промежуточного соединения 43**, в виде твердой 4-метилбензолсульфонатной соли (12,7 г).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,48 мин.; [M+H]⁺=303.

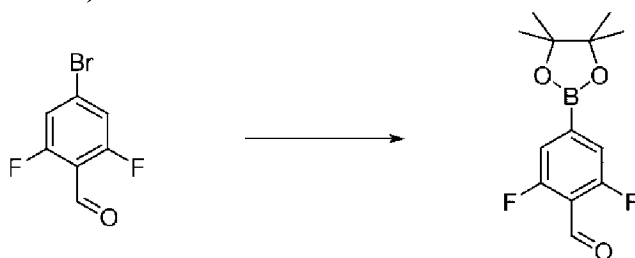
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,29 (s, 2H), 7,55-7,38 (m, 2H), 7,23-7,00 (m, 2H), 4,50-4,26 (m, 1H), 3,83-3,61 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Промежуточное соединение 45. 4-Бром-2,6-дифторбензальдегид**пром. соед. 45-1****промежуточное соединение 45**

В раствор (4-бром-2,6-дифторфенил)метанола (пром. соед. 45-1, 2 г, 8,8 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли диоксид марганца (15 г, 173,0 ммоль) и RM энергично перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (20%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-2,6-дифторбензальдегида, **промежуточного соединения 45**, в виде твердого вещества (1,77 г).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,86 мин.; [M+H]⁺=(ионизация отсутствует).

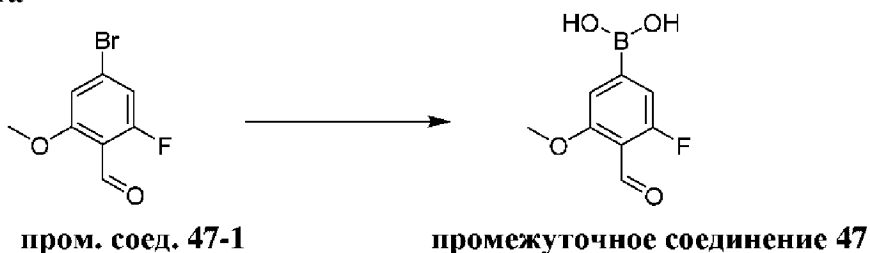
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 7,80-7,55 (m, 2H).

Промежуточное соединение 46. 2,6-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид**промежуточное соединение 45****промежуточное соединение 46**

В смесь 4-бром-2,6-дифторбензальдегида (**промежуточного соединения 45**, 5,0 г, 22,62 ммоль), BISPIN (6,89 г, 27,10 ммоль), dppf (376 мг, 0,68 ммоль) и KOAc (6,66 г, 67,90 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(dppf) (497 мг, 0,68 ммоль) и RM нагревали при 90°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc, фильтрат концентрировали, адсорбировали на ISOLUTE® и очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида, **промежуточного соединения 46**, в виде твердого вещества (5,62 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,24 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 1,31 (s, 12H).

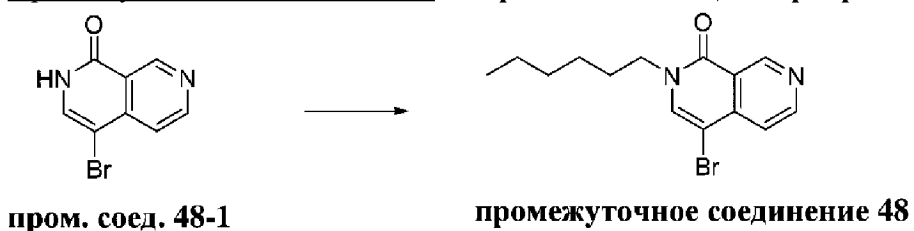
Промежуточное соединение 47. (3-Фтор-4-формил-5-метоксифенил)бороновая кислота



В смесь 4-бром-2-фтор-6-метоксибензальдегида (пром. соед. 47-1, 707 мг, 2,97 ммоль), BISPIN (906 мг, 3,57 ммоль), dppf (50 мг, 0,090 ммоль) и KOAc (875 мг, 8,92 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(dppf) (66 мг, 0,090 ммоль) и RM нагревали при 90°C в течение 2 дней. RM охлаждали до к. т., добавляли PdCl₂(dppf) (66 мг, 0,090 ммоль) в атмосфере аргона и RM нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc, фильтрат промывали водн. раствором HCl (0,1 М) и соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 80%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения (3-фтор-4-формил-5-метоксифенил)бороновой кислоты, **промежуточного соединения 47**, в виде твердого вещества (612 мг).

Способ LCMS_MLG1: Rt=0,64 мин.; [M+H]⁺=199.

Промежуточное соединение 48. 4-Бром-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



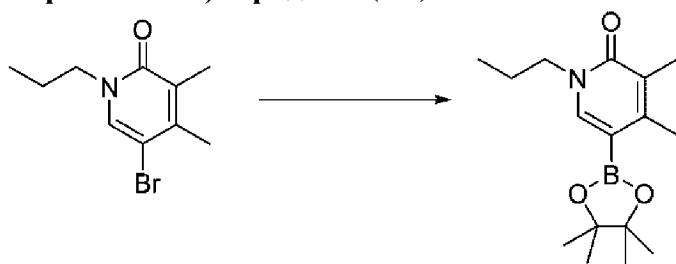
Стадия 1. 4-Бром-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 48)

В смесь 4-бром-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (пром. соед. 48-1, 500 мг, 2,177 ммоль) и

твёрдого K_2CO_3 (903 мг, 6,53 ммоль) в THF (8 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли 1-йодгексан (0,380 мл, 2,451 ммоль) при к. т. и перемешивали RM при 70°C в течение 20 ч. Добавляли 1-йодгексан (0,120 мл, 0,797 ммоль) и продолжали перемешивание при 70°C в течение 3 ч. Смесь добавляли в воду и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 48**, в виде твёрдого вещества (438 мг).

Способ LCMS_MLG1: $[M+H]^+ = 309$ и 311.

Промежуточное соединение 49. **3,4-Диметил-1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он**



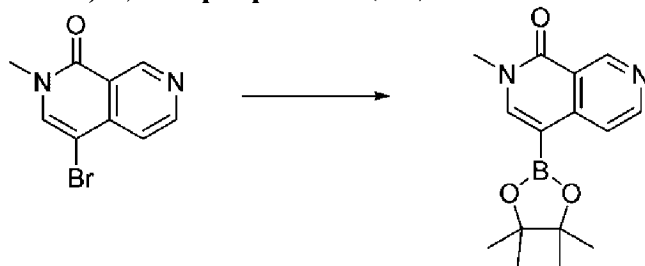
промежуточное соединение 31

промежуточное соединение 49

В смесь 5-бром-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (**промежуточного соединения 31**, 1,57 г, 6,43 ммоль), BISPIN (2,286 г, 9,00 ммоль) и KOAc (1,262 г, 12,86 ммоль) в 1,4-диоксане (32,2 мл) в атмосфере азота добавляли $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0,263 г, 0,322 ммоль) и RM нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т. и концентрировали, остаток поглощали в DCM и органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 40%) в гептане с получением указанного в заголовке соединения 3,4-диметил-1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она, **промежуточного соединения 49**, в виде твёрдого вещества.

Способ LCMS-ACQ-QDA#KAB0746 - основной $R_t = 1,11$ мин.; $[M+H]^+ = 292$.

Промежуточное соединение 50. **2-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он**



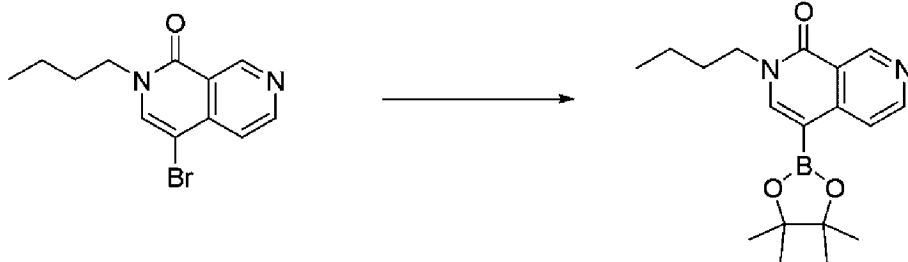
промежуточное соединение 5

промежуточное соединение 50

В смесь 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 5, 7,0 г, 29,3 ммоль), BISPIN (14,9 г, 58,6 ммоль) и KOAc (8,6 г, 87,8 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) в атмосфере азота добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,1 г, 2,93 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и воды (100 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (4×500 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 50%) в DCM. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Остаток растирали в порошок с помощью MTBE (20 мл), смесь фильтровали и твердые вещества высушивали с получением указанного в заголовке соединения 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 50**, в виде твердого вещества (1,7 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,36 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Промежуточное соединение 51. **2-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он**



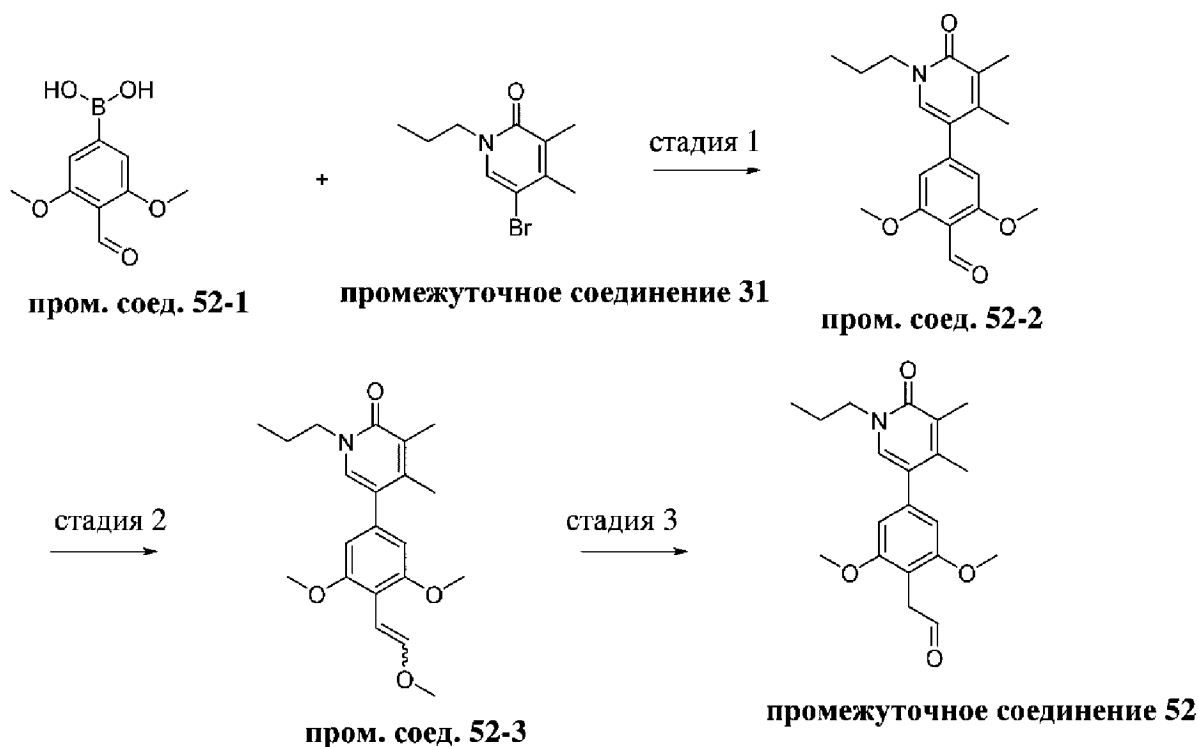
промежуточное соединение 32

промежуточное соединение 51

В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 30 г, 0,1 моль), BISPIN (49,2 г, 0,15 моль) и KOAc (24,54 г, 0,25 моль) в 1,4-диоксане (630 мл) в атмосфере азота добавляли Pd(dppf)Cl₂ (7,32 г, 0,01 моль) и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к. т. и добавляли воду (100 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в PE с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 51**, в виде твердого вещества (18,6 г).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃) δ [ppm] 9,60 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=5,7, 0,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 1,92-1,65 (m, 2H), 1,58-1,32 (m, 14H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 52. **2-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид**



Стадия 1. **4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензальдегид (пром. соедин. 52-2)**

В смесь (4-формил-3,5-диметоксифенил)бороновой кислоты (пром. соедин. 52-1, 1,240 г, 5,73 ммоль), 5-бром-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (промежуточного соединения 31, 1,076 г, 4,41 ммоль) и Na_2CO_3 (1,401 г, 13,22 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (30 мл) и воды (47,5 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (169 мг, 0,229 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до к. т. и концентрировали, остаток растворяли в DCM и смесь фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в гептане с получением указанного в заголовке соединения 4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензальдегида, пром. соедин. 52-2, в виде твердого вещества (1,3 г).

Способ LCMS_MLG7: $\text{Rt}=0,79$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=330$.

Стадия 2. **(E, Z)-5-(3,5-Диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он (пром. соедин. 52-3)**

В раствор хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (4,06 г, 11,84 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли раствор t-BuOK (1 M) в THF (15,47 мл, 14,47 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор 4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (пром. соедин. 52-2, 1,3 г, 3,95 ммоль) в THF (20 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч., затем при 70°C в течение 80 мин. Смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc. Смесь фильтровали, фильтрат промывали холодной водой и солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (275 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до

100%) в водн. растворе HCOOH (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (Е, Z)-5-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она, пром. соедин. 52-3, в виде масла (890 мг).

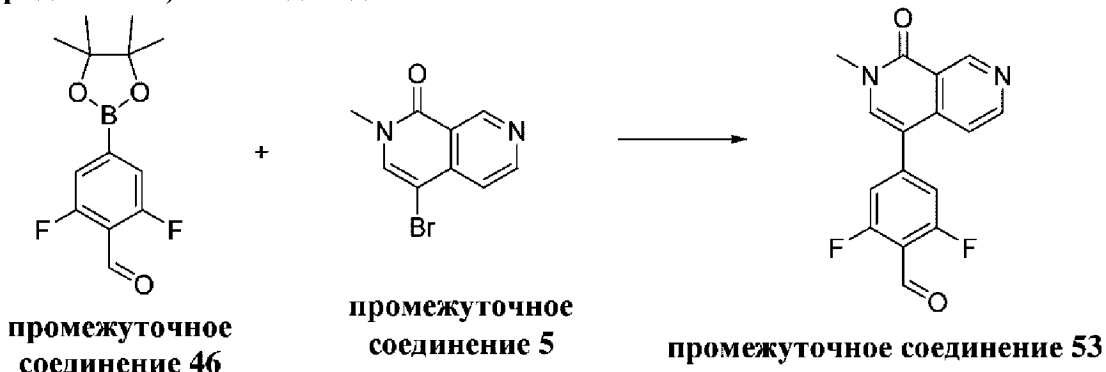
Способ LC-MS_MLG2: Rt=0,98 и 1,14 мин.; [M+H]⁺=358.

Стадия 3. **2-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (промежуточное соединение 52)**

В раствор (Е, Z)-5-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (пром. соедин. 52-3, 890 мг, 2,365 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли водн. раствор HCl (2 М, 9,46 мл, 18,92 ммоль) и перемешивали РМ при 65°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в гептане с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида, **промежуточного соединения 52**, в виде твердого вещества (426,5 мг).

Способ LC-MS_MLG2: Rt=0,96 мин.; [M+H]⁺=344.

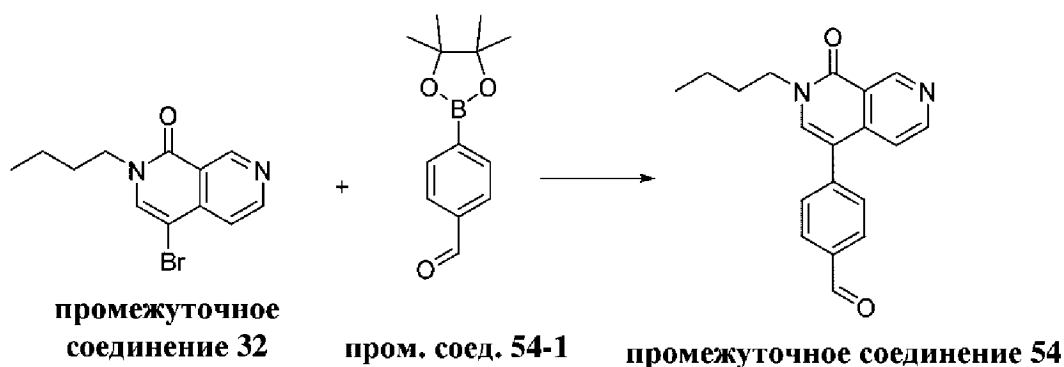
Промежуточное соединение 53. **2,6-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид**



В смесь 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 5, 250 мг, 0,993 ммоль), 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (**промежуточного соединения 46**, 336 мг, 1,192 ммоль) и Na₂CO₃ (316 мг, 2,98 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (6,0 мл) и воды (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (73 мг, 0,099 ммоль) и РМ нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали с помощью EtOAc, MeOH и DCM. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2,6-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида, **промежуточного соединения 53**, в виде твердого вещества (92 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,53; [M+H]⁺=301.

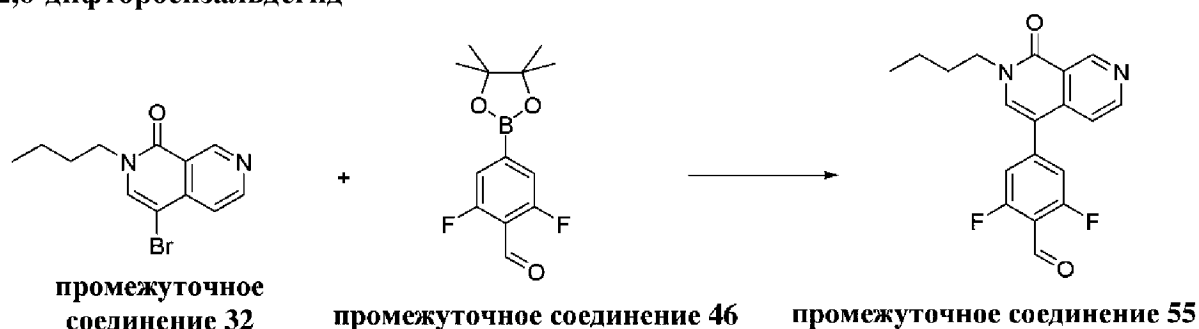
Промежуточное соединение 54. **4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид**



В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 300 мг, 1,067 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (пром. соед. 54-1, 300 мг, 1,293 ммоль) и Na_2CO_3 (339 мг, 3,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (79 мг, 0,107 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Et_2O добавляли в остаток, смесь фильтровали и твердые вещества концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида, **промежуточного соединения 54**, в виде твердого вещества (269 мг). Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида, **промежуточного соединения 54**, в виде твердого вещества (66 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,87$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=307$.

Промежуточное соединение 55. 4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензальдегид



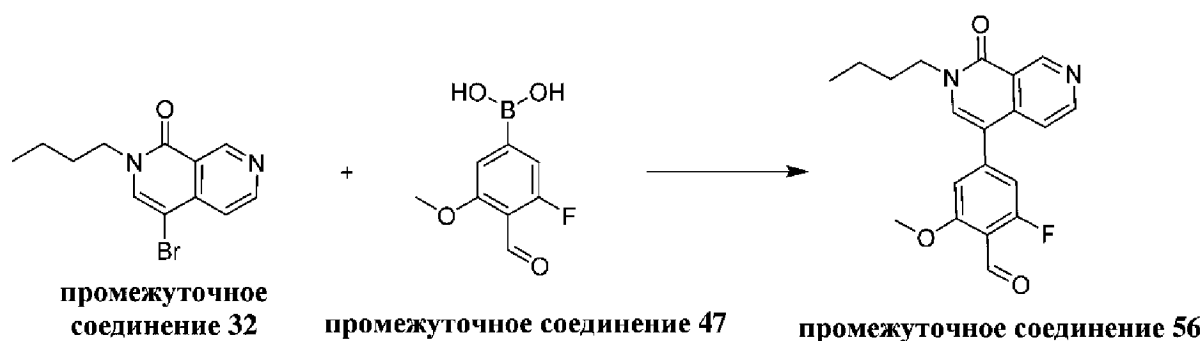
В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 300 мг, 1,067 ммоль), 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (**промежуточного соединения 46**, 350 мг, 1,240 ммоль) и Na_2CO_3 (339 мг, 3,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (79 мг, 0,107 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на

колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензальдегида, **промежуточного соединения 55**, в виде твердого вещества (368 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,91 мин.; $[M+H]^+=343$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,28 (s, 1H), 9,47 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (dd, $J=5,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 4,05 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

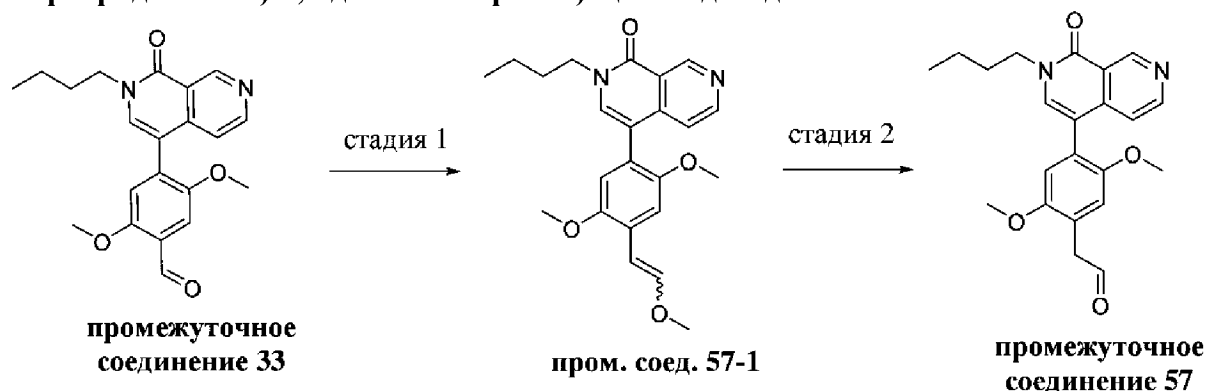
Промежуточное соединение 56. **4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фтор-6-метоксибензальдегид**



В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 400 мг, 1,067 ммоль), (3-фтор-4-формил-5-метоксифенил)бороновой кислоты (промежуточного соединения 47, 277 мг, 1,174 ммоль) и Na_2CO_3 (339 мг, 3,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (6 мл) и воды (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (39 мг, 0,053 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фтор-6-метоксибензальдегида, **промежуточного соединения 56**, в виде твердого вещества (266 мг).

Способ LCMS_MLG1: Rt=0,93 мин.; $[M+H]^+=355$.

Промежуточное соединение 57. **2-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксифенил)ацетальдегид**



Стадия 1. (E, Z)-2-Бутил-4-(2,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (пром. соед. 57-1)

В раствор хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (950 мг, 2,77 ммоль) в THF (9 мл) при 0°C добавляли раствор t-BuOK (1 М) в THF (3,7 мл, 3,70 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензальдегид (промежуточное соединение 33, 360 мг, 0,924 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч., затем при 70°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., добавляли в воду и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения (E, Z)-2-бутил-4-(2,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, пром. соед. 57-1, в виде твердого вещества (153 мг).

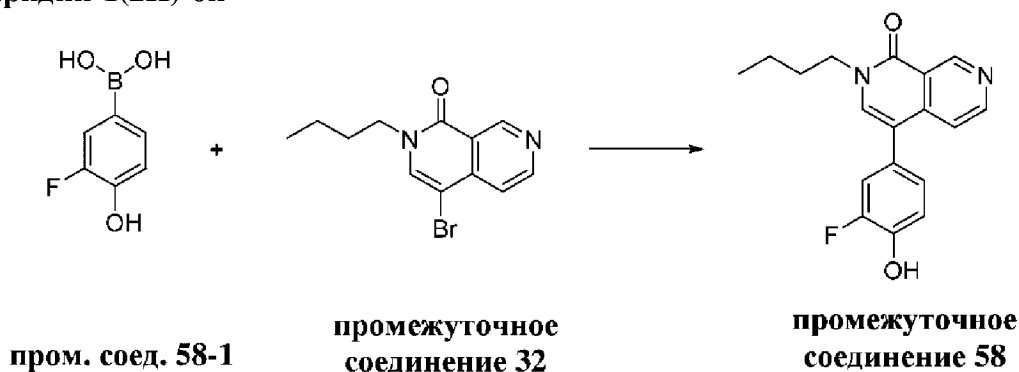
Способ LCMS_MLG8: Rt=1,06/1,09 мин.; [M+H]⁺=395.

Стадия 2. 2-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксифенил)ацетальдегид (пром. соед. 57)

В раствор (E, Z)-2-бутил-4-(2,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (пром. соед. 57-1, 153 мг, 0,326 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляли водн. раствор HCl (2 М, 1,4 мл, 2,8 ммоль) и перемешивали RM при 65°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксифенил)ацетальдегида, промежуточного соединения 57, в виде твердого вещества (104 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,84 мин.; [M+H]⁺=381.

Промежуточное соединение 58. 2-Бутил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

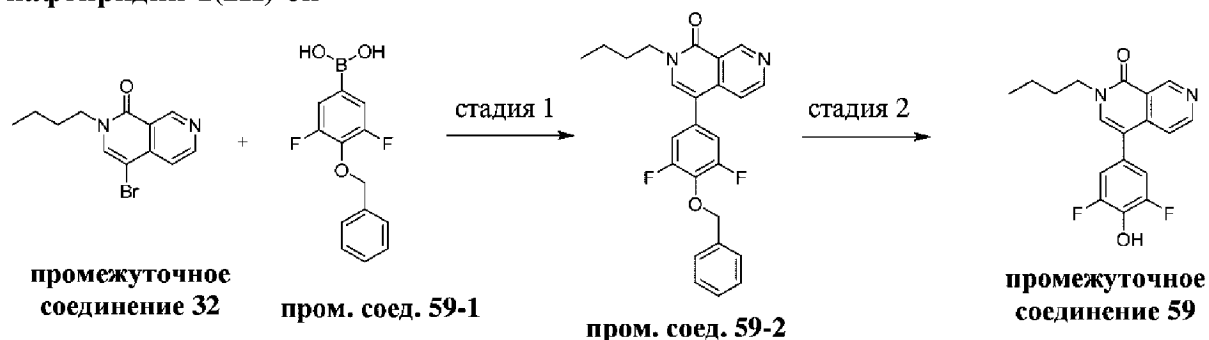


В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 300 мг, 1,067 ммоль), 3-фтор-4-гидроксифенилбороновой кислоты (пром. соед. 58-1, 200 мг, 1,280 ммоль) и Na₂CO₃ (339 мг, 3,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (79 мг, 0,107 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества

промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 58**, в виде твердого вещества (154 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,86$ мин.; $[M+H]^+=313$.

Промежуточное соединение 59. 2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



Стадия 1. 4-(4-(Бензилокси)-3,5-дифторфенил)-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (пром. соед. 59-2)

В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 300 мг, 1,067 ммоль), 4-бензилокси-3,5-дифторфенилбороновой кислоты (пром. соед. 59-1, 349 мг, 1,280 ммоль) и Na_2CO_3 (339 мг, 3,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (79 мг, 0,107 ммоль) и RM нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в смеси DCM и воды и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием смесью (4:1) EtOAc и MeOH (от 0% до 100%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения 4-(4-(бензилокси)-3,5-дифторфенил)-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, пром. соед. 59-2, в виде твердого вещества (485 мг).

Способ LCMS_MLG9: $R_t=1,05$ мин.; $[M+H]^+=421$.

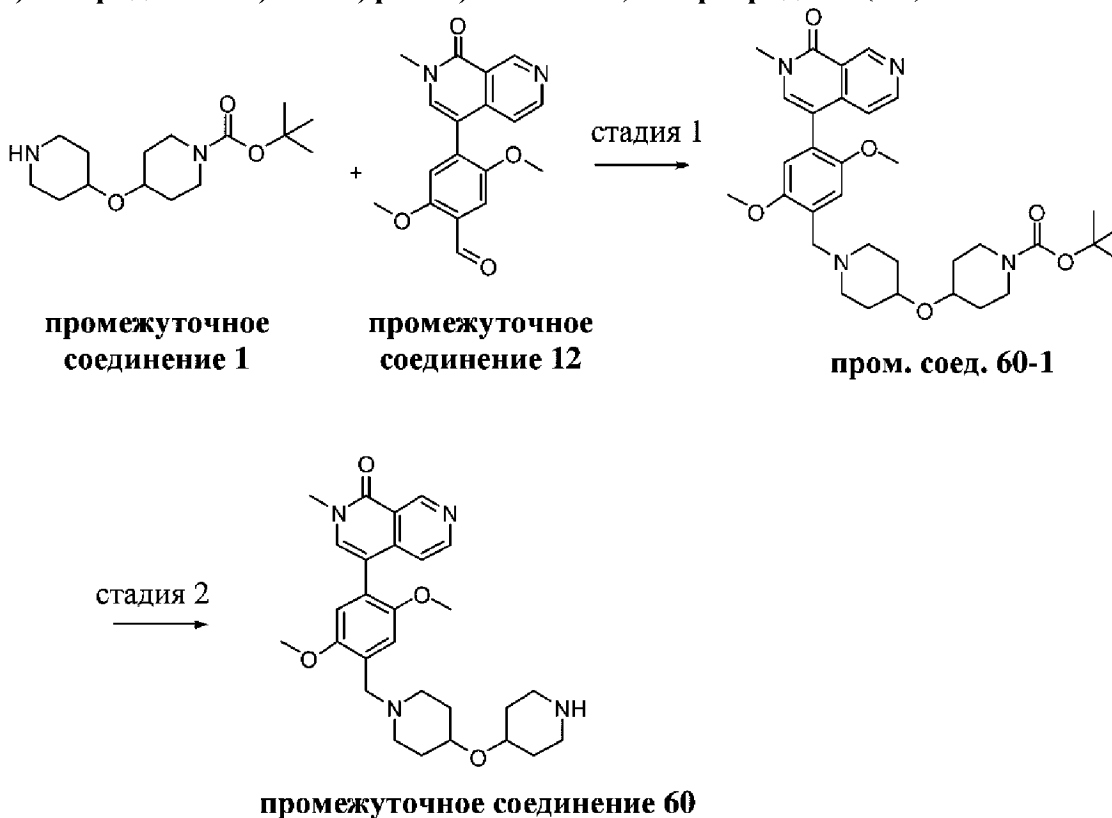
Стадия 2. 2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 59)

В раствор 4-(4-(бензилокси)-3,5-дифторфенил)-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (пром. соед. 59-2, 480 мг, 1,016 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10%, 100 мг, 0,094 ммоль) и RM энергично перемешивали в атмосфере водорода при к. т. в течение 20 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали. EtOAc добавляли в остаток и смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин. Смесь фильтровали и твердые вещества высушивали с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-

дифтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 59**, в виде твердого вещества (219 мг).

Способ LCM_MLG9: $R_t=0,69$ мин.; $[M+H]^+=331$.

Промежуточное соединение 60. **4-(2,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он**



Стадия 1. **трет-Бутил-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат** (пром. соед. 60-1)

В суспензию трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточного соединения 1, 156 мг, 0,55 ммоль) в DCM (0,5 мл) в атмосфере аргона добавляли NaOAc (18,4 мг, 0,22 ммоль), HOAc (12 мкл, 0,20 ммоль) и раствор 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида (промежуточного соединения 12, 66 мг, 0,20 ммоль) в DCM (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 15 мин., добавляли твердый $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (86 мг, 0,407 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 22,5 ч. Добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 20%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. I60-1, в виде твердого вещества (107 мг).

Способ LCMS_MLG1: $R_t=0,78$ мин.; $[M+H]^+=593$.

Стадия 2. **4-(2,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-**

ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 60)

В раствор *трет*-бутил-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 60-1, 107 мг, 0,181 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 15 мин., смесь концентрировали, остаток растворяли в MeOH и наносили на картридж Biotage® ISOLUTE® SCX SPE (2 г). После элюирования с помощью MeOH и удаления фильтрата раствор аммиака (7 M) в MeOH пропускали через картридж и объединенные фильтраты концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-(2,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 60**, в виде масла (83 мг).

Способ LCMS_MLG1: Rt=0,35 мин.; [M+H]⁺=493.

Промежуточное соединение 61. **4-(4-((4-(((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он**

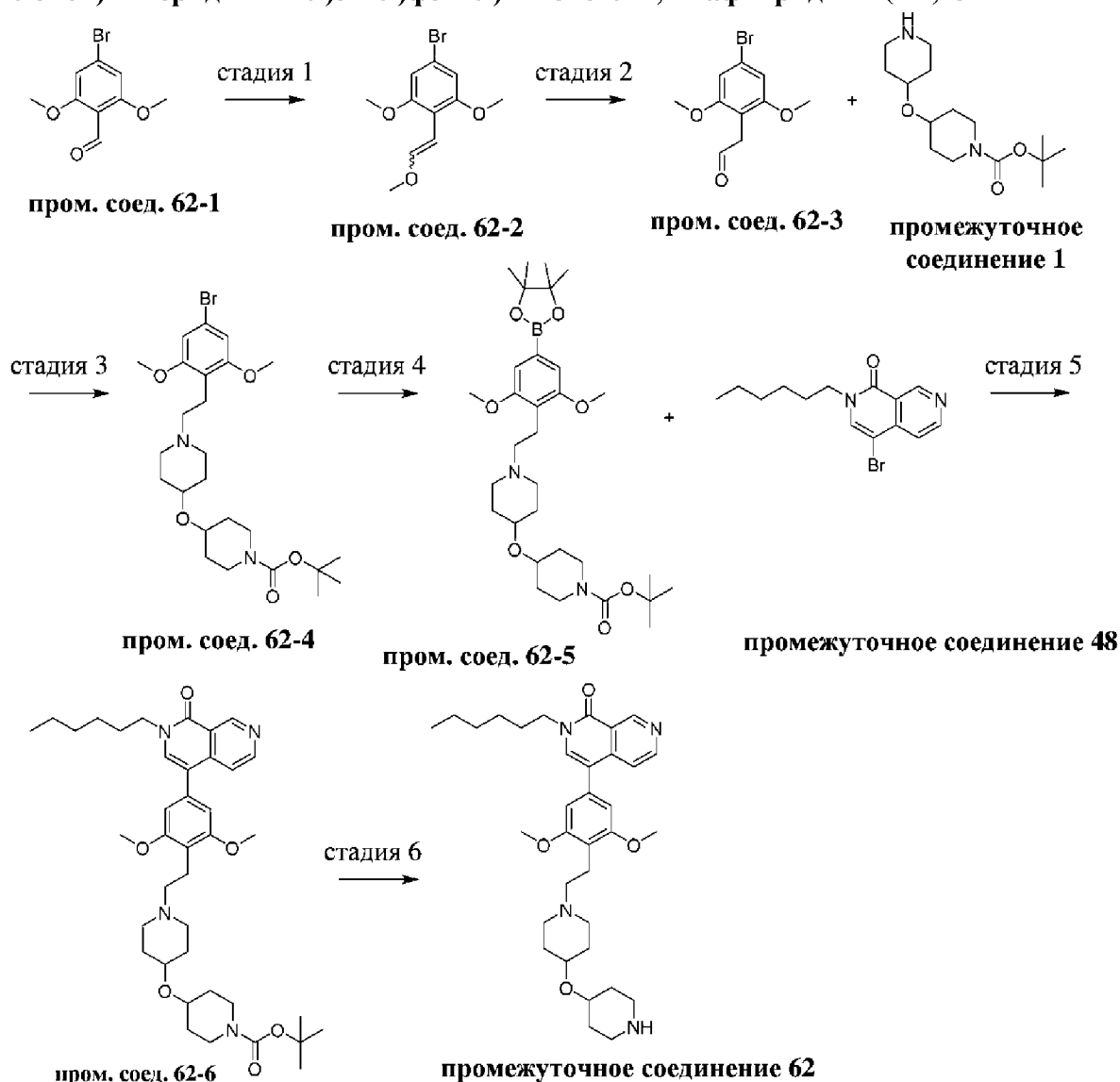


В смесь 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида (промежуточного соединения 12, 800 мг, 2,47 ммоль) и соли *трет*-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат-4-метилбензолсульфоната (**промежуточного соединения 43**, 1,288 г, 2,71 ммоль) в смеси DCM (27 мл) и DMF (9 мл) в атмосфере аргона добавляли NaOAc (809 мг, 9,87 ммоль), HOAc (635 мкл, 11,10 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (1,046 г, 4,93 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4,5 ч. Добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO₃, водн. фазу экстрагировали с помощью DCM, органическую фазу промывали водн. раствором LiBr (0,1 M) и соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 20%) в DCM. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Остаток поглощали в DCM (5 мл), добавляли TFA (2 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 мин. Смесь концентрировали, остаток растворяли в смеси ACN и воды, адсорбировали на ISOLUTE® HM-N и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold C18 с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 4-(4-((4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она,

промежуточного соединения **61**, в виде твердой TFA-соли (680 мг).

Способ LCMS_JL2: Rt=0,53 мин.; $[M+H]^+=511$.

Промежуточное соединение 62. **4-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он**



Стадия 1. **(E, Z)-5-Бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензол (пром. соед. 62-2)**

В раствор хлорида метоксиметилтрифенилфосфония (6,29 г, 18,36 ммоль) в THF (60 мл) добавляли раствор t-BuOK (1 М) в THF (24 мл, 24,00 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (пром. соед. 62-1, 1,5 г, 6,12 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 2 ч. и при 70°C в течение 18 ч. Смесь добавляли в воду и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 50%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения (E, Z)-5-бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензола, пром. соед. 62-2, в виде твердого вещества (1,57 г).

Способ LCMS_MLG1: Rt=1,11 мин.; $[M+H]^+=273$ и 275.

Стадия 2. 2-(4-Бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (пром. соед. 62-3)

В раствор 5-бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензола (пром. соед. 62-2, 1,564 г, 5,55 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли водн. раствор HCl (2 М, 11 мл, 22,0 ммоль) и RM нагревали при 65°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и подвергали сублимационному высушиванию с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида, пром. соед. 62-3, в виде твердого вещества (1,377 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG1: Rt=1,08 мин.; $[M+H]^+=259$ и 261.

Стадия 3. *трет*-Бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 62-4)

В раствор 2-(4-бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида (пром. соед. 62-3, 1,034 г, 3,47 ммоль) и *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточного соединения 1, 1,185 г, 4,17 ммоль) в DMSO (15 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,5 М) в THF (9 мл, 4,5 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 5 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (436 мг, 6,94 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 дней. Смесь разбавляли водой, водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 62-4, в виде твердой TFA-соли (515 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,92 мин.; $[M+H]^+=527$ и 529.

Стадия 4. *трет*-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 62-5)

В смесь TFA-соли *трет*-бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 62-4, 515 мг, 0,713 ммоль), BISPIN (271 мг, 1,069 ммоль), drpf (12 мг, 0,022 ммоль) и KOAc (210 мг, 2,138 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(drpf) (16 мг, 0,022 ммоль) и RM нагревали при 90°C в течение 20 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали водн. раствором HCl (0,1 М) и солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 62-5, в виде твердой TFA-соли (213 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=1,03 мин.; $[M+H]^+=575$.

Стадия 5. *трет*-Бутил-4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 62-6)

В смесь 4-бром-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 48**, 100 мг, 0,307 ммоль), твердого K₂CO₃ (127 мг, 0,919 ммоль) и TFA-соли *трет*-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 62-5, 138 мг, 0,200 ммоль) в смеси ACN (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(dppf) (12 мг, 0,016 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали с помощью ACN. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 62-6, в виде твердой TFA-соли (176 мг).

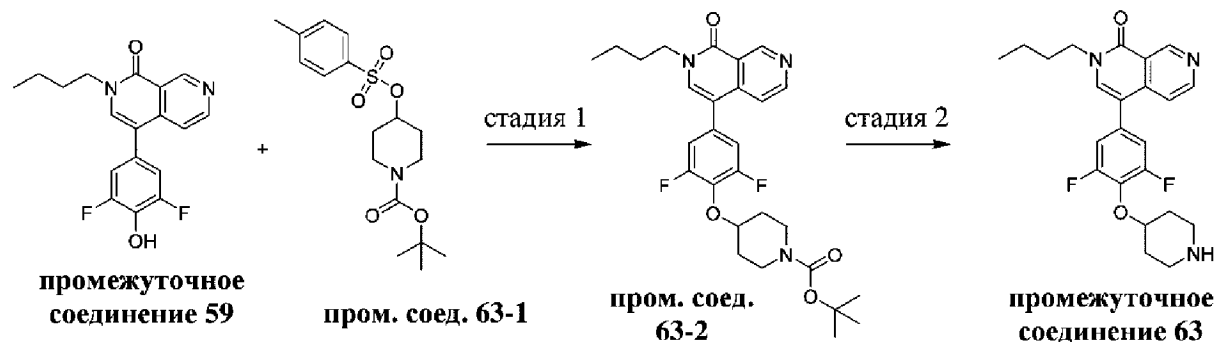
Способ LCMS_MLG8: Rt=1,02 мин.; [M+H]⁺=678.

Стадия 6. 4-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 62)

В раствор TFA-соли *трет*-бутил-4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 62-6, 176 мг, 0,205 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,450 мл, 5,84 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 4-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 62**, в виде твердой TFA-соли (97 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,64 мин.; [M+H]⁺=577.

Промежуточное соединение 63. 2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 63-2)

В смесь 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 59**, 110 мг, 0,333 ммоль) и твердого Cs_2CO_3 (219 мг, 0,666 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 63-1, 237 мг, 0,666 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 63-2, в виде твердого вещества (189 мг).

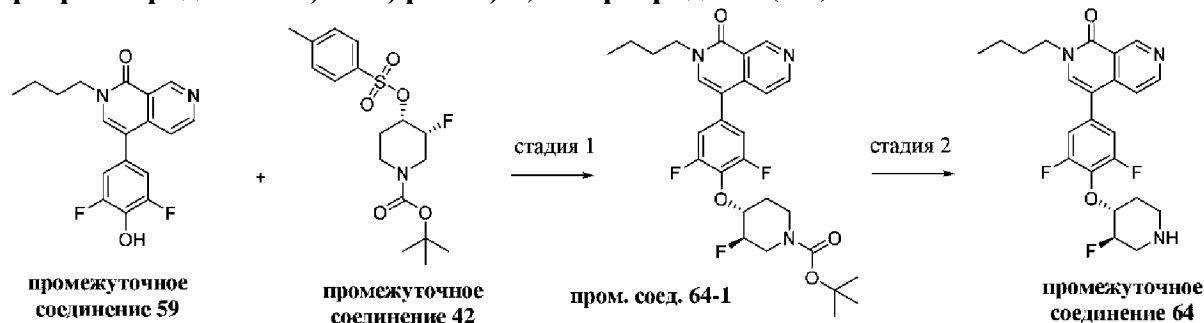
Способ LCMS_MLG9: $R_t=1,12$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=514$.

Стадия 2. **2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 63)**

В раствор *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 63-2, 185 мг, 0,324 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,800 мл, 10,38 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 63**, в виде твердой TFA-соли (176 мг).

Способ LCMS_MLG9: $R_t=0,59$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=414$.

Промежуточное соединение 64. **2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он**



Стадия 1. ***трет*-Бутил-(3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 64-1)**

В смесь 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 59**, 110 мг, 0,333 ммоль) и твердого Cs_2CO_3 (219 мг, 0,666 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли *трет*-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 42**, 249 мг, 0,666 ммоль) при к. т. и перемешивали РМ при 100°C в течение 2 ч. Смесь добавляли в воду и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 64-1, в виде масла (239

мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

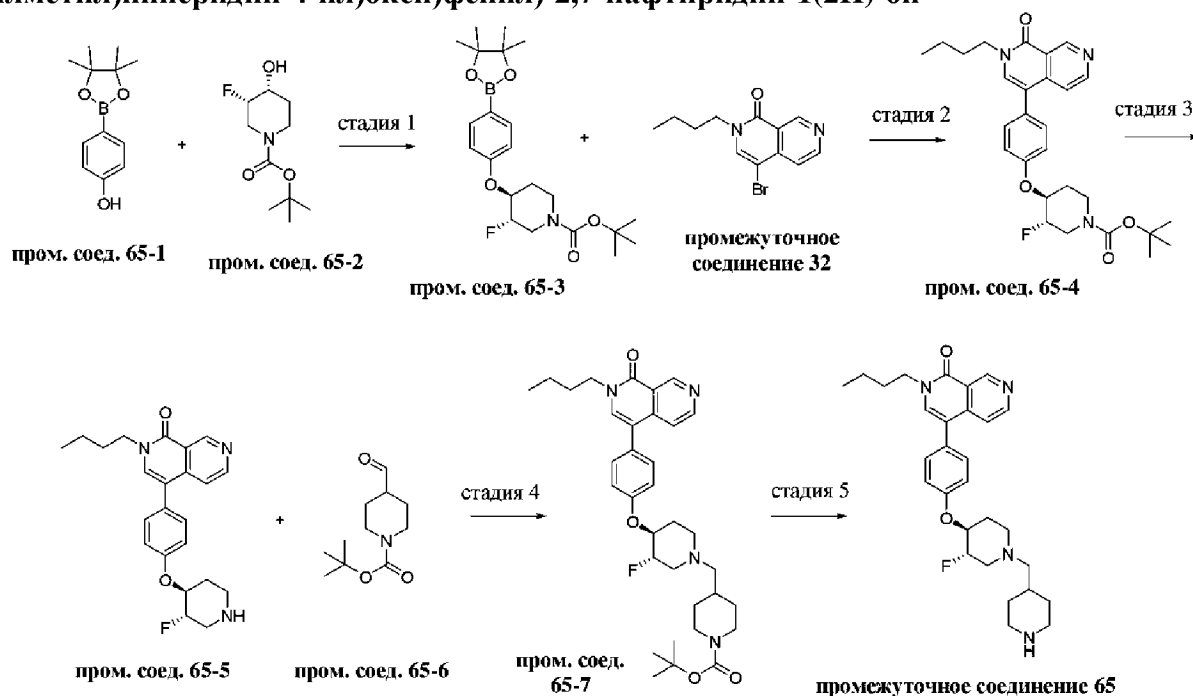
Способ LCMS_MLG9: $R_t=1,06$ мин.; $[M+H]^+=532$.

Стадия 2. **2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 64)**

В раствор *трет*-бутил-(3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 64-1, 177 мг, 0,333 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,80 мл, 10,38 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 64**, в виде твердой TFA-соли (436 мг).

Способ LCMS_MLG9: $R_t=0,59$ мин.; $[M+H]^+=432$.

Промежуточное соединение 65. **2-Бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он**



Стадия 1. ***трет*-Бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 65-3)**

В раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (пром. соед. 65-1, 160 мг, 0,727 ммоль), *трет*-бутил-(4R,3S)-3-фтор-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 65-2, 160 мг, 0,730 ммоль) и PPh_3 (229 мг, 0,872 ммоль) в THF (5 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли DIAD (0,170 мл, 0,872 ммоль) при к. т. и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь добавляли в смесь EtOAc и водн. насыщ. раствора $NaHCO_3$, органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством

хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 65-3, в виде твердого вещества (102 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=1,56 мин.; [M-Вос+H]⁺=322.

Стадия 2. ***трет*-Бутил-(3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 65-4)**

В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 100 мг, 0,341 ммоль), *трет*-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 65-3, 144 мг, 0,332 ммоль) и Na₂CO₃ (105 мг, 0,995 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (24 мг, 0,032 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 65-4, в виде твердого вещества (164 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=1,33 мин.; [M+H]⁺=496.

Стадия 3. **2-Бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (пром. соедин. 65-5)**

В раствор *трет*-бутил-(3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 65-4, 178 мг, 0,330 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,750 мл, 9,73 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, пром. соедин. 65-5, в виде твердой TFA-соли (169 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,54 мин.; [M+H]⁺=396.

Стадия 4. ***трет*-Бутил-4-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 65-7)**

В раствор TFA-соли 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (пром. соедин. 65-5, 169 мг, 0,332 ммоль), TEA (0,150 мл, 1,076 ммоль) и *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 65-6, 85 мг, 0,398 ммоль) в MeOH (3 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,7 M) в THF (0,6 мл, 0,420 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (40 мг, 0,637 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь

концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 65-7, в виде твердого вещества (197 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

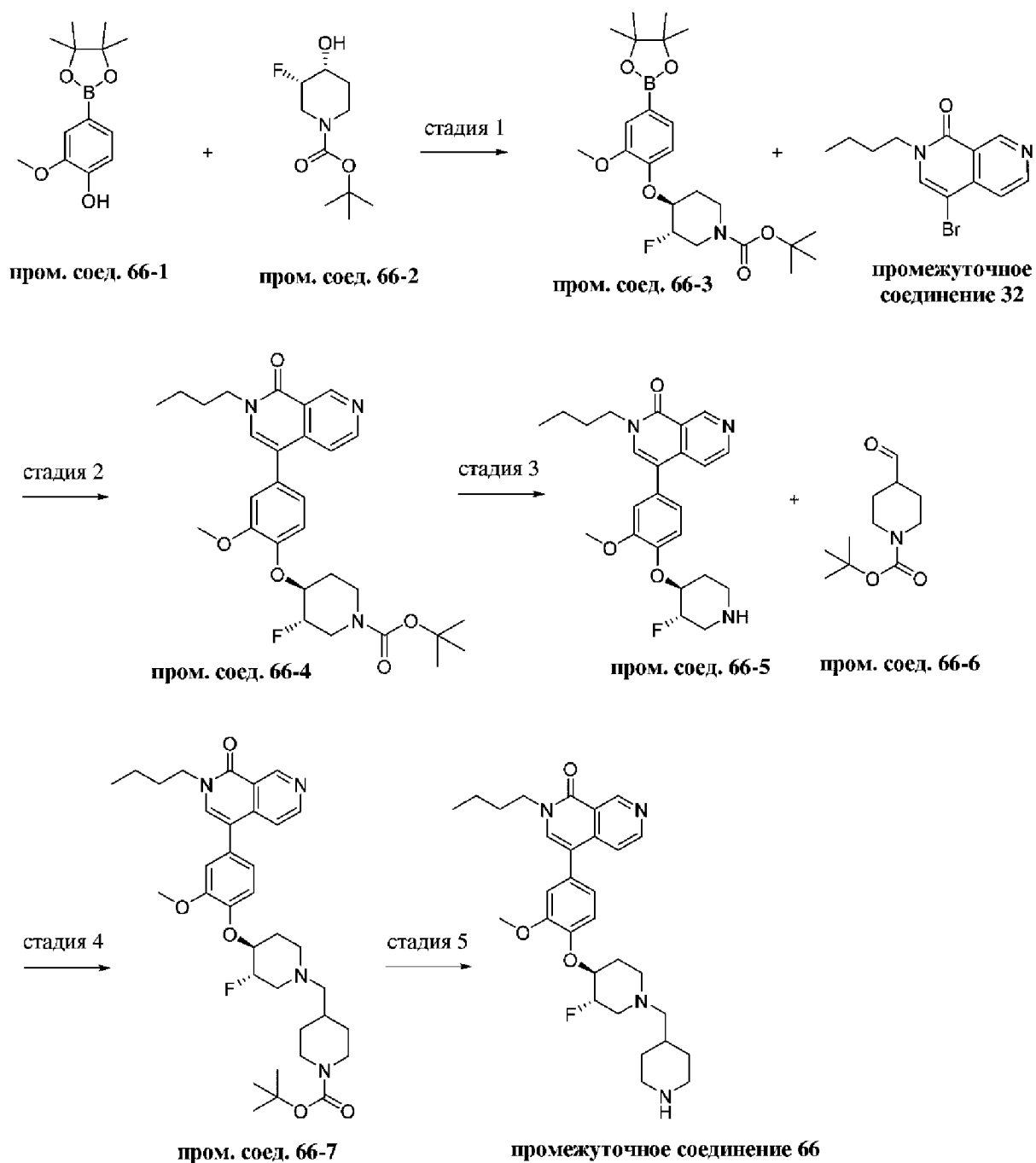
Способ LCMS_MLG2: Rt=1,09 мин.; [M+H]⁺=593.

Стадия 5. 2-Бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 65)

В раствор *трет*-бутил-4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 65-7, 197 мг, 0,332 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,750 мл, 9,73 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 65**, в виде твердой TFA-соли (245 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,52 мин.; [M+H]⁺=493.

Промежуточное соединение 66 2-Бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



Стадия 1. *трет*-Бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (проп. сoед. 66-3)

В раствор пинаколового сложного эфира 4-гидрокси-3-метоксифенилбороновой кислоты (проп. сoед. 66-1, 321 мг, 1,283 ммоль), *трет*-бутил-(4*R*,3*S*)-3-фтор-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (проп. сoед. 66-2, 300 мг, 1,368 ммоль) и PPh_3 (404 мг, 1,540 ммоль) в THF (4 мл) по каплям добавляли DIAD (0,299 мл, 1,540 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали РМ при к. т. в течение 24 ч. Смесь добавляли в смесь EtOAc и насыщ. раствора NaHCO_3 , органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 30%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-(2-метокси-

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 66-3, в виде твердого вещества (397 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=1,49 мин.; $[M-\text{Вос}+H]^+=352$.

Стадия 2. ***трет*-Бутил-(3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 66-4)**

В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 152 мг, 0,542 ммоль), *трет*-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 66-3, 334 мг, 0,451 ммоль) и Na_2CO_3 (144 мг, 1,354 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (33 мг, 0,045 ммоль). RM нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 66-4, в виде твердого вещества (284 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=1,29 мин.; $[M-\text{Вос}+H]^+=526$.

Стадия 3. **2-Бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (пром. соед. 66-5)**

В раствор *трет*-бутил-(3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 66-4, 280 мг, 0,511 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, пром. соед. 66-5, в виде твердой TFA-соли (285 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,54 мин.; $[M+H]^+=426$.

Стадия 4. ***трет*-Бутил-4-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 66-7)**

В раствор TFA-соли 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (пром. соед. 66-5, 285 мг, 0,528 ммоль), TEA (0,250 мл, 1,794 ммоль) и *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 66-6, 135 мг, 0,634 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (1,2 мл, 0,600 ммоль) и перемешивали RM в атмосфере аргона при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (37 мг, 0,589 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 24 ч.

Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(((3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 66-7, в виде твердого вещества (329 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

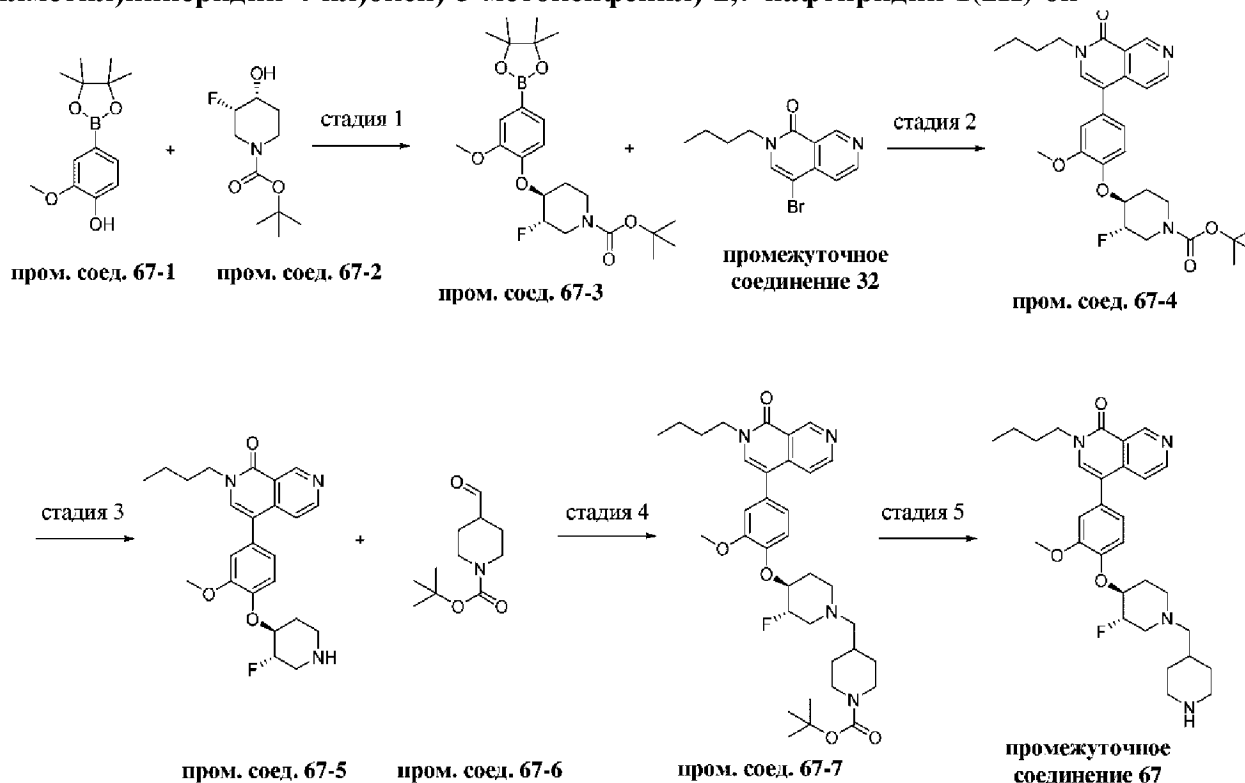
Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,99$ мин.; $[M+H]^+=623$.

Стадия 5. 2-Бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-он (промежуточное соединение 66)

В раствор *трет*-бутил-4-(((3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 66-7, 0,53 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-она, **промежуточного соединения 66**, в виде твердой TFA-соли (305 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,47$ мин.; $[M+H]^+=523$.

Промежуточное соединение 67 2-Бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-он



Стадия 1. *трет*-Бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 67-3)

В раствор пинаколового сложного эфира 4-гидрокси-3-метоксифенилбороновой кислоты (пром. соед. 67-1, 963 мг, 3,85 ммоль), *трет*-бутил-(4*R*,3*S*)-3-фтор-4-

гидроксипиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 67-2, 900 мг, 4,10 ммоль) и PPh_3 (1212 мг, 4,62 ммоль) в THF (24 мл) в атмосфере аргона добавляли DIAD (0,900 мл, 4,63 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 дней. Смесь добавляли в смесь EtOAc и водн. насыщ. раствора NaHCO_3 , органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксипиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 67-3, в виде твердого вещества (1,02 г).

Способ LCMS_MLG2: $R_t=1,47$ мин.; $[\text{M}-\text{Вос}+\text{H}]^+=352$.

Стадия 2. ***трет*-Бутил-(3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 67-4)**

В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-она (промежуточного соединения 32, 172 мг, 0,612 ммоль), *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксипиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 67-3, 325 мг, 0,612 ммоль) и Na_2CO_3 (195 мг, 1,836 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45 мг, 0,061 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 67-4, в виде твердого вещества (322 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG5: $R_t=1,12$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=526$.

Стадия 3. **2-Бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-он (пром. соед. 67-5)**

В раствор *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 67-4, 280 мг, 0,511 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-она, пром. соед. 67-5, в виде твердой TFA-соли (339 мг).

Способ LCMS_IJ1: $R_t=0,55$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=426$.

Стадия 4. ***трет*-Бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 67-7)**

В раствор TFA-соли 2-бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-она (пром. соед. 67-5, 339 мг, 0,503 ммоль), TEA

(0,210 мл, 1,508 ммоль), *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 67-6, 129 мг, 0,603 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,7 М) в THF (0,9 мл, 0,630 ммоль) при к. т. и перемешивали RM при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (47 мг, 0,748 ммоль) и перемешивали RM в течение ночи при к. т. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(((3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 67-7, в виде твердого вещества (313 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

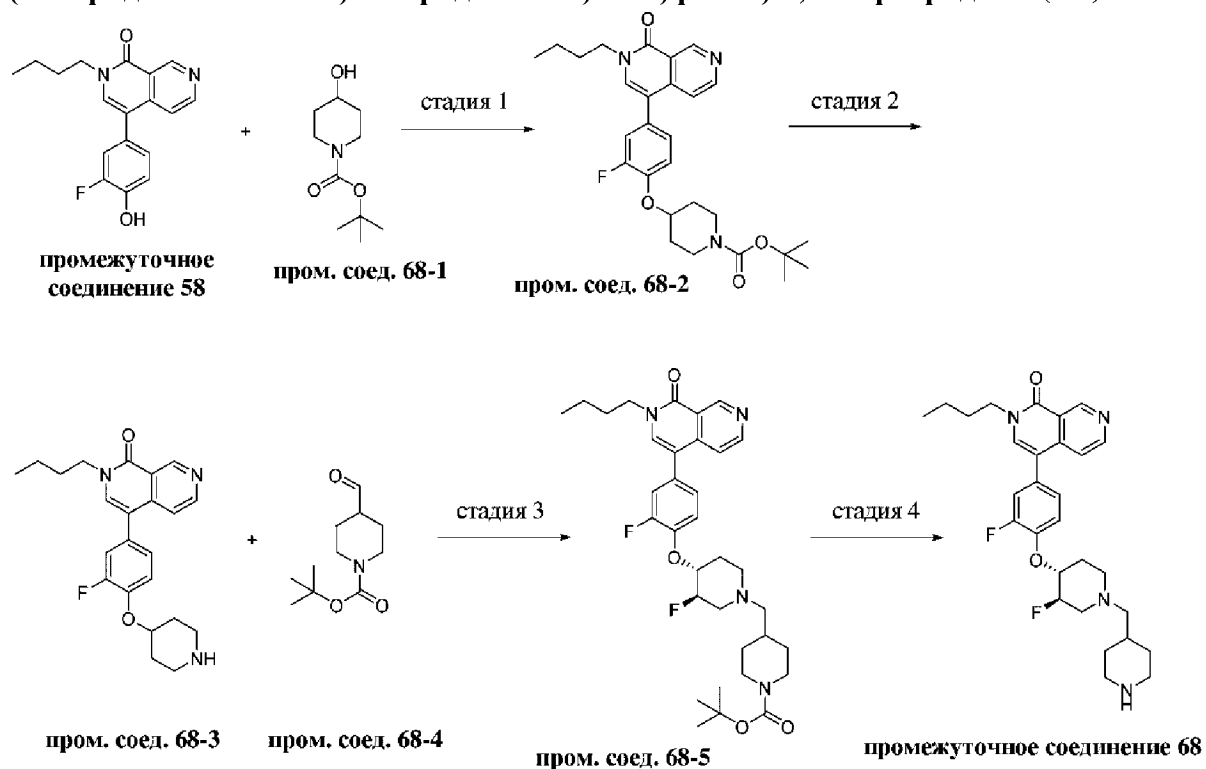
Способ LCMS_IJ1: Rt=0,97 мин.; [M+H]⁺=623.

Стадия 5. 2-Бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-он (промежуточное соединение 67)

В раствор *трет*-бутил-4-(((3*S*,4*S*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 67-7, 313 мг, 0,503 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-(((3*S*,4*S*)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-она, **промежуточного соединения 67**, в виде твердой TFA-соли (381 мг).

Способ LCMS_IJ1: Rt=0,55 мин.; [M+H]⁺=523.

Промежуточное соединение 68. 2-Бутил-4-(3-фтор-4-(((3*R*,4*R*)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-он



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 68-2)

В раствор 2-бутил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 58**, 150 мг, 0,480 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 68-1, 108 мг, 0,526 ммоль) и PPh_3 (139 мг, 0,530 ммоль) в THF (4 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли DIAD (0,110 мл, 0,566 ммоль) при к. т. и перемешивали РМ при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в толуоле (4 мл). Добавляли *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 68-1, 108 мг, 0,526 ммоль) и PPh_3 (139 мг, 0,530 ммоль) в атмосфере аргона с последующим добавлением DEAD (0,090 мл, 0,568 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 20 ч. Смесь добавляли в смесь EtOAc и насыщ. раствора NaHCO_3 , органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 68-2, в виде твердого вещества (659 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=1,32$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=496$.

Стадия 2. 2-Бутил-4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (пром. соедин. 68-3)

В раствор *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 68-2, 0,093 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,200 мл, 2,600 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, пром. соедин. 68-3, в виде твердой TFA-соли (28 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,61$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=396$.

Стадия 3. *трет*-Бутил-4-(((3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 68-5)

В раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (пром. соедин. 68-3, 170 мг, 0,322 ммоль), TEA (0,150 мл, 1,076 ммоль) и *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 68-4, 89 мг, 0,419 ммоль) в MeOH (4 мл) при к. т. добавляли раствор ZnCl_2 (0,7 M) в THF (0,500 мл, 0,350 ммоль) и перемешивали РМ в атмосфере аргона при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (35 мг, 0,557 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(((3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-

фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 68-5, в виде твердого вещества (249 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

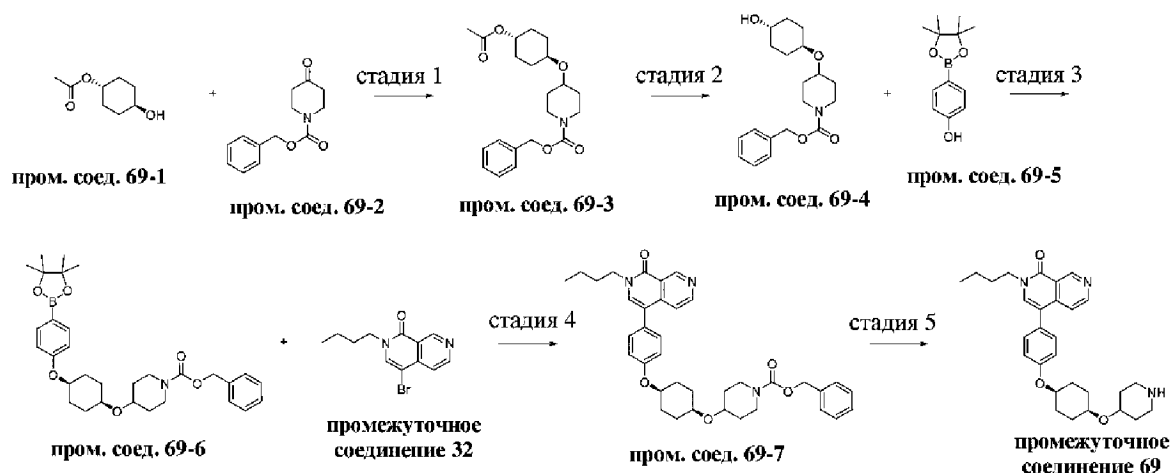
Способ LCMS MLG9: Rt=0,78 мин.; [M+H]⁺=611.

Стадия 4. **2-Бутил-4-(3-фтор-4-(((3R,4R)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он** (промежуточное соединение 68)

В раствор *трет*-бутил-4-(((3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 68-5, 0,303 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,700 мл, 9,09 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-фтор-4-(((3R,4R)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **промежуточного соединения 68**, в виде твердой TFA-соли (243 мг).

Способ LCMS MLG9: Rt=0,53 мин.; $[M+H]^+=511$.

Промежуточное соединение 69 **2-Бутил-4-(4-(((*цис*)-4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2Н)-он**



Стадия 1. Бензил-4-(((*транс*)-4-ацетоксициклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 69-3)

В раствор (*транс*)-4-гидроксициклогексилацетата (пром. соедин. 69-1, 1,538 г, 9,24 ммоль) в THF (25 мл) добавляли TEA (1,416 мл, 10,16 ммоль) при 0°C с последующим добавлением по каплям триметилсилилхлорида (1,239 мл, 9,70 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и разбавляли в гексане. Смесь фильтровали, твердые вещества промывали гексаном, фильтрат концентрировали и остаток растворяли в DCM (25 мл) и охлаждали до -60°C. В перемешанную RM добавляли бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 69-2, 2154 мг, 9,24 ммоль), триэтилсилан (1,623 мл, 10,16 ммоль) и триметилсилилтрифторметансульфонат (0,834 мл, 4,62 ммоль). Обеспечивали нагревание RM до 0°C и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и добавляли водн. раствор H₃PO₄ (1 М). Органическую фазу промывали

солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения бензил-4-(((*транс*-4-ацетоксициклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 69-3, в виде твердого вещества (2,270 г).

Способ LCMS_MLG2: $R_t=1,25$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=376$.

Стадия 2. Бензил-4-(((*транс*)-4-гидроксициклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 69-4)

В раствор бензил-4-(((*транс*)-4-ацетоксициклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 69-3, 2,270 г, 5,74 ммоль) в MeOH (55 мл) добавляли метоксид натрия (155 мг, 2,87 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 20 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc , объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением бензил-4-(((*транс*)-4-гидроксициклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 69-4, в виде масла (1,862 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG2: $R_t=0,94$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=334$.

Стадия 3. Бензил-4-(((*цис*)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 69-6)

В раствор бензил-4-(((*транс*)-4-гидроксициклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 69-4, 86 мг, 0,219 ммоль), пинаколового сложного эфира 4-гидроксифенилбороновой кислоты (пром. соедин. 69-5, 59 мг, 0,263 ммоль), PPh_3 (62 мг, 0,236 ммоль) в THF (3 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли DIAD (0,051 мл, 0,263 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 20 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения бензил-4-(((*цис*)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 69-6, в виде твердого вещества (91 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 7,58 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,45-7,26 (m, 5H), 6,92 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,74-3,51 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 10H), 1,37 (m, 2H), 1,27 (s, 12H).

Стадия 4. Бензил-4-(((*цис*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соедин. 69-7)

В смесь 4-(((*цис*)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 69-6, 89 мг, 0,166 ммоль), 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 32, 45 мг, 0,160 ммоль) и Na_2CO_3 (51 мг, 0,481 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12 мг, 0,016 ммоль). РМ нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали с

помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения бензил 4-(((*цис*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, пром. соед. 69-7, в виде твердого вещества (72 мг).

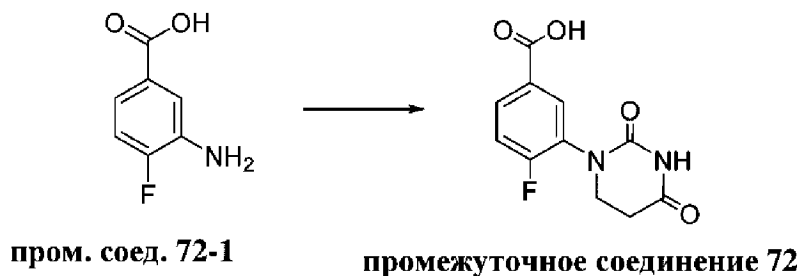
Способ LCMS_MLG2: $R_t=1,57$; $[M+H]^+=610$.

Стадия 5. **2-Бутил-4-(4-(((*цис*)-4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (промежуточное соединение 69)**

В раствор бензил-4-(((*цис*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (пром. соед. 69-7, 72 мг, 0,118 ммоль) в MeOH (1,5 мл) при к. т. в атмосфере аргона добавляли и Pd/C (10%, 10 мг, 0,009 ммоль). Атмосферу аргона заменяли водородом и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения бензил-4-(((*цис*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, **промежуточного соединения 69**, в виде твердого вещества (73 мг).

Способ LCMS_MLG2: $R_t=0,81$; $[M+H]^+=476$.

Промежуточное соединение 72. **3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фторбензойная кислота**



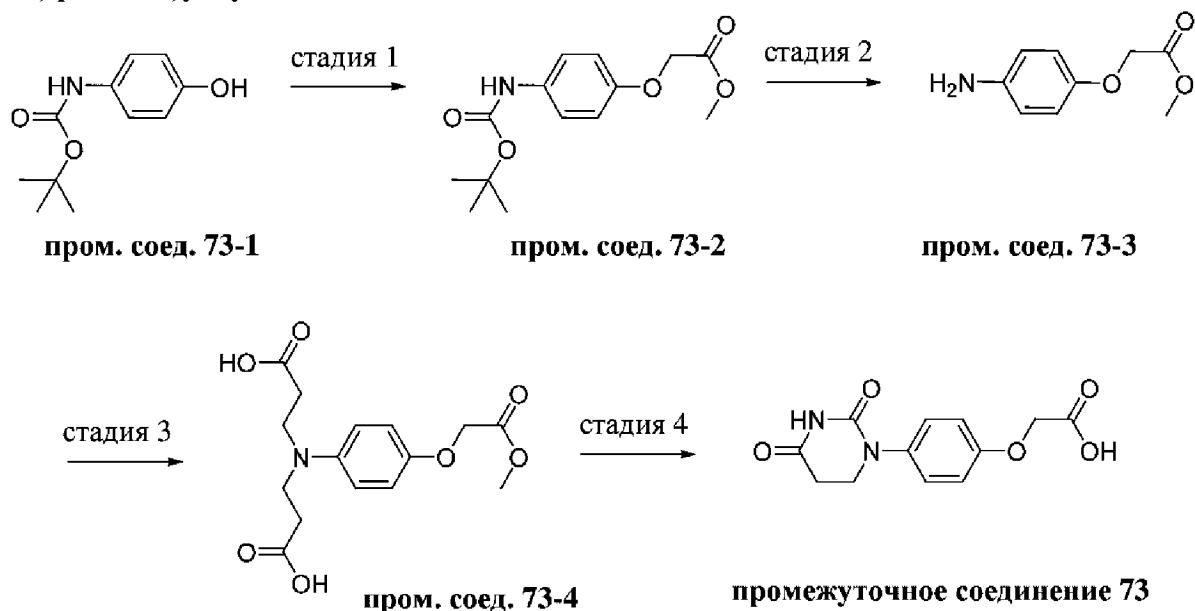
В раствор 3-амино-4-фторбензойной кислоты (пром. соед. 72-1, 9,3 г, 60 ммоль) в HOAc (40 мл) при 25°C добавляли акриловую кислоту (13 г, 180 ммоль) и 18 капель конц. H₂SO₄ и перемешивали RM при 100°C в течение 5,5 ч. Добавляли HOAc (60 мл) и мочевины (18,0 г, 300,0 ммоль) и перемешивали RM при 120°C в течение 26 ч. Смесь концентрировали, добавляли лед и воду с последующим добавлением конц. водн. раствора HCl (37%). Смесь фильтровали, фильтрат насыщали твердым NaCl и охлаждали до 15°C в течение 20 ч. Твердое вещество собирали и высушивали с получением первой порции (5 г). Фильтрат концентрировали, остаток разбавляли водой и полученную смесь охлаждали до 15°C в течение 20 ч. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением второй порции (4 г). В объединенные порции (9 г) добавляли HOAc и смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 10 мин. Добавляли MTBE, верхнюю фазу декантировали и данный процесс повторяли еще раз. Остаток концентрировали, добавляли HOAc и MTBE и смесь подвергали воздействию ультразвука. Добавляли

дополнительное количество МТВЕ, верхнюю фазу декантировали и данный процесс повторяли еще раз. Добавляли МТВЕ, смесь охлаждали до 15°C в течение 20 ч. и фазу МТВЕ декантировали. Смесь концентрировали, добавляли водн. раствор HCl (0,001 М), смесь фильтровали и твердые вещества промывали водн. раствором HCl (0,001 М), ACN и высушивали с получением указанного в заголовке соединения 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фторбензойной кислоты, **промежуточного соединения 72**, в виде твердого вещества (4,0 г).

Способ LCMS_A031: Rt=1,64 мин.; [M+H]⁺=253.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,16 (brs, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,02 (dd, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,44 (dd, J=9,8, 8,9 Гц, 1H), 3,77 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,74 (t, J=6,6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 73 **2-(4-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)фенокси)уксусная кислота**



Стадия 1. **Метил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенокси)ацетат (пром. соед. 73-2)**

В раствор *трет*-бутил-(4-гидроксифенил)карбамата (пром. соед. 73-1, 7 г, 31,8 ммоль) в ацетоне (75 мл) добавляли твердый Cs₂CO₃ (11,4 г, 35 ммоль) и KI (50 мг, 0,301 ммоль). Добавляли метилбромацетат (3 мл, 32,6 ммоль) и перемешивали РМ с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и органическую фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 10% до 25%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения метил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенокси)ацетата, пром. соед. 73-2, в виде твердого вещества (8,83 г).

Способ LCMS_PL1: Rt=0,97 мин.; [M+H]⁺=282.

Стадия 2. **Метил-2-(4-аминофенокси)ацетат (пром. соед. 73-3)**

В раствор метил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенокси)ацетата (пром. соед. 73-2, 8,83 г, 31,4 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли TFA (30 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM. Органическую фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил-2-(4-аминофенокси)ацетата, пром. соед. 73-3, в виде масла (5,35 г).

Способ LCMS_PL1: $R_t=0,37$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=182$.

Стадия 3. **3,3'-((4-(2-Метокси-2-оксоэтокси)фенил)азандиил)дипропановая кислота (пром. соед. 73-4)**

В раствор метил-2-(4-аминофенокси)ацетата (пром. соед. 73-3, 5,347 г, 25,7 ммоль) в воде (5 мл) при к. т. добавляли акриловую кислоту (11 мл, 160 ммоль) и перемешивали РМ при 70°C в течение 90 мин. Смесь охлаждали до к. т., адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью iPrOH (от 0% до 10%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения 3,3'-((4-(2-метокси-2-оксоэтокси)фенил)азандиил)дипропановой кислоты, пром. соед. 73-4, в виде твердого вещества (8,24 г).

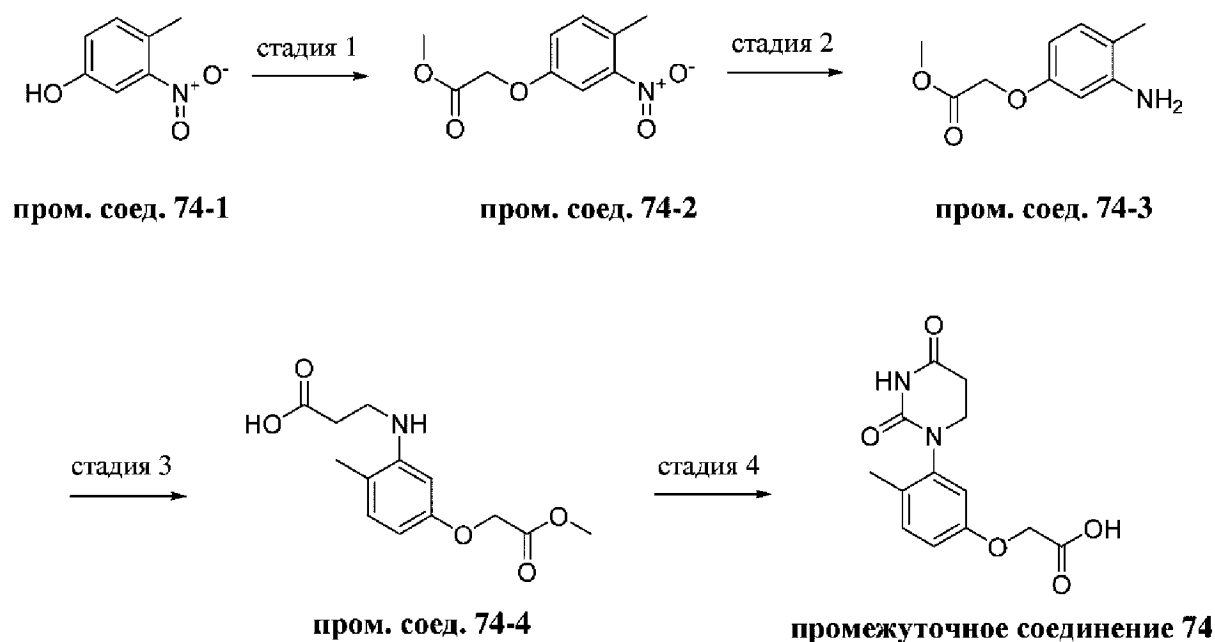
Способ LCMS_PL1: $R_t=0,47$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=326$.

Стадия 4. **2-(4-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 73)**

Суспензию 3,3'-((4-(2-метокси-2-оксоэтокси)фенил)азандиил)дипропановой кислоты (пром. соед. 73-4, 8,243 г, 25,09 ммоль) и мочевины (2,260 г, 37,6 ммоль) в HOAc (60 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и фильтровали, твердые вещества промывали холодной водой с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокси)уксусной кислоты, **промежуточного соединения 73**, в виде твердого вещества (4,93 г).

Способ LCMS_PL2: $R_t=0,75$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=265$.

Промежуточное соединение 74. **2-(3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)уксусная кислота**



Стадия 1. Метил-2-(4-метил-3-нитрофенокси)ацетат (пром. соед. 74-2)

В раствор 4-метил-3-нитрофенола (пром. соед. 74-1, 6,34 г, 41,4 ммоль) в ацетоне (140 мл) добавляли твердый Cs_2CO_3 (20,23 г, 62,2 ммоль). Добавляли метилбромацетат (5,10 мл, 53,8 ммоль) и перемешивали РМ при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и водн. фазу экстрагировали с помощью Et_2O . Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 12,5%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения метил-2-(4-метил-3-нитрофенокси)ацетата, пром. соед. 74-2, в виде твердого вещества (1,183 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,51 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-2-(3-амино-4-метилфенокси)ацетат (пром. соед. 74-3)

В раствор метил-2-(4-метил-3-нитрофенокси)ацетата (пром. соед. 74-2, 9,120 г, 39,6 ммоль) в MeOH (100 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10%, 421 мг, 0,396 ммоль) и РМ перемешивали в атмосфере водорода при к. т. в течение 18 ч. Смесь фильтровали через $\text{CELITE}^{\text{®}}$, твердые вещества промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил-2-(3-амино-4-метилфенокси)ацетата, пром. соед. 74-3, в виде твердого вещества (7,411 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_PL1: $R_t=0,70$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=196$.

Стадия 3. 3-((5-(2-Метокси-2-оксоэтокси)-2-метилфенил)амино)пропановая кислота (пром. соед. 74-4)

В смесь метил-2-(3-амино-4-метилфенокси)ацетата (пром. соед. 74-3, 7,350 г, 35,0 ммоль) в воде (10 мл) добавляли акриловую кислоту (15 мл, 219 ммоль) при к. т. и перемешивали РМ при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали, остаток

адсорбировали на ISOLUTE® и очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 25%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения 3-((5-(2-метокси-2-оксоэтокси)-2-метилфенил)амино)пропановой кислоты, пром. соед. 74-4, в виде масла (23,7 г).

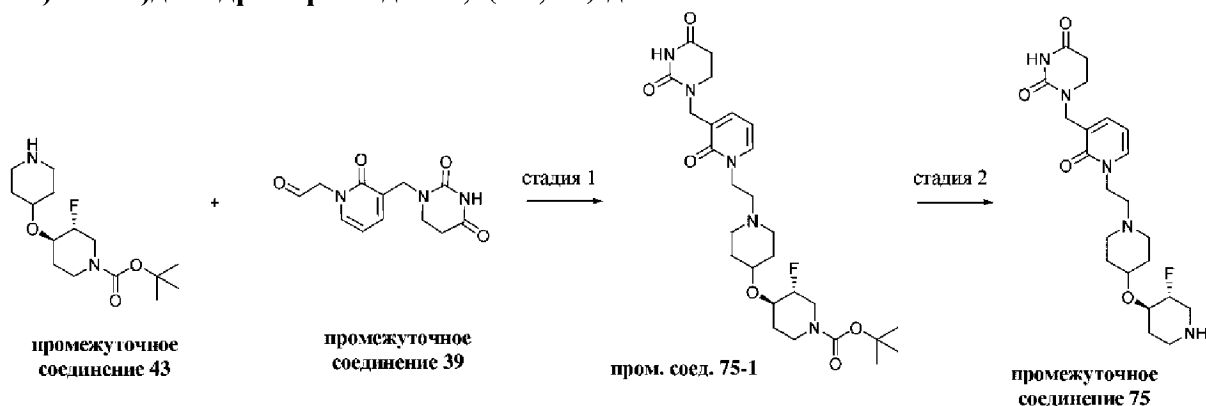
Способ LCMS_PL1: Rt=0,76 мин.; [M+H]⁺=268.

Стадия 4. **2-(3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 74)**

Смесь 3-((5-(2-метокси-2-оксоэтокси)-2-метилфенил)амино)пропановой кислоты (пром. соед. 74-4, 23,7 г, 35,00 ммоль) и мочевины (3,15 г, 52,5 ммоль) в HOAc (60 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 120°C в течение ночи. Добавляли водн. раствор HCl (4 М, 50 мл) и RM нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин. Смесь охлаждали до 0°C и фильтровали. Твердые вещества промывали с помощью MTBE с получением указанного в заголовке соединения 2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)уксусной кислоты, **промежуточного соединения 74**, в виде твердого вещества (4,31 г).

Способ LCMS_PL1: Rt=0,49 мин.; [M+H]⁺=279.

Промежуточное соединение 75. **1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. **трет-Бутил-(3R,4R)-4-((1-(2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)этил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. 75-1)**

В раствор соли трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат-4-метилбензолсульфоната (**промежуточного соединения 43**, 169 мг, 0,34 ммоль), TEA (150 мкл, 1,076 ммоль), 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 39**, 109 мг, 0,372 ммоль) в смеси MeOH (1,5 мл) и DCM (1,5 мл) добавляли MgSO₄ (407 мг, 3,38 ммоль) и раствор ZnCl₂ (0,7 М) в THF (0,725 мл, 0,51 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 24 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (40 мг, 0,64 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 24 ч. Смесь фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством

хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, пром. соедин. 75-1, в виде твердой TFA-соли (248 мг).

Способ LCMS_MLG9: Rt=0,67 мин.; $[M+H]^+=550$.

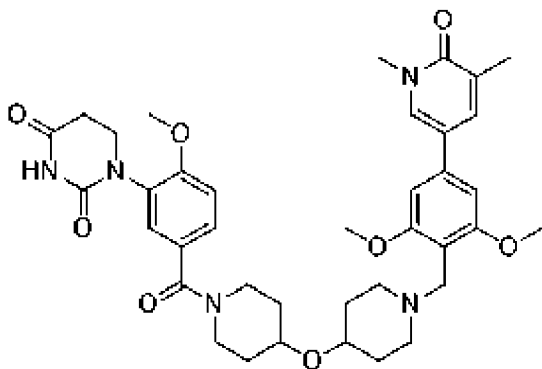
Стадия 2. **1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (промежуточное соединение 75)**

В раствор TFA-соли *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (пром. соедин. 75-1, 248 мг, 0,280 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (650 мкл, 8,44 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **промежуточного соединения 75**, в виде твердой TFA-соли (199 мг).

Способ LCMS_MLG9: Rt=0,31 мин.; $[M+H]^+=450$.

Пример 2. Синтез конечных соединений

Соединение А1. 1-(5-(4-((1-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



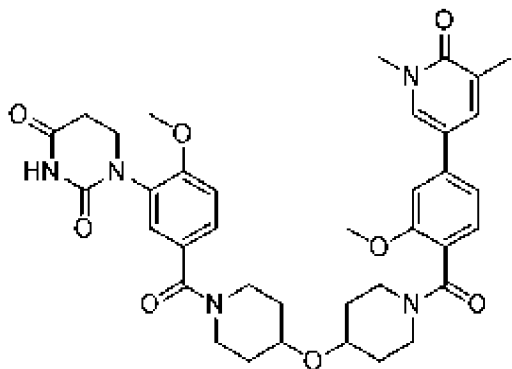
В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 29**, 141 мг, 0,274 ммоль), HOAc (0,014 мл, 0,248 ммоль), NaOAc (64 мг, 0,780 ммоль) и DCM (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., добавляли 4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензальдегид (**промежуточное соединение 9**, 75 мг, 0,261 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH(OAc)₃ (111 мг, 0,552

ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Добавляли дополнительное количество твердого $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (55 мг, 0,260 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. RM фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью MeOH и объединенные фильтраты выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. NH_4HCO_3 (0,1%). Полученный материал повторно очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием смесью (4:1) DCM и iPrOH, содержащей 1% NH_4OH (от 0% до 100%) в DCM. Полученный материал повторно очищали посредством SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 21% до 29%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (37 мг).

Способ L: $R_t=2,97$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=702$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,03 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,83 (m, 9H), 3,68-3,41 (m, 11H), 3,19 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,09 (m, 5H), 1,75 (m, 4H), 1,38 (m, 4H).

Соединение A2. 1-(5-(4-((1-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



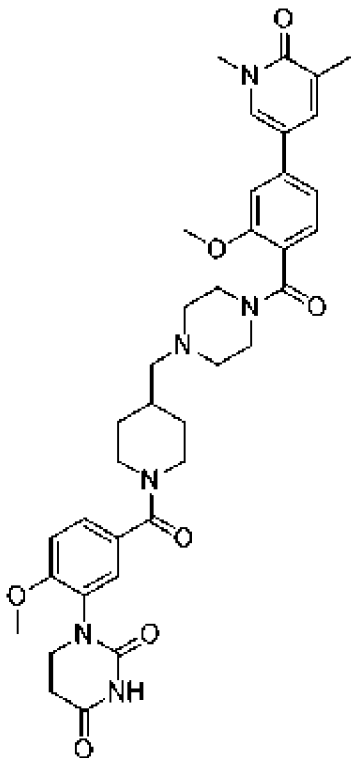
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (72 мг, 0,189 ммоль), 4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензойную кислоту (промежуточное соединение 10, 40 мг, 0,146 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор гидрохлорида 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточного соединения 29, 90 мг, 0,176 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 20% до 30%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (37 мг).

Способ L: $R_t=3,37$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=686$.

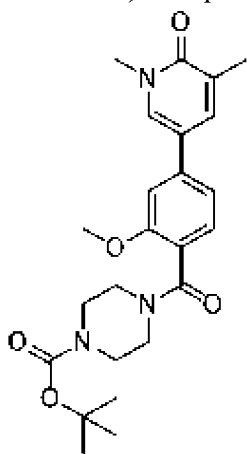
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,31 (m,

2H), 7,18 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 6H), 3,71 (m, 2H), 3,59 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,12 (m, 6H), 2,68 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,36 (m, 4H).

Соединение А3. 1-(5-(4-((4-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилат

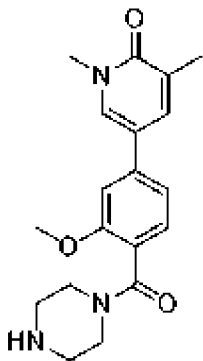


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (265 мг, 0,698 ммоль), 4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензойную кислоту (промежуточное соединение 10, 159 мг, 0,582 ммоль), DIPEA (0,250 мл, 1,431 ммоль) и DMF (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,698 ммоль) и DIPEA (0,250 мл, 1,431 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с

элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (281 мг).

Способ D: $R_t=0,92$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=442$.

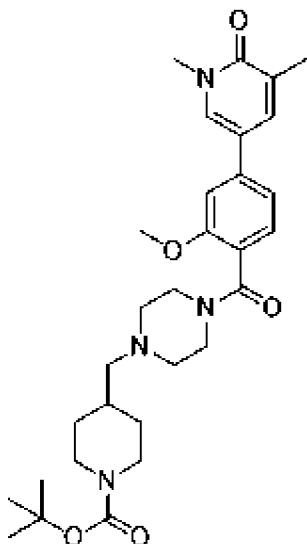
Стадия 2. 5-(3-Метокси-4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-(4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилат (281 мг, 0,579 ммоль), TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и DCM (5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и концентрировали, остаток разбавляли в смеси воды и ACN и подвергали сублимационному высушиванию с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (266 мг).

Способ D: $R_t=0,41$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=342$.

Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

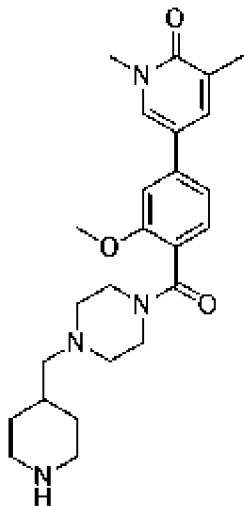


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 5-(3-метокси-4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (262 мг, 0,570 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (146 мг, 0,684 ммоль), TEA (0,300 мл, 2,152 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (1,2 мл, 0,600 ммоль) и MeOH (4 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (40 мг, 0,637 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток

очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 7%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (341 мг).

Способ D: $R_t=0,71$ мин.; $[M-tBu+H]^+=483$.

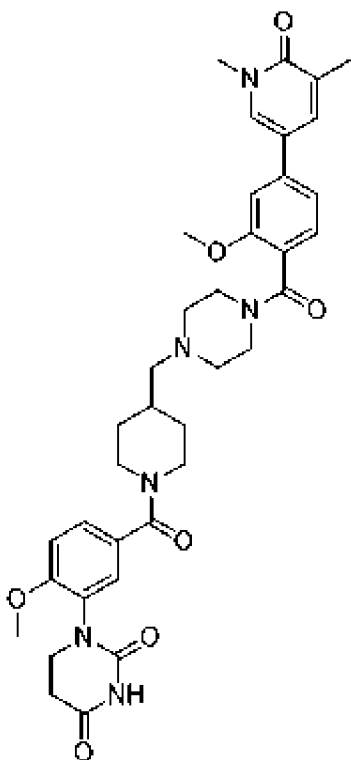
Стадия 4. 5-(3-Метокси-4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбонил)фенил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (341 мг, 0,570 ммоль), TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и DCM (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (372 мг).

Способ D: $R_t=0,38$ мин.; $[M+H]^+=439$.

Стадия 5. 1-(5-(4-((4-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

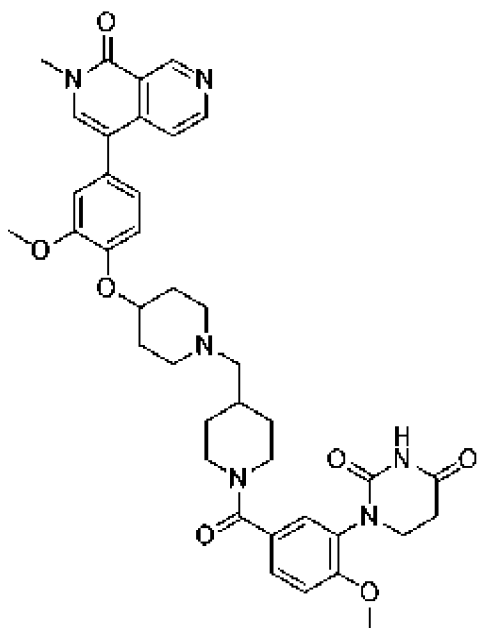


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (121 мг, 0,318 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 77 мг, 0,291 ммоль), DIPEA (0,150 мл, 0,859 ммоль) и DMF (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 5-(3-метокси-4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбонил)фенил)-1,3-диметилпиримидин-2(1H)-она (180 мг, 0,265 ммоль) и DIPEA (0,150 мл, 0,859 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 дней. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%), соединение, содержащее фракции, объединяли, фильтровали через картридж PL-HCO₃ MP SPE и фильтрат подвергали сублимационному высушиванию с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (147 мг).

Способ L: Rt=2,19 мин.; [M+H]⁺=685.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,06 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 4H), 3,85 (m, 6H), 3,55 (m, 9H), 3,15 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,40-2,07 (m, 9H), 1,75 (m, 3H), 1,15-0,99 (m, 2H).

Соединение A4. 1-(2-Метокси-5-(4-((4-(2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

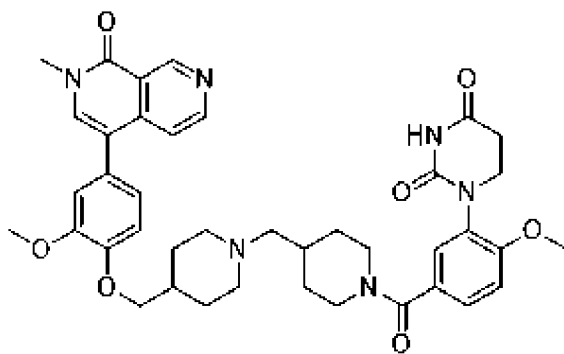


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (56 мг, 0,147 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 39 мг, 0,148 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 20**, 100 мг, 0,122 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 90%) в водн. растворе TFA (0,1%), при этом фракции, содержащие соединение, объединяли и фильтровали через картридж PL-HCO₃ MP SPE. Полученный материал затем очищали посредством SFC на колонке Princeton PPU (250×30 мм, 5 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью MeOH (от 28% до 38%) в CO₂ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (84,2 мг).

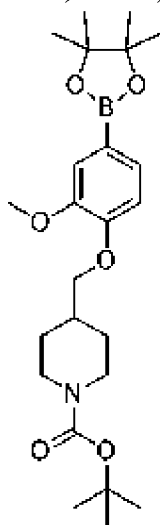
Способ L: Rt=2,47 мин.; [M+H]⁺=709.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (m, 5H), 2,84 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,71 (m, 5H), 1,09 (m, 2H).

Соединение A5. 1-(2-Метокси-5-(4-((4-((2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



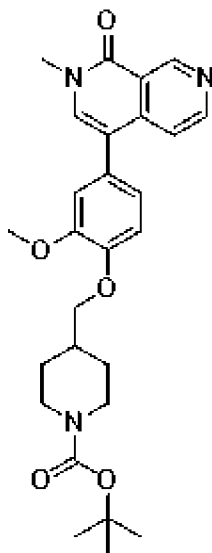
Стадия 1. трет-Бутил-4-((2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В двугорлую колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (1,48 г, 5,92 ммоль), трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,43 г, 6,51 ммоль), PPh_3 (1,86 г, 7,09 ммоль) и THF (30 мл). DIAD (1,4 мл, 7,20 ммоль) добавляли по каплям и RM перемешивали при к. т. в течение ночи. RM добавляли в смесь EtOAc и водн. насыщ. раствора NaHCO_3 , водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,23 г).

Способ D: $R_t=1,45$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=448$.

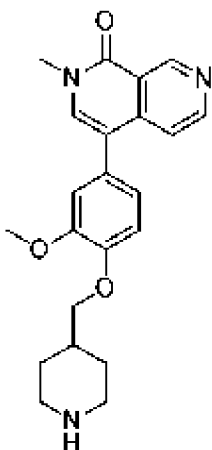
Стадия 2. трет-Бутил-4-((2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокс)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 190 мг, 2,05 ммоль), трет-бутил-4-((2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 2,235 ммоль), K_2CO_3 (850 мг, 6,15 ммоль), ACN (16 мл) и воду (4 мл). Добавляли твердый $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (124 мг, 0,167 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и разбавляли с помощью Et_2O . Полученную смесь фильтровали и твердые вещества высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (577 мг).

Способ D: $R_t=1,14$ мин.; $[M+H]^+=480$.

Стадия 3. 4-(3-Метокси-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

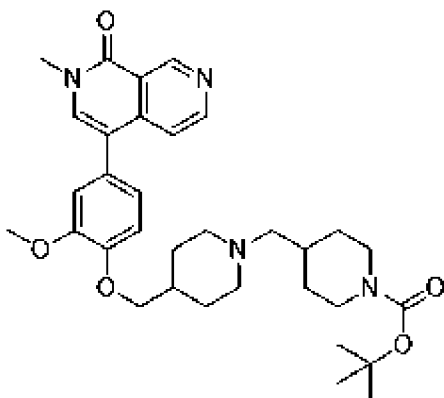


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,408 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-

соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (137 мг).

Способ D: $R_t=0,54$ мин.; $[M+H]^+=380$.

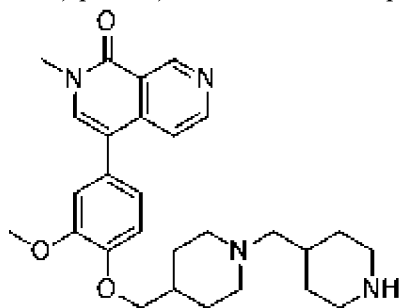
Стадия 4. трет-Бутил-4-((4-((2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 4-(3-метокси-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (134 мг, 0,250 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,281 ммоль), TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (0,5 M) в THF (0,550 мл, 0,275 ммоль) и MeOH (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый $NaBH_3CN$ (17 мг, 0,271 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (173 мг).

Способ D: $R_t=0,78$ мин.; $[M+H]^+=577$.

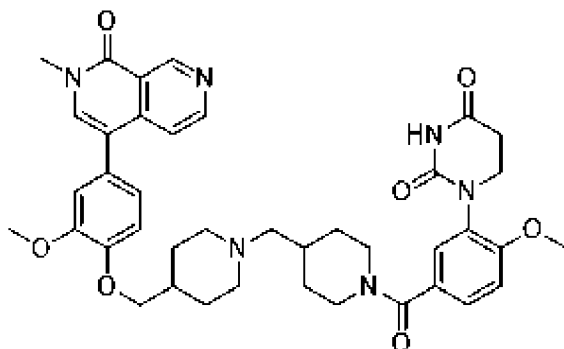
Стадия 5. 4-(3-Метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль трет-бутил-4-((4-((2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (162 мг, 0,232 ммоль), TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и DCM (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и концентрировали, остаток разбавляли в смеси ACN и воды и подвергали сублимационному высушиванию с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (169 мг).

Способ D: $R_t=0,43$ мин.; $[M+H]^+=477$.

Стадия 6. 1-(2-Метокси-5-(4-((4-((2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

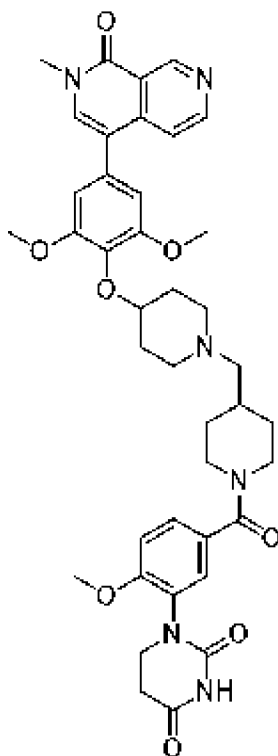


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (96 мг, 0,253 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 67 мг, 0,257 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (167 мг, 0,230 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 24% до 32%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (43 мг).

Способ L: $R_t=2,62$ мин.; $[M+H]^+=723$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,70 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,2, 2,1$ Гц, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,92-3,73 (m, 8H), 3,59 (m, 5H), 2,87 (m, 4H), 2,68 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,15 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,79 (m, 8H), 1,38-1,20 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).

Соединение A6. 1-(5-(4-((4-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

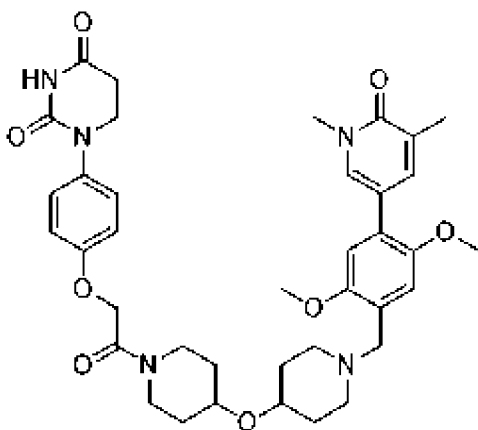


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (71 мг, 0,187 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 49 мг, 0,185 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 21**, 117 мг, 0,156 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 24% до 32%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (43 мг).

Способ L: $R_t=2,64$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=739$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,41-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,82 (m, 9H), 3,60 (m, 5H), 3,05-2,62 (m, 7H), 2,20-1,99 (m, 4H), 1,72 (m, 7H), 1,06 (m, 2H).

Соединение A7. 1-(4-(2-(4-((1-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

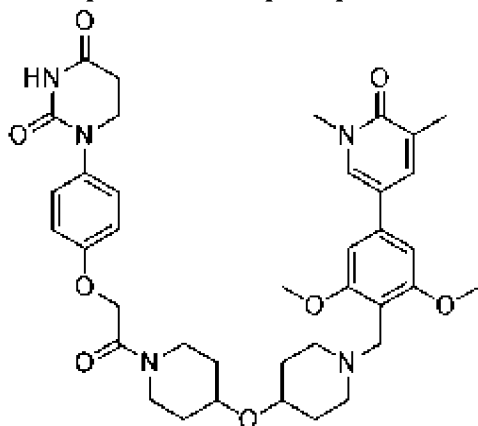


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли гидрохлорид 1-(4-(2-оксо-2-(4-((пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 30**, 186 мг, 0,339 ммоль), 4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,5-диметоксибензальдегид (**промежуточное соединение 8**, 117 мг, 0,339 ммоль), TEA (0,150 мл, 1,076 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (0,7 мл, 0,350 ммоль) и MeOH (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (22 мг, 0,350 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 24% до 32%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (56 мг).

Способ L: $R_t=0,62$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=702$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 7,72 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 7H), 3,49 (s, 3H), 3,45 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,45 (m, 3H), 1,36-1,24 (m, 1H).

Соединение A8. 1-(4-(2-(4-((1-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

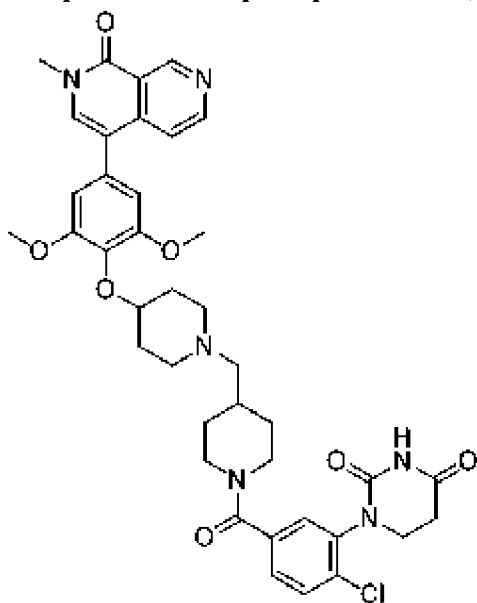


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли гидрохлорид 1-(4-(2-оксо-2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 30**, 186 мг, 0,339 ммоль), TEA (0,150 мл, 1,076 ммоль), 4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензальдегид (**промежуточное соединение 9**, 97 мг, 0,339 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (0,700 мл, 0,350 ммоль) и MeOH (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (22 мг, 0,350 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 90%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 30% до 40%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (80 мг).

Способ L: $R_t=2,89$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=702$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,88 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,08-2,91 (m, 19H), 2,70 (m, 4H), 2,11 (m, 5H), 1,93-1,65 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

Соединение A9. 1-(2-Хлор-5-(4-((4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



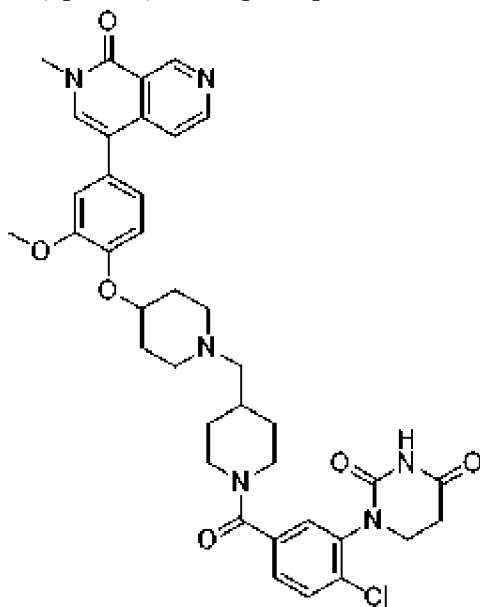
В круглодонную колбу объемом 5 мл добавляли NATU (42 мг, 0,110 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 27 мг, 0,101 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 21**, 68 мг, 0,092 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 дней. Добавляли твердый NATU

(42 мг, 0,110 ммоль) и 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 27 мг, 0,101 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 3 ч. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (38 мг).

Способ L: $R_t=2,90$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=744$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,45-9,41 (m, 1H), 8,72 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=8,2, 2,0$ Гц, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,20-3,96 (m, 1H), 3,69 (m, 13H), 3,06 (m, 2H), 2,91-2,67 (m, 4H), 1,82 (m, 10H), 1,11 (m, 2H).

Соединение A10. 1-(2-Хлор-5-(4-((4-(2-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



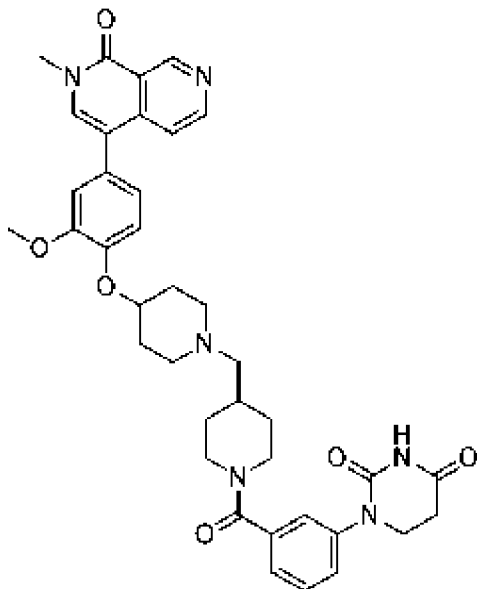
В круглодонную колбу объемом 5 мл добавляли HATU (21 мг, 0,055 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 14 мг, 0,052 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (0,5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 20**, 32 мг, 0,046 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 дней. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (22 мг).

Способ L: $R_t=2,60$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=713$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,70 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,78

(s, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,60 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,14-2,77 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,27-1,56 (m, 11H), 1,09 (m, 2H).

Соединение A11. 1-(3-(4-((4-(2-Метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



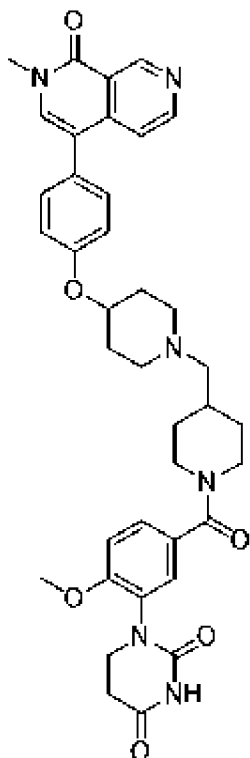
В круглодонную колбу объемом 5 мл добавляли НАТУ (21 мг, 0,055 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 22**, 12 мг, 0,051 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 20**, 32 мг, 0,046 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 дней. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 24% до 34%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (23,1 мг).

Способ D: $R_t=0,57$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=679$.

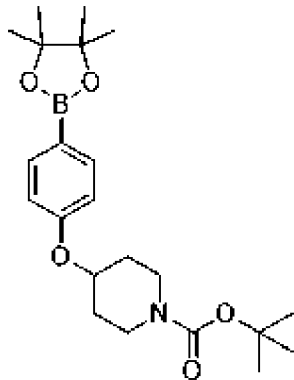
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,21 (dt, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,41 до 4,52 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 до 3,66 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,99 до 3,1 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,11 до 2,23 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,74 до 1,86 (m, 2H), 1,60 до 1,72 (m, 3H), 0,97 до 1,14 (m, 2H).

Соединение A12. 1-(2-Метокси-5-(4-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-

нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



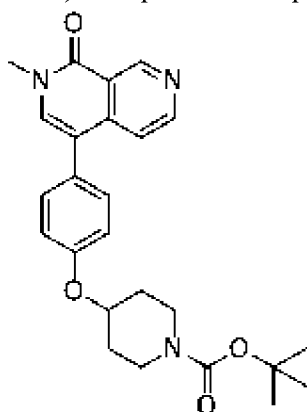
Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона пинаколовый сложный эфир 4-гидроксифенилбороновой кислоты (257 мг, 1,168 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (264 мг, 1,285 ммоль), PPh_3 (337 мг, 1,285 ммоль) и THF (5 мл). DIAD (0,250 мл, 1,285 ммоль) добавляли по каплям и RM перемешивали при к. т. в течение ночи. RM выливали в смесь EtOAc и водн. насыщ. раствора Na_2CO_3 , водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (264 мг).

Способ D: $R_t=1,49$ мин.; $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+=348$.

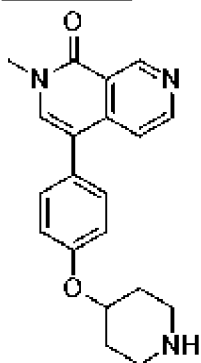
Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



Во флакон объемом 25 мл добавляли в атмосфере аргона трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (264 мг, 0,511 ммоль), 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 123 мг, 0,511 ммоль), K_2CO_3 (212 мг, 1,532 ммоль), ACN (4 мл) и воду (1 мл). Добавляли твердый $PdCl_2(dppf)$ (37 мг, 0,051 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (112 мг).

Способ D: $R_t=0,49$ мин.; $[M+H]^+=336$.

Стадия 3. 2-Метил-4-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

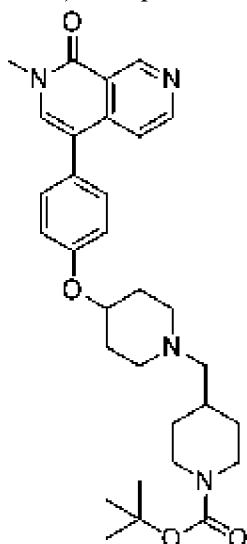


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли трет-бутил-4-(4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (144 мг, 0,331 ммоль), TFA (0,750 мл, 9,73 ммоль) и DCM (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (144 мг).

Способ D: $R_t=1,16$ мин.; $[M+H]^+=436$.

Стадия 4. трет-Бутил-4-((4-(4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-

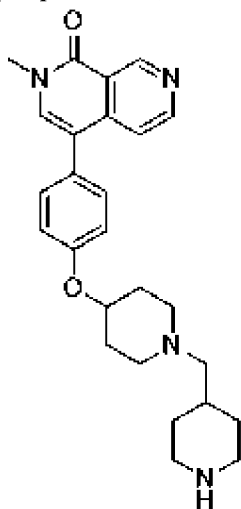
ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 2-метил-4-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (112 мг, 0,247 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (63 мг, 0,295 ммоль), TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (0,550 мл, 0,275 ммоль) и MeOH (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (17 мг, 0,271 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали и остаток непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=0,76$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=533$.

Стадия 5. 2-Метил-4-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

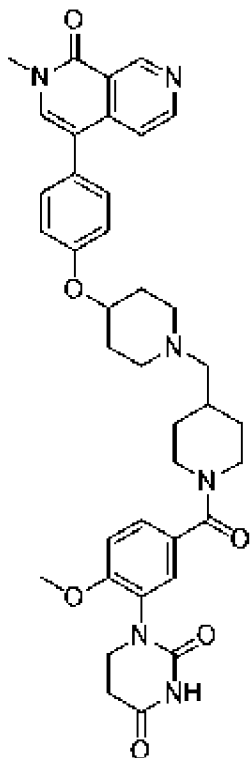


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,247 ммоль), TFA (0,250 мл, 3,24 ммоль) и DCM (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением

соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (172 мг).

Способ D: $R_t=0,43$ мин.; $[M+H]^+=433$.

Стадия 6. 1-(2-Метокси-5-(4-((4-(4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

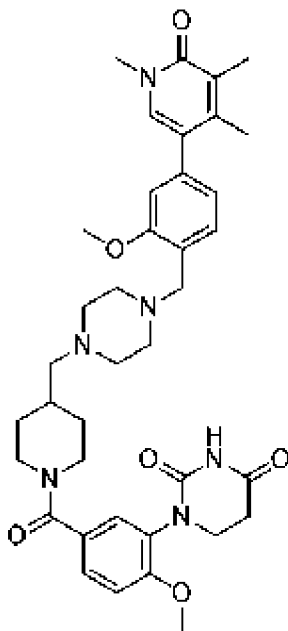


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (60 мг, 0,158 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 38 мг, 0,144 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 2-метил-4-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (90 мг, 0,129 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 20 ч. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (70 мг).

Способ L: $R_t=2,48$ мин.; $[M-H]^+=677$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,70 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 7,15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (m, 5H), 2,84 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 2,02-0,98 (m, 10H).

Соединение A13. 1-(2-Метокси-5-(4-((4-(2-метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

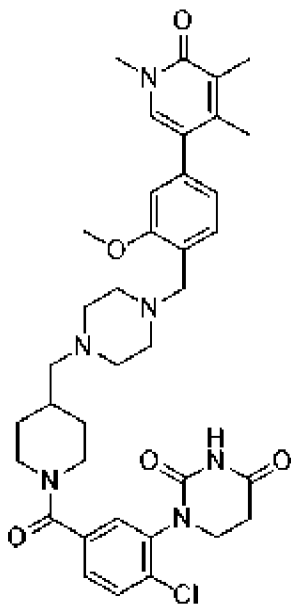


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (58 мг, 0,153 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 37 мг, 0,140 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 5-(3-метокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-триметилпиримидин-2(1H)-она (**промежуточного соединения 19**, 100 мг, 0,126 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (72 мг).

Способ L: $R_t=2,62$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=685$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (dd, $J=8,4$, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,45 (m, 5H), 3,10-2,72 (m, 2H), 2,68 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,46-2,25 (m, 8H), 2,13 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,72 (m, 3H), 1,05 (m, 2H).

Соединение A14. 1-(2-Хлор-5-(4-((4-(2-метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

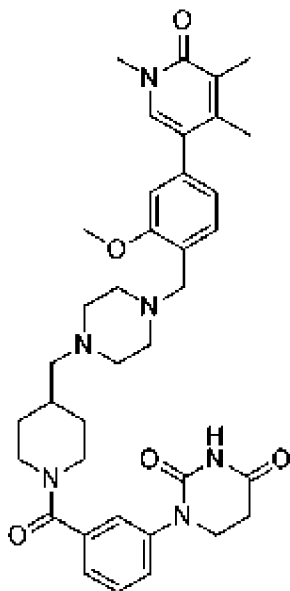


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (58 мг, 0,153 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 38 мг, 0,141 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 5-(3-метокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-триметилпиримидин-2(1H)-она (**промежуточного соединения 19**, 135 мг, 0,175 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (61 мг).

Способ L: $R_t=2,79$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=689$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,30 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (m, 7H), 3,10-2,66 (m, 5H), 2,41 (m, 8H), 2,14 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,71 (m, 3H), 1,06 (m, 2H).

Соединение A15. 1-(3-(4-((4-(2-Метокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

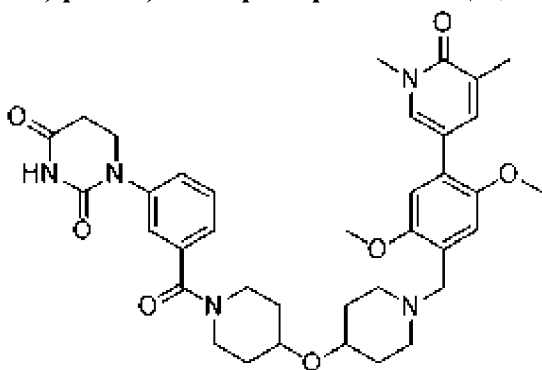


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (58 мг, 0,153 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 22**, 33 мг, 0,141 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 5-(3-метокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-триметилпиримидин-2(1H)-она (**промежуточного соединения 19**, 100 мг, 0,126 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (57 мг).

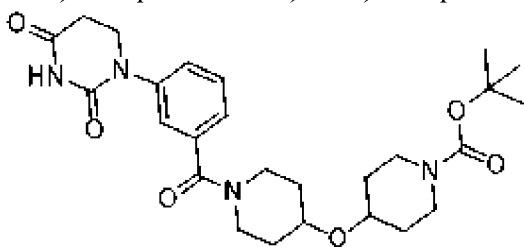
Способ L: $R_t=2,60$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=655$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,88-6,79 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,80 (m, 5H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,45 (m, 5H), 3,01 (m, 2H), 2,71 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,40 (m, 8H), 2,14 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,73 (m, 3H), 1,06 (m, 2H).

Соединение A16. 1-(3-(4-((1-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



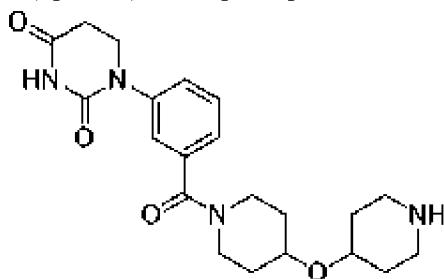
Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли HATU (401 мг, 1,055 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 22**, 206 мг, 0,879 ммоль), DIPEA (0,500 мл, 2,86 ммоль) и DMF (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли твердый трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 250 мг, 0,879 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (361 мг).

Способ D: Rt=0,91 мин.; [M+H]⁺=501.

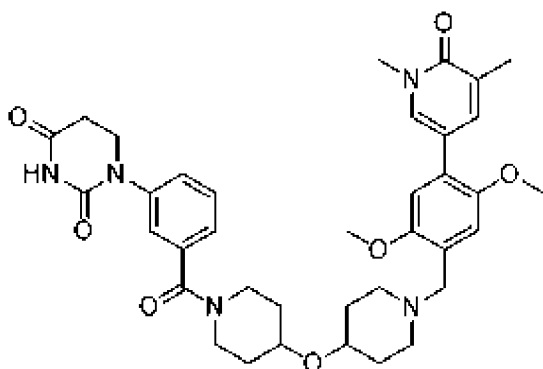
Стадия 2. 1-(3-(4-(Пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (361 мг, 0,721 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (4 мл), MeOH (2 мл) и 1,4-диоксан (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч., концентрировали, остаток растворяли в смеси воды и ACN и подвергали сублимационному высушиванию с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (340 мг).

Способ D: Rt=0,39 мин.; [M+H]⁺=401.

Стадия 3. 1-(3-(4-((1-(4-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

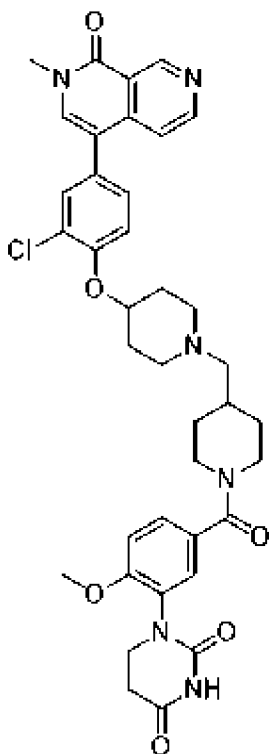


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли гидрохлорид 1-(3-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (122 мг, 0,260 ммоль), HOAc (0,013 мл, 0,225 ммоль), NaOAc (27,6 мг, 0,337 ммоль), MeOH (1 мл) и DCM (1 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 10 мин., добавляли твердый 4-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2,5-диметоксибензальдегид (**промежуточное соединение 8**, 70 мг, 0,236 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH(OAc)₃ (100 мг, 0,473 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Добавляли MeOH (2 мл), RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч., RM концентрировали, добавляли DIPEA (0,150 мл, 0,859 ммоль), раствор ZnCl₂ (0,5 M) в THF (0,500 мл, 0,250 ммоль) и MeOH (2 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Добавляли твердый NaBH₃CN (15 мг, 0,239 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. RM фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью MeOH и объединенные фильтраты выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 25% до 35%) в CO₂ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (56 мг).

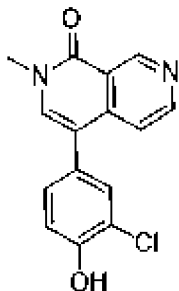
Способ L: Rt=2,61 мин.; [M+H]⁺=672.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=2,6, 1,3 Гц, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,23 (dt, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,82 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,47 (m, 6H), 2,71 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,90-1,30 (m, 8H).

Соединение A17. 1-(5-((4-(2-Хлор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



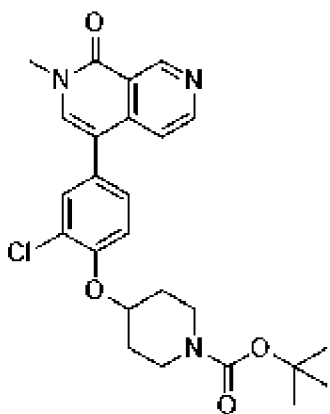
Стадия 1. 4-(3-Хлор-4-гидроксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 400 мг, 1,673 ммоль), (3-хлор-4-гидроксифенил)бороновую кислоту (332 мг, 1,924 ммоль), водн. раствор NaOAc (2 М, 2,510 мл, 5,02 ммоль) и DMF (10 мл). Добавляли твердый PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (124 мг, 0,167 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, объединенные фильтраты концентрировали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (316 мг).

Способ D: Rt=0,70 мин.; [M+H]⁺=287.

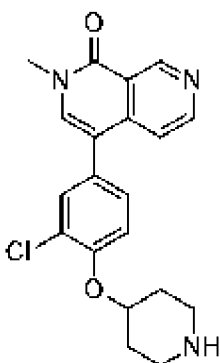
Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-хлор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-(3-хлор-4-гидроксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (316 мг, 1,102 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (212 мг, 1,032 ммоль), PPh_3 (270 мг, 1,029 ммоль) и толуол (7 мл). DIAD (0,200 мл, 1,029 ммоль) добавляли по каплям и RM перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (212 мг, 1,032 ммоль), PPh_3 (270 мг, 1,029 ммоль) и DIAD (0,200 мл, 1,029 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. RM выливали в смесь EtOAc и водн. насыщ. раствора NaHCO_3 , водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (286 мг).

Способ D: $R_t=1,18$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=470$.

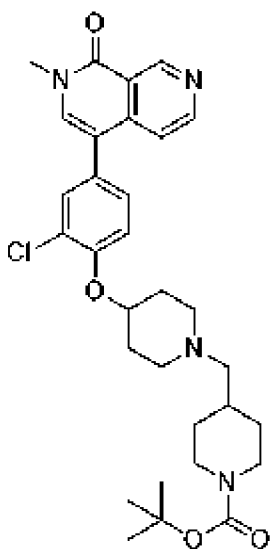
Стадия 3. 4-(3-Хлор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-(2-хлор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (286 мг, 0,609 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и концентрировали до сухого состояния с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (291 мг).

Способ L: $R_t=2,12$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=370$.

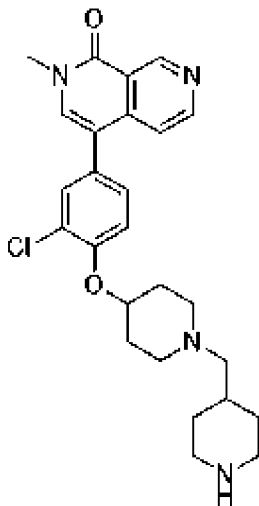
Стадия 4. трет-Бутил-4-((4-(2-хлор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 4-(3-хлор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (280 мг, 0,579 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (148 мг, 0,694 ммоль), TEA (0,250 мл, 1,794 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (1,250 мл, 0,625 ммоль) и MeOH (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (39 мг, 0,621 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали и остаток, содержащий указанное в заголовке соединение, непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=0,83$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=567$.

Стадия 5. 4-(3-Хлор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

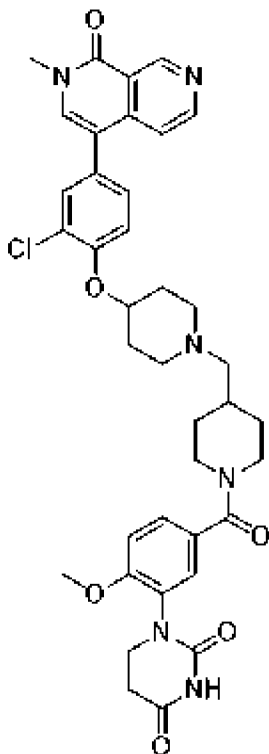


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(2-хлор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,567 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с

получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (226 мг).

Способ D: $R_t=0,53$ мин.; $[M+H]^+=467$.

Стадия 6. 1-(5-(4-((4-(2-Хлор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

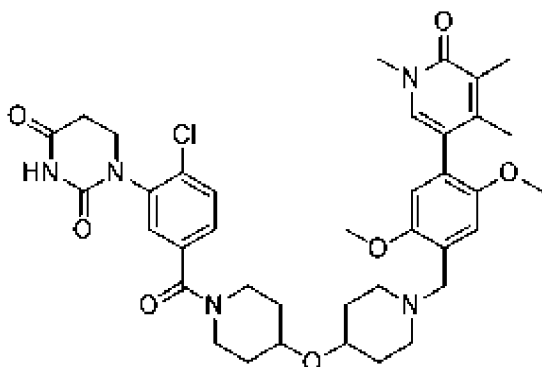


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (63 мг, 0,166 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 40 мг, 0,151 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(3-хлор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (96 мг, 0,138 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (51 мг).

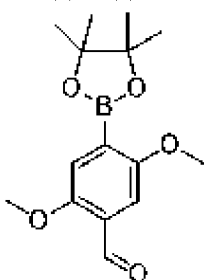
Способ L: $R_t=2,84$ мин.; $[M+H]^+=713$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,13 (m, 7H), 4,51 (m, 3H), 3,68 (m, 10H), 2,71 (m, 4H), 2,37-0,83 (m, 13H).

Соединение A18. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,5-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



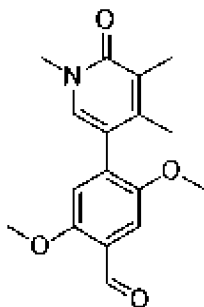
Стадия 1. 2,5-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2,5-диметоксибензальдегид (2,0 г, 8,16 ммоль), BISPIN (2,5 г, 7,27 ммоль), KOAc (2403 мг, 24,48 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (333 мг, 0,408 ммоль) и перемешивали РМ при 90°C в течение ночи. Добавляли BISPIN (1000 мг, 3,94 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (333 мг, 0,408 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 4 ч. РМ охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты промывали водн. раствором HCl (0,1 М) и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 40%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,40 г).

Способ D: $R_t=1,12$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=293$.

Стадия 2. 2,5-Диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид

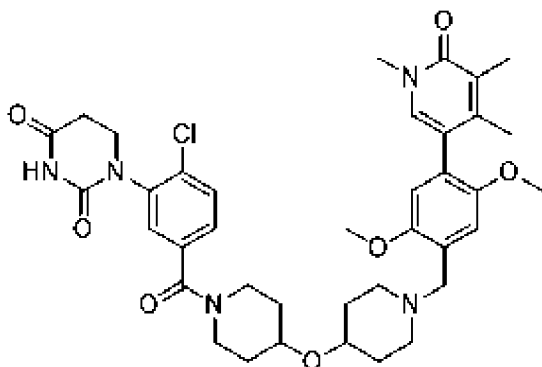


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона 2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (500 мг, 1,626 ммоль), 5-бром-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (**промежуточное соединение 3**, 300 мг,

1,388 ммоль), водн. раствор NaOAc (2 М, 2,083 мл, 4,17 ммоль) и DMF (10 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (103 мг, 0,139 ммоль) и перемешивали РМ при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc, объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (440 мг).

Способ D: $R_t=0,87$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=302$.

Стадия 3. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,5-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

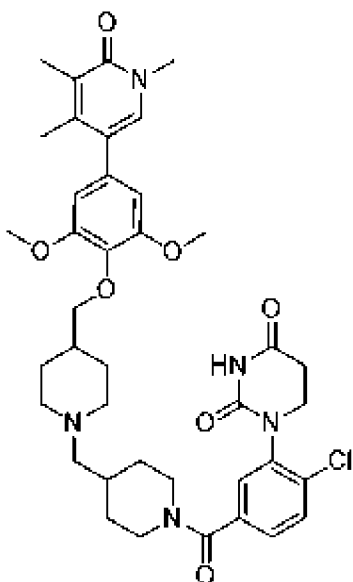


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 28**, 148 мг, 0,292 ммоль), 2,5-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид (90 мг, 0,266 ммоль), TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 М) в THF (0,6 мл, 0,300 ммоль) и MeOH (2,5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (20 мг, 0,318 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (250×30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 20% до 28%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (113 мг).

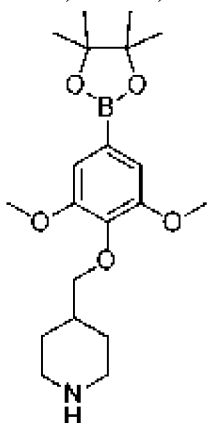
Способ L: $R_t=2,95$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=720$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,08-3,41 (m, 18H), 2,81-2,69 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (m, 8H), 1,49 (m, 4H).

Соединение A19. 1-(2-Хлор-5-(4-((4-((2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



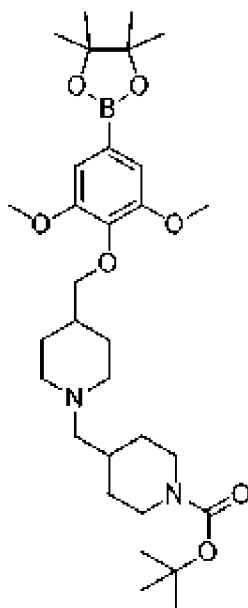
Стадия 1. 4-((2,6-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)пиперидин



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-трет-бутил-4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 18**, 232 мг, 0,462 ммоль), TFA (0,5 мл, 5,49 ммоль) и DCM (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и концентрировали до сухого состояния с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (255 мг).

Способ D: Rt=0,85 мин.; $[M+H]^+=378$.

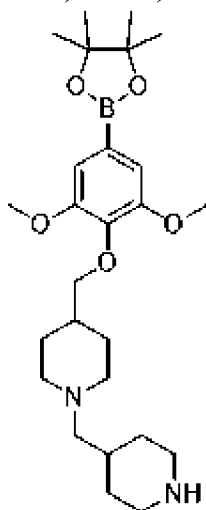
Стадия 2. трет-Бутил-4-((4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс)метил)пиперидина (255 мг, 0,462 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (118 мг, 0,554 ммоль), TEA (0,200 мл, 1,435 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (1 мл, 0,500 ммоль) и MeOH (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (30 мг, 0,477 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 дней. RM концентрировали и остаток, содержащий указанное в заголовке соединение, непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ D: $R_t=1,04$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=575$.

Стадия 3. 4-((2,6-Диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс)метил)-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин

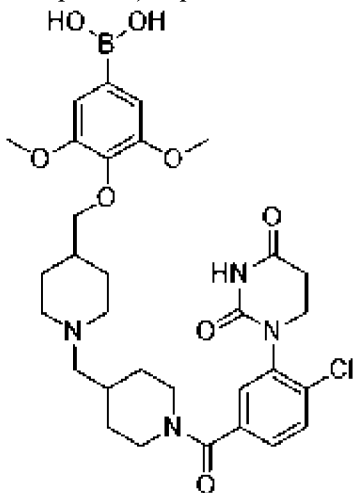


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-трет-бутил-4-((4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,462 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18

(15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (284 мг).

Способ D: Rt=0,70 мин.; $[M+H]^+=475$.

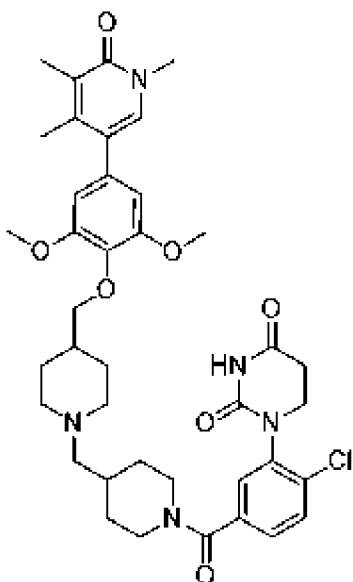
Стадия 4. (4-((1-((1-(4-Хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метокси)-3,5-диметоксифенил)бороновая кислота



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (101 мг, 0,266 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 66 мг, 0,246 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-((2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокс)метил)-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидина (157 мг, 0,221 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (100 мг).

Способ D: Rt=0,57 мин.; $[M+H]^+=643$.

Стадия 5. 1-(2-Хлор-5-(4-((4-((2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)фенокс)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

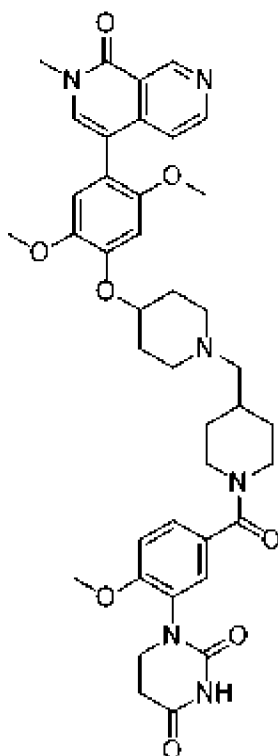


В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли в атмосфере аргона 5-бром-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (**промежуточное соединение 3**, 35 мг, 0,159 ммоль), TFA-соль (4-((1-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метокси)-3,5-диметоксифенил)бороновой кислоты (100 мг, 0,137 ммоль), Na_2CO_3 (43,5 мг, 0,411 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 мг, 0,014 ммоль) и перемешивали РМ при 85°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc, объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (33 мг).

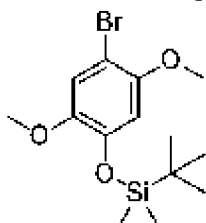
Способ L: $R_t=2,40$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=734$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (m, 1H), 7,65 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (dd, $J=8,3, 2,2$ Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 10H), 3,46 (s, 3H), 3,22-2,71 (m, 7H), 2,15 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 1,95-1,56 (m, 8H), 1,34-0,97 (m, 4H).

Соединение A20. 1-(5-(4-((4-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



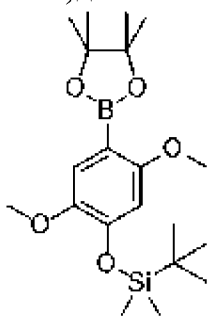
Стадия 1. (4-Бром-2,5-диметоксифенокси)(трет-бутил)диметилсилан



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 4-бром-2,5-диметоксибензальдегид (3,75 г, 15,30 ммоль), мета-хлорпербензойную кислоту (3,96 г, 22,95 ммоль) и DCM (50 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь выливали в смесь EtOAc и водн. насыщ. раствора NaHCO_3 , водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток разбавляли с помощью MeOH (50 мл), добавляли водн. раствор NaOH (1 М, 15,30 мл, 15,30 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, органическую фазу промывали водн. насыщ. раствором NH_4Cl и солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток разбавляли с помощью DCM (50 мл), добавляли имидазол (1,56 г, 22,95 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,54 г, 16,83 ммоль) и суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, органическую фазу промывали водн. насыщ. раствором NH_4Cl и солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 5%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,49 г).

Способ М: $R_t=1,46$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=347, 349$.

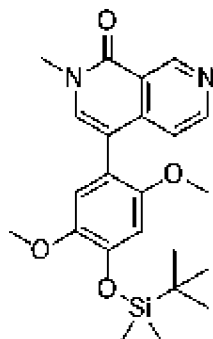
Стадия 2. трет-Бутил(2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)диметилсилан



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (4-бром-2,5-диметоксифенокси)(трет-бутил)диметилсилан (1,59 г, 4,34 ммоль), ацетат палладия(II) (49 мг, 0,218 ммоль), (оксидис(2,1-фенилен))бис(дифенилфосфан) (233 мг, 0,434 ммоль), TEA (2,42 мл, 17,36 ммоль), BISPIN (1,9 мл, 13,09 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл) и перемешивали RM при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли водн. насыщ. раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 30%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (403 мг).

Способ М: Rt=1,43 мин.; [M+H]⁺=395.

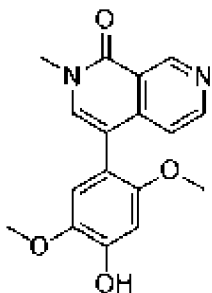
Стадия 3. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли в атмосфере аргона 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 700 мг, 0,908 ммоль), трет-бутил(2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)диметилсилан (403 мг, 1,022 ммоль), Na₂CO₃ (289 мг, 2,72 ммоль), 1,4-диоксан (6 мл) и воду (1,5 мл). Добавляли твердый PdCl₂(dppf) (34 мг, 0,046 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc, объединенные фильтраты промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 10%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (365 мг).

Способ М: Rt=1,23 мин.; [M+H]⁺=427.

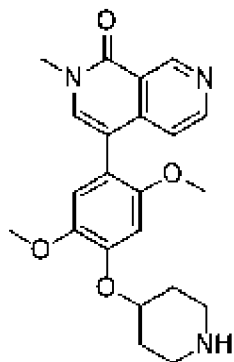
Стадия 4. 4-(4-Гидрокси-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (365 мг, 0,565 ммоль), TEA (0,236 мл, 1,694 ммоль) и THF (4 мл). Добавляли раствор TBAF (1 M) в THF (1,129 мл, 1,129 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 10%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (258 мг).

Способ М: Rt=0,65 мин.; $[M+H]^+=313$.

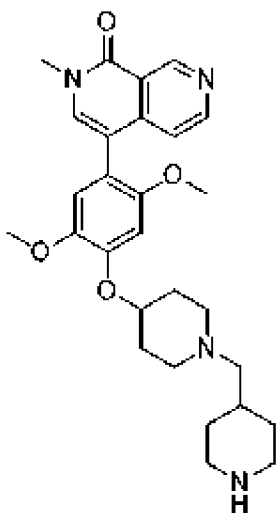
Стадия 5. 4-(2,5-Диметокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 4-(4-гидрокси-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (62 мг, 0,199 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (48 мг, 0,234 ммоль), PPh₃ (62 мг, 0,236 ммоль) и THF (2 мл). DIAD (0,046 мл, 0,238 ммоль) добавляли по каплям и RM перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали, остаток разбавляли в DCM (2 мл), добавляли TFA (0,400 мл, 5,19 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (53 мг).

Способ М: Rt=0,48 мин.; $[M+H]^+=396$.

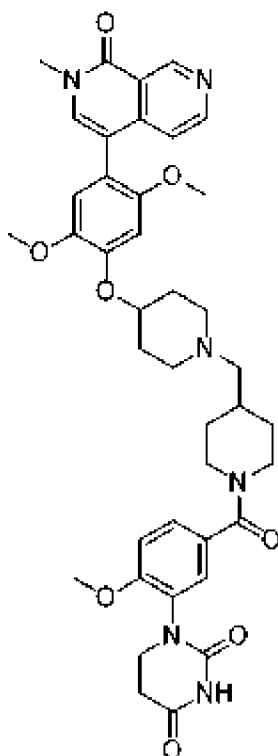
Стадия 6. 4-(2,5-Диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли TFA-соль 4-(2,5-диметокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (51 мг, 0,094 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (23 мг, 0,108 ммоль), TEA (0,050 мл, 0,359 ммоль), раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (0,200 мл, 0,100 ммоль) и MeOH (1,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 7 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (6 мг, 0,095 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали, добавляли TFA (0,200 мл, 2,60 ммоль) и DCM (1,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением соответствующей TFA-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (50 мг).

Способ М: $R_t=0,26$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=493$.

Стадия 7. 1-(5-(4-((4-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

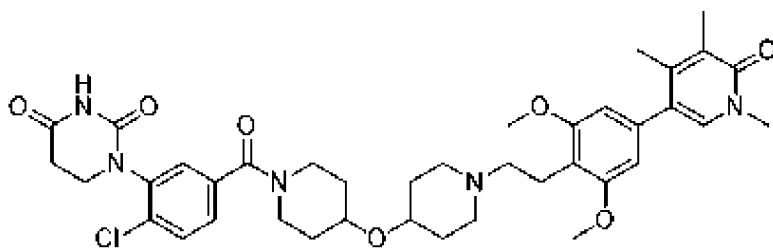


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли HATU (30 мг, 0,079 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 20 мг, 0,076 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (0,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 4-(2,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (50 мг, 0,069 ммоль), DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и DMF (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 минут. Смесь непосредственно очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Waters Viridis 2-EP (250×30 мм, 130 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 19% до 27%) в CO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (26,7 мг).

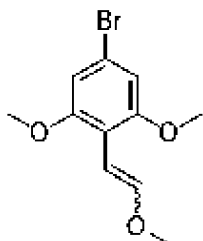
Способ N: $R_t=0,69$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=739$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,45-9,38 (m, 1H), 8,65 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 6H), 3,11 (m, 2H), 2,70 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,42-0,94 (m, 11H).

Соединение A21. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



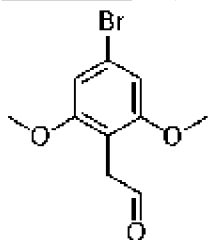
Стадия 1. 5-Бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензол



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (21 г, 20,5 ммоль), *t*-BuOK (9,2 г, 82 ммоль) и THF (100 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и добавляли 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (5 г, 20,5 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем при 70°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 20% до 50%) в PE с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,3 г).

Способ Н: Rt=2,11 мин.; [M+H]⁺=273, 275.

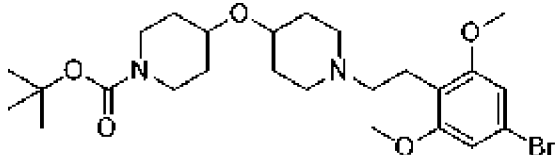
Стадия 2. 2-(4-Бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 5-бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензол (2,3 г, 8,46 ммоль), ацетон (40 мл) и водн. раствор HCl (2 М, 4 мл). RM перемешивали при 65°C в течение 3 ч. и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (2,3 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ Н: Rt=2,08 мин.; [M+H]⁺=259, 261.

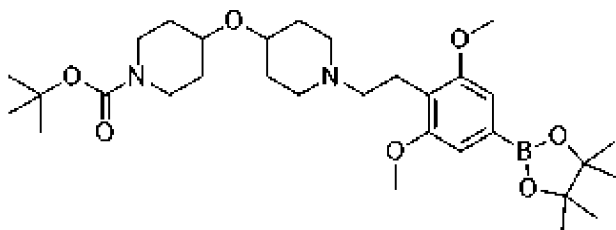
Стадия 3. трет-Бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-(4-бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (2,3 г, 8,88 ммоль), трет-бутил-4-((пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 3,26 г, 10,65 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (12 мл, 12 ммоль) и DMSO (30 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и добавляли твердый NaBH_3CN (1,12 г, 17,76 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч., растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,1 г).

Способ А: $R_t=1,39$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=527, 529$.

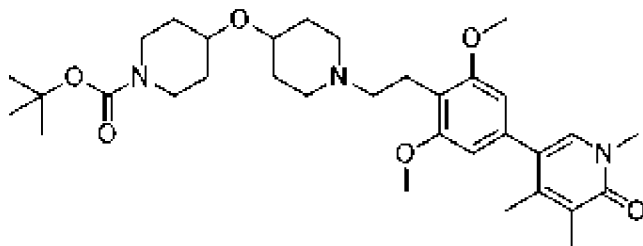
Стадия 4. трет-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона трет-бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 4 ммоль), BISPIN (1,32 г, 5,2 ммоль), K_2CO_3 (1,38 г, 10 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (146 мг, 0,2 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Добавляли воду (50 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×30 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,1 г).

Способ А: $R_t=1,16$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=575$.

Стадия 5. трет-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

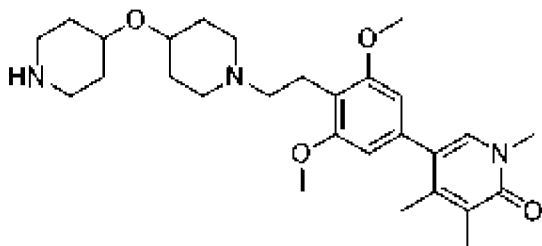


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли в атмосфере аргона трет-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,9 ммоль), 5-бром-1,3,4-триметилпиридин-

2(1H)-он (**промежуточное соединение 3**, 414 мг, 1,9 ммоль), K_2CO_3 (661 мг, 4,8 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), воду (4 мл) и $PdCl_2(dppf)$ (70 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали РМ при 90°C в течение 16 ч. Добавляли воду (50 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,1 г).

Способ А: $R_t=1,33$ мин.; $[M+H]^+=584$.

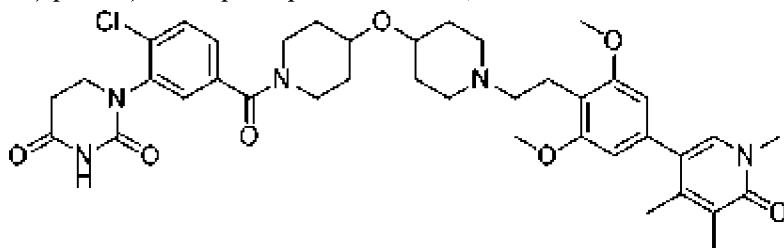
Стадия 6. 5-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,89 ммоль), метанол (15 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (6 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и растворители удаляли с получением хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде масла, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Способ А: $R_t=1,06$ мин.; $[M+H]^+=483$.

Стадия 7. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



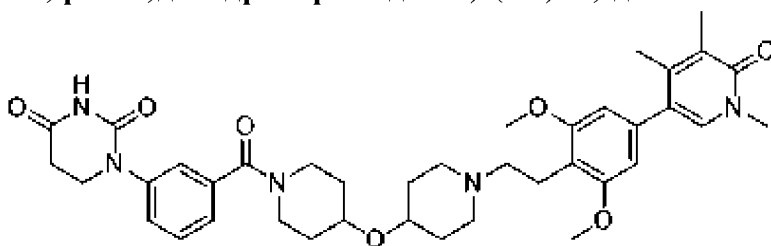
В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли гидрохлорид 5-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-она (600 мг, 1,24 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 333 мг, 1,24 ммоль), DIPEA (640 мг, 4,96 ммоль) и DMF (10 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 15 мин. Добавляли твердый HATU (708 мг, 1,86 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (21,2×250 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH_4HCO_3

(10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (150 мг).

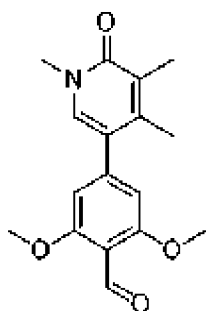
Способ Н: $R_t=1,76$ мин.; $[M+H]^+=736$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=8,2, 2,0$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,64 (dd, $J=26,5, 20,3$ Гц, 3H), 3,44 (s, 5H), 3,31 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,74 (dd, $J=13,8, 7,0$ Гц, 6H), 2,34 (d, $J=27,6$ Гц, 2H), 2,04 (s, 8H), 1,80 (s, 4H), 1,44 (s, 4H).

Соединение А22. 1-(3-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



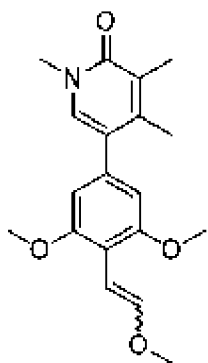
Стадия 1. 2,6-Диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 5-бром-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (**промежуточное соединение 3**, 400 мг, 1,85 ммоль), 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 7**, 865 мг, 2,96 ммоль), Na_2CO_3 (390 мг, 3,67 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (134 мг, 0,18 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0 до 10%) в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (400 мг).

Способ А: $R_t=1,40$ мин.; $[M+H]^+=302$.

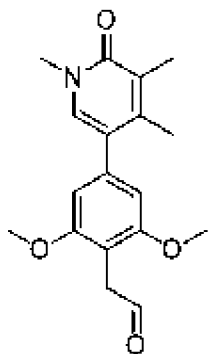
Стадия 2. 5-(3,5-Диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (683 мг, 1,99 ммоль), *t*-BuOK (298 мг, 2,66 ммоль) и THF (10 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин., добавляли твердый 2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид (200 мг, 0,66 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 1 ч. и при 70°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (150 мг).

Способ Н: Rt=1,79 мин.; [M+H]⁺=330.

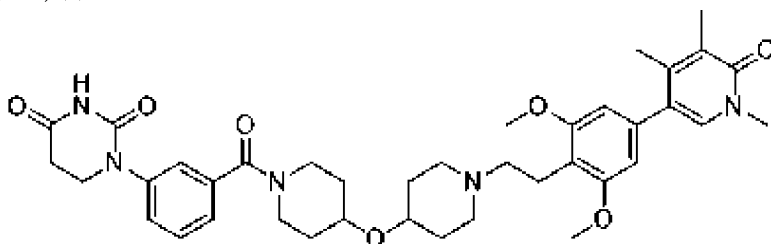
Стадия 3. 2-(2,6-Диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)ацетальдегид



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 5-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (150 мг, 0,45 ммоль), водн. раствор H₂SO₄ (2 М, 2 мл) и ацетон (4 мл). RM перемешивали при 65°C в течение 2 ч. и добавляли в воду (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 80%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (80 мг).

Способ А: Rt=1,73 мин.; [M+H]⁺=316.

Стадия 4. 1-(3-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

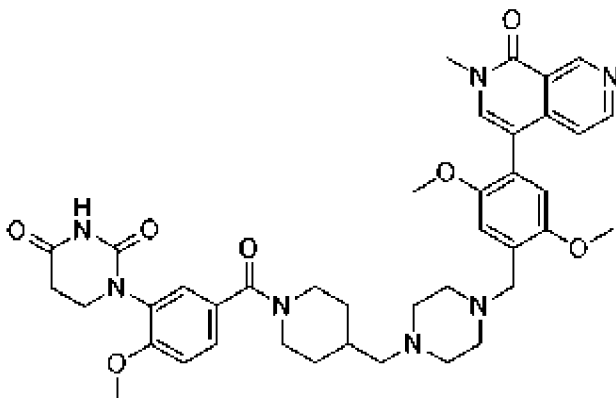


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2-(2,6-диметокси-4-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)ацетальдегид (80 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорид 1-(3-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 27**, 122 мг, 0,30 ммоль), K_2CO_3 (35 мг, 0,25 ммоль), DMSO (6 мл) и раствор $ZnCl_2$ (1,0 M) в THF (0,33 мл, 0,33 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., добавляли твердый $NaBH_3CN$ (24 мг, 0,38 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (45 мг).

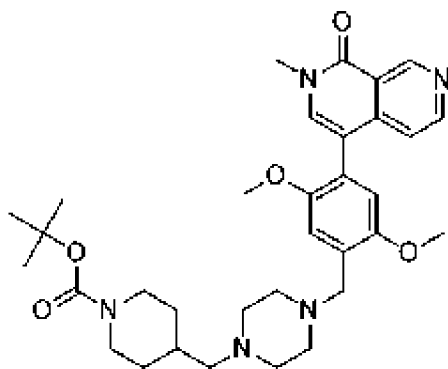
Способ Н: $R_t=1,67$ мин.; $[M+H]^+=700$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,54-7,18 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 3,95 (d, $J=42,2$ Гц, 1H), 3,94-3,76 (m, 5H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,58-3,39 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (d, $J=34,7$ Гц, 2H), 2,83-2,64 (m, 5H), 2,54-2,43 (m, 6H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 7H), 2,00-1,67 (m, 4H), 1,42 (d, $J=9,1$ Гц, 3H).

Соединение A23. 1-(5-(4-((4-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



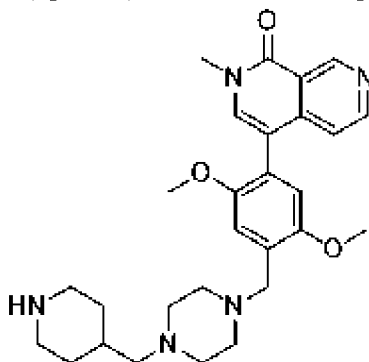
Стадия 1. трет-Бутил-4-((4-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 2**, 200 мг, 0,7 ммоль), 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 227 мг, 0,7 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (1 мл, 1 ммоль) и DMSO (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (176 мг, 2,8 ммоль) и MeOH (2 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (50 мл), смесь фильтровали и твердые вещества промывали водой (10 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (330 мг).

Способ Н: $R_t=2,10$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=592$.

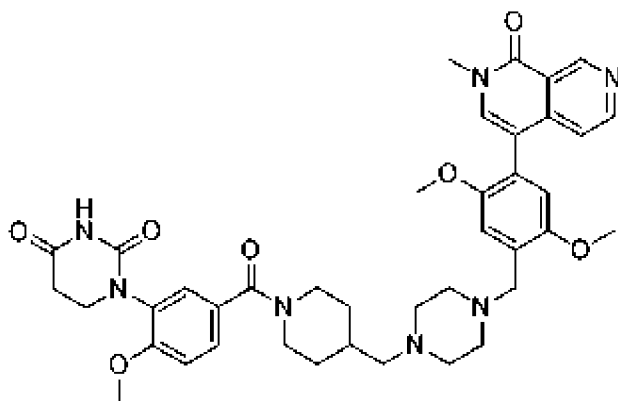
Стадия 2. 4-(2,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,56 ммоль), DCM (20 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (350 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ В: $R_t=1,75$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=492$.

Стадия 3. 1-(5-(4-((4-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

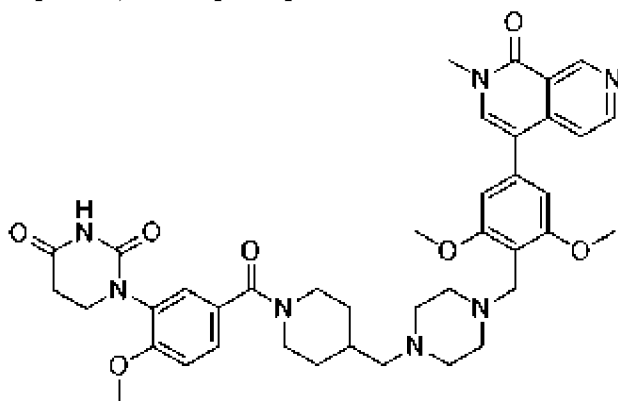


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли гидрохлорид 4-(2,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (350 мг, 0,55 ммоль), перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 236 мг, 0,55 ммоль), DIEA (284 мг, 2,2 ммоль) и DMF (4 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 1 ч., растворитель удаляли и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 мМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (87 мг).

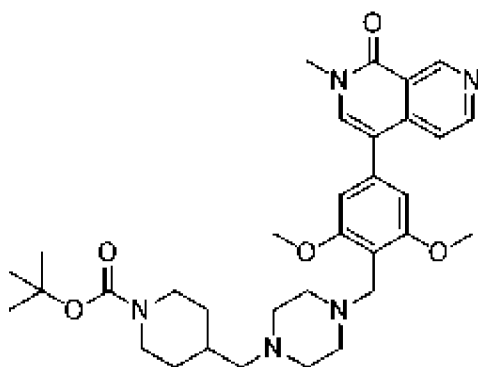
Способ С: $R_t=1,56$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=738$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,67-3,56 (m, 8H), 3,53 (d, $J=4,3$ Гц, 2H), 2,68 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,50-2,34 (m, 12H), 2,16 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,80-1,66 (m, 3H), 1,14-1,00 (m, 2H).

Соединение A24. 1-(5-(4-((4-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



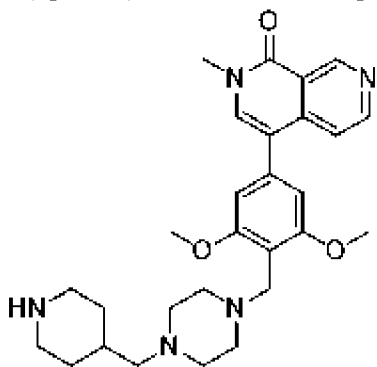
Стадия 1. трет-Бутил-4-((4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 2**, 200 мг, 0,7 ммоль), 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 11**, 227 мг, 0,7 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (1 мл, 1 ммоль) и DMSO (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (176 мг, 2,8 ммоль) и MeOH (2 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (330 мг).

Способ Н: $R_t=2,10$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=592$.

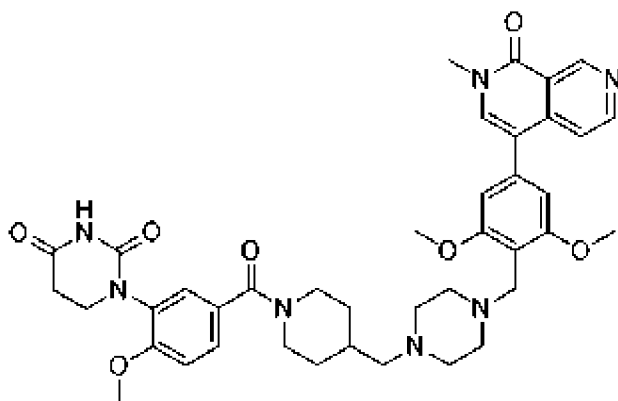
Стадия 2. 4-(3,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,56 ммоль), DCM (20 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (350 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ А: $R_t=1,08$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=492$.

Стадия 3. 1-(5-(4-((4-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

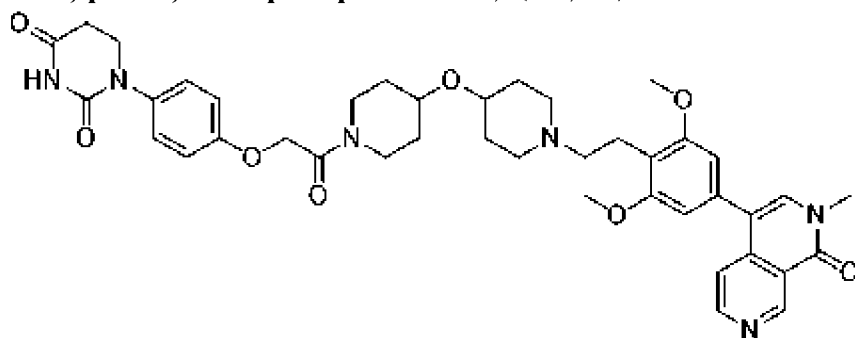


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли гидрохлорид 4-(3,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (350 мг, 0,55 ммоль), перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 236 мг, 0,55 ммоль), DIEA (284 мг, 2,2 ммоль) и DMF (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., растворитель удаляли и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (110 мг).

Способ Н: $R_t=1,58$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=738$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=8,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,60-3,58 (s, 5H), 3,55 (s, 2H), 2,68 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,49-2,18 (m, 12H), 2,10 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,76-1,60 (m, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H).

Соединение A25. 1-(4-(2-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



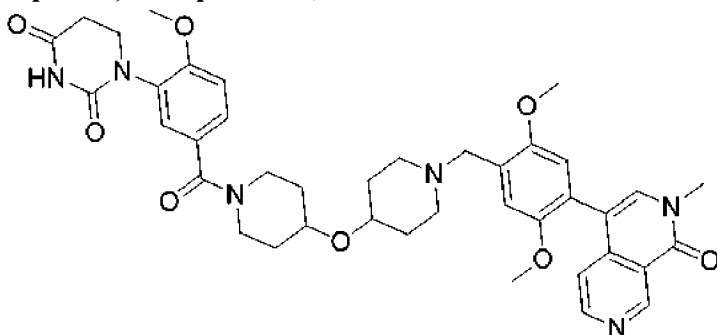
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 1-(4-(2-оксо-2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 30**, 100 мг, 0,2 ммоль), 2-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 14**, 81 мг, 0,24 ммоль), K_2CO_3 (56 мг, 0,4 ммоль) и DMSO (2 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH_3CN (51 мг, 0,8 ммоль) и MeOH (0,5 мл) и

перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на колонке Biotage Agela C18 (40 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 90%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (25 мг).

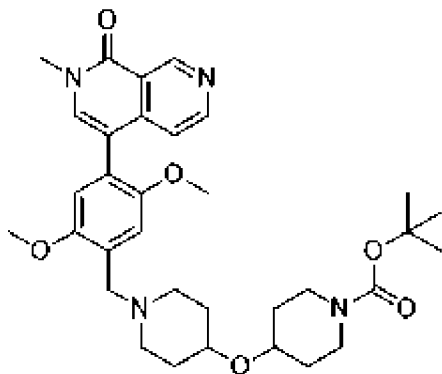
Способ G: $R_t=1,62$ мин.; $[M+H]^+=753$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,88-3,78 (m, 7H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,94-2,65 (m, 6H), 2,42-2,25 (m, 3H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,51-1,30 (m, 6H).

Соединение A26. 3-(5-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)пиперидин-2,6-дион



Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

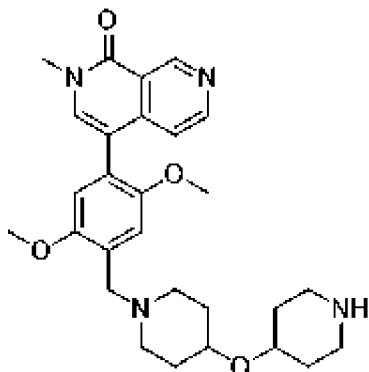


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 500 мг, 1,54 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 438 мг, 1,54 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (2,31 мл, 2,31 ммоль) и DMSO (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (145 мг, 2,3 ммоль) и MeOH (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с

получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (600 мг).

Способ А: Rt=1,18 мин.; [M+H]⁺ 592.

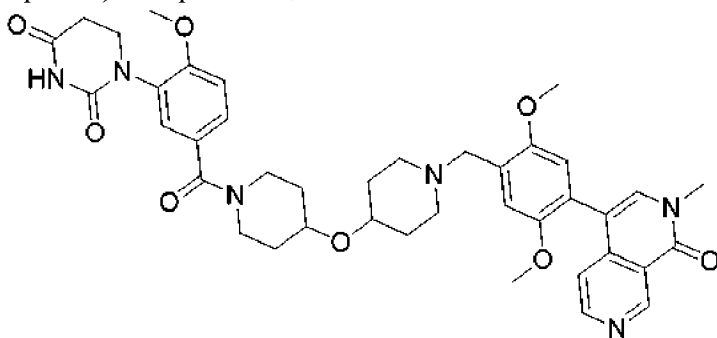
Стадия 2. 4-(2,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 1,01 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (10 мл), MeOH (5 мл) и 1,4-диоксан (15 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 6 ч. и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ А: Rt=0,32 мин.; [M+H]⁺ 429.

Стадия 3. 3-(5-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)пиперидин-2,6-дион

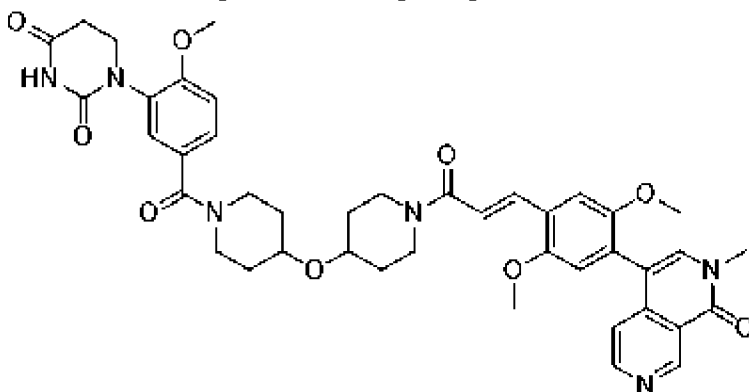


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-(2,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (1,01 ммоль), перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 912 мг, 2,12 ммоль), TEA (1070 мг, 10,6 ммоль), и DMF (10 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч., смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (800 мг).

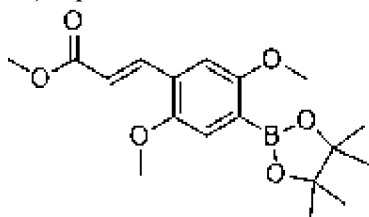
Способ Н: $R_t=1,57$ мин.; $[M+H]^+$ 738.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,64 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,62-3,43 (m, 8H), 3,34-3,21 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,68 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,42-2,06 (m, 2H), 1,86 (s, 4H), 1,48 (d, $J=45,4$ Гц, 4H).

Соединение А27. (Е)-1-(5-(4-((1-(3-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



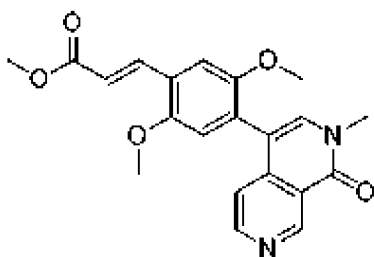
Стадия 1. Метил-(Е)-3-(2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (1,5 г, 5,13 ммоль) и THF (10 мл). Твердый NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 820 мг, 20,54 ммоль) добавляли порциями при 0°C и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин., снова охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор метил-2-(диметоксифосфорил)ацетата (2,8 г, 15,4 ммоль) в THF (10 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч., охлаждали до 0°C и гасили водн. насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью ЕА (2×50 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 10%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,5 г).

Способ Е: $R_t=2,112$ мин.; $[M+H]^+=349$.

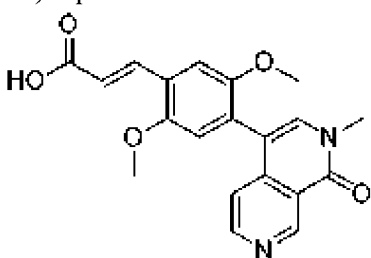
Стадия 2. Метил-(Е)-3-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона метил-(Е)-3-(2,5-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат (200 мг, 0,57 ммоль), 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2Н)-он (**промежуточное соединение 5**, 137 мг, 0,57 ммоль), Na_2CO_3 (183 мг, 1,72 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл), воду (3 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21 мг, 0,03 ммоль). РМ перемешивали при 80°C в течение 16 ч., добавляли в EtOAc (200 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (2×20 мл), фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 30% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (200 мг).

Способ G: $R_t=1,742$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=381$.

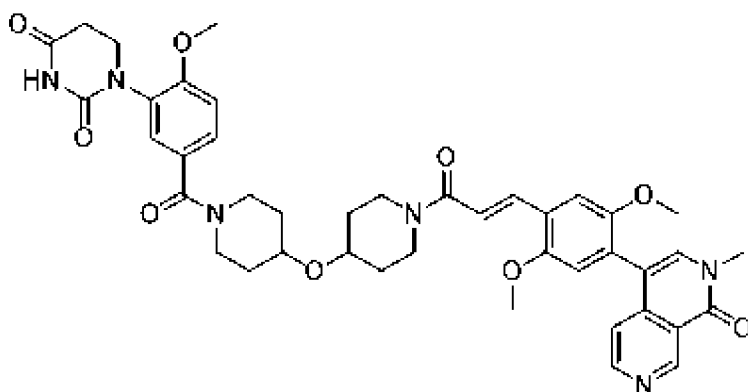
Стадия 3. (Е)-3-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акриловая кислота



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-(Е)-3-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилат (100 мг, 0,26 ммоль), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (33 мг, 0,78 ммоль), воду (1 мл), THF (3 мл) и MeOH (1 мл) и перемешивали РМ при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, добавляли воду (2 мл) и рН смеси регулировали до 4 путем добавления водн. раствора HCl (1 М, 1,0 мл). Смесь фильтровали, твердые вещества промывали водой (3 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (95 мг).

Способ G: $R_t=1,258$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=367$.

Стадия 4. (Е)-1-(5-(4-((1-(3-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион

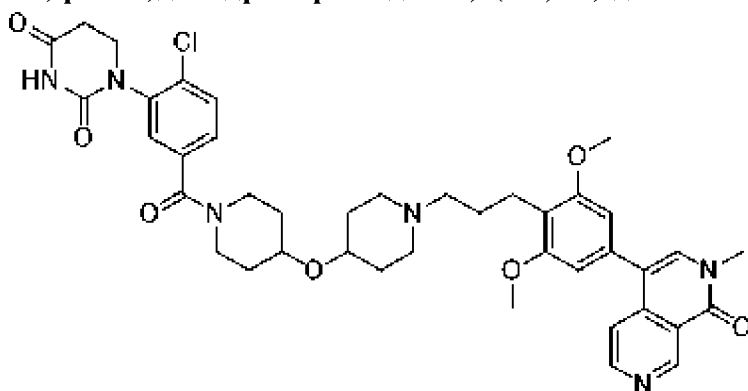


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (Е)-3-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акриловую кислоту (50 мг, 0,14 ммоль), гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 29**, 64 мг, 0,14 ммоль), DIPEA (55 мг, 0,42 ммоль) и DMF (3 мл) при к. т. RM перемешивали при к. т. в течение 10 мин., добавляли твердый HATU (65 мг, 0,17 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (21,2×250 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 90%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (60 мг).

Способ G: $R_t=1,63$ мин.; $[M+H]^+=779$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,16 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (d, $J=6,0$ Гц, 6H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 5H), 3,44 (s, 2H), 3,26-3,18 (m, 3H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,85 (s, 4H), 1,45 (s, 4H).

Соединение A28. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(3-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



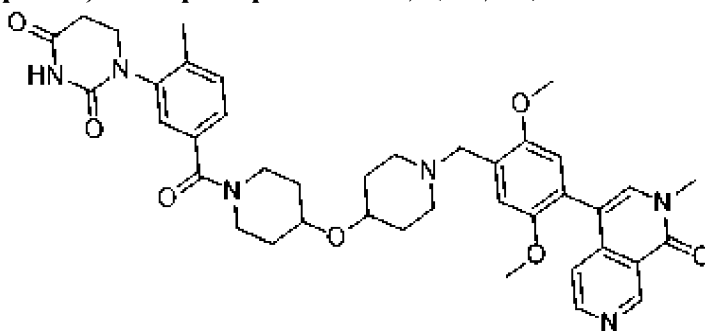
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 3-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропаналь (**промежуточное соединение 13**, 180 мг, 0,51 ммоль), 1-(2-хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**промежуточное соединение 28**, 243 мг, 0,56 ммоль), K_2CO_3 (140 мг, 2,04 ммоль) и DMSO (2 мл). RM перемешивали при к.

т. в течение 10 мин., добавляли раствор ZnCl_2 (1 М) в THF (0,66 мл, 0,66 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH_3CN (129 мг, 2,04 ммоль) и MeOH (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (116 мг).

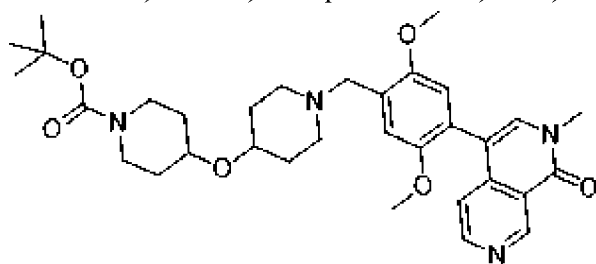
Способ G: $R_t=1,73$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=771$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,40 (dd, $J=8,2, 1,9$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,05-3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,54-3,37 (m, 2H), 3,29-3,09 (m, 2H), 2,82-2,63 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,28 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,90-1,67 (m, 4H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 4H).

Соединение A29. 1-(5-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

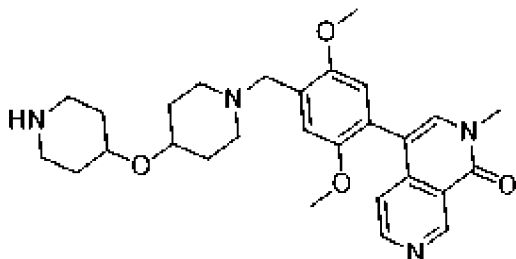


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 1 г, 3,09 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 877 мг, 3,09 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 М) в THF (4 мл, 4 ммоль) и DMSO (6 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли твердый NaBH_3CN (799 мг, 12,36 ммоль) и MeOH (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, фильтрат добавляли в воду (15 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (4×20 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью

MeOH (от 0% до 10%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (780 мг).

Способ G: Rt=2,02 мин.; $[M+H]^+ = 593$.

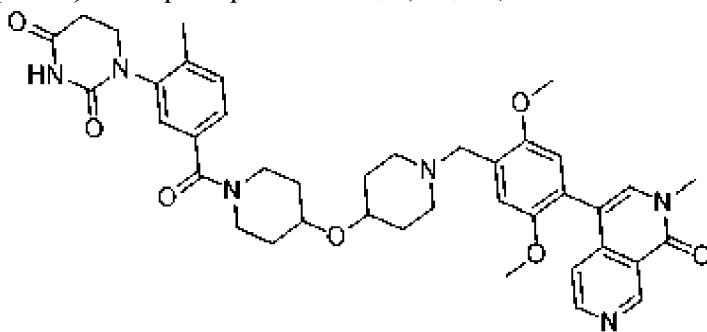
Стадия 2. 4-(2,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,25 ммоль), DCM (4 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и смесь концентрировали с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (160 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ G: Rt=1,68 мин.; $[M+H]^+ = 493$.

Стадия 3. 1-(5-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



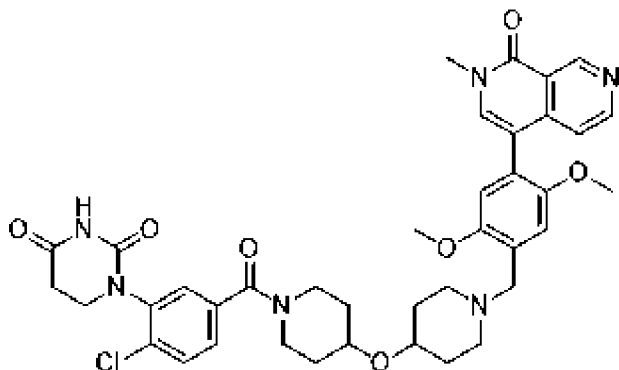
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 4-(2,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (160 мг, 0,25 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилбензойную кислоту (**промежуточное соединение 23**, 62 мг, 0,25 ммоль), DMF (2 мл), DIEA (161 мг, 1,25 ммоль) и HATU (114 мг, 0,3 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 67%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (121 мг).

Способ G: Rt=1,63 мин.; $[M+H]^+ = 723$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,74

(s, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,09-3,87 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,61-3,42 (m, 8H), 3,29-3,11 (m, 2H), 2,89-2,63 (m, 4H), 2,30-2,06 (m, 5H), 1,96-1,66 (m, 4H), 1,57-1,35 (m, 4H).

Соединение А30. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

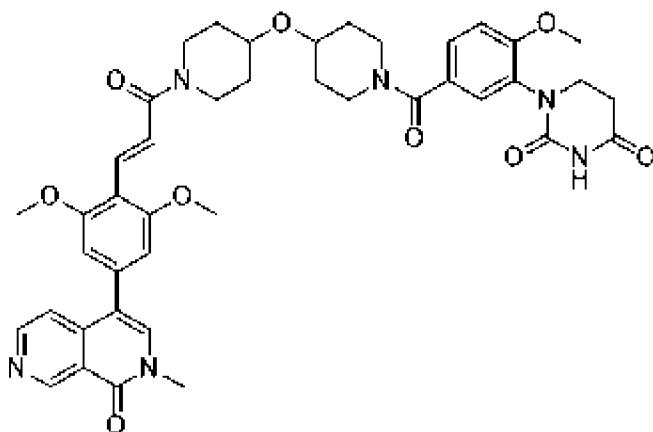


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 28**, 170 мг, 0,36 ммоль), 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 126 мг, 0,39 ммоль), K₂CO₃ (108 мг, 0,78 ммоль), раствор ZnCl₂ (1 M) в THF (0,51 мл, 0,51 ммоль) и DMSO (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч., добавляли твердый NaBH₃CN (98 мг, 1,56 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (20 мл) и фильтровали. Твердые вещества промывали водой (2×10 мл), сушили и очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 5% до 15%) в DCM, содержащем 0,1% TEA, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (45 мг).

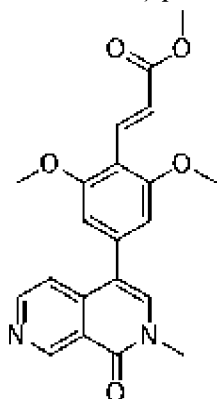
Способ G: Rt=1,65 мин.; [M+H]⁺ 372.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (d, J =5,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (dd, J =8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,08-3,90 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 5H), 3,68-3,61 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,53-3,44 (m, 4H), 3,28-3,10 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 4H), 2,17 (t, J=10,7 Гц, 2H), 1,99-1,68 (m, 4H), 1,58-1,36 (m, 4H).

Соединение А31. (E)-1-(5-(4-((1-(3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



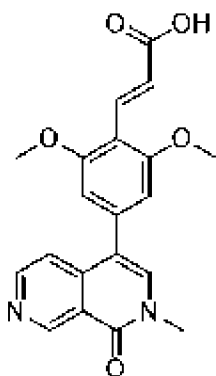
Стадия 1. Метил-(Е)-3-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-2-(диметоксифосфорил)ацетат (168 мг, 0,93 ммоль), NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 50 мг, 1,23 ммоль) и THF (20 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 10 мин., добавляли твердый 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 11**, 200 мг, 0,617 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, фильтрат добавляли в воду (10 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 10% до 40%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (201 мг).

Способ J: Rt=1,30 мин.; [M+H]⁺=381.

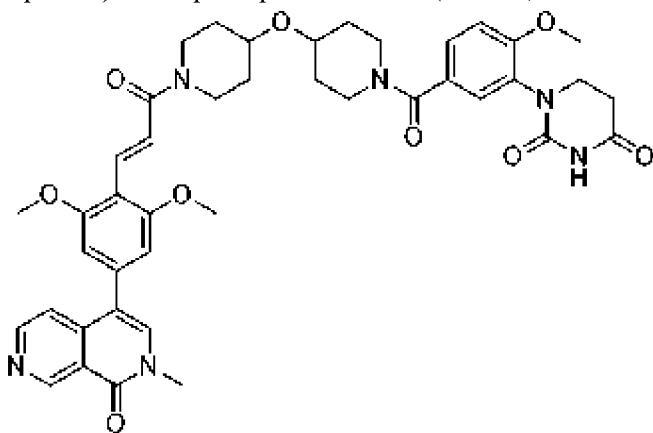
Стадия 2. (Е)-3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акриловая кислота



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-(Е)-3-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилат (190 мг, 0,5 ммоль), MeOH (10 мл) и THF (10 мл). Раствор NaOH (120 мг, 3 ммоль) в воде (10 мл) добавляли по каплям при 25°C в течение 5 мин. и перемешивали РМ при 25°C в течение 2 ч. Добавляли холодную воду (100 мл) и pH смеси регулировали до 4-5 путем добавления водн. раствора HCl (3 М). Смесь фильтровали и твердые вещества промывали холодной водой с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (145 мг).

Способ J: Rt=0,82 мин.; $[M+H]^+=366$.

Стадия 3. (Е)-1-(5-(4-((1-(3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



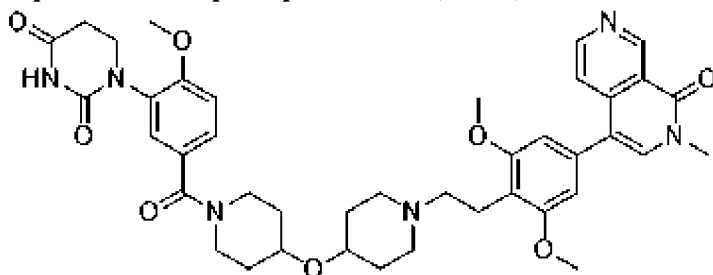
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (Е)-3-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)акриловую кислоту (120 мг, 0,328 ммоль), гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 29**, 153 мг, 0,328 ммоль), DMF (4 мл), DIEA (211 мг, 1,64 ммоль) и HATU (137 мг, 0,361 ммоль). РМ перемешивали при 25°C в течение 3 ч., смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 60%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (78 мг).

Способ H: Rt=1,6 мин.; $[M+H]^+=779$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,93

(s, 1H), 7,85 (d, J=15,7, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=5,7, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,38 (d, J=3,8, 1H), 7,35 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,91 (s, 8H), 3,84 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 5H), 3,34 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,69 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,83 (s, 4H), 1,44 (s, 4H).

Соединение А32. 1-(5-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

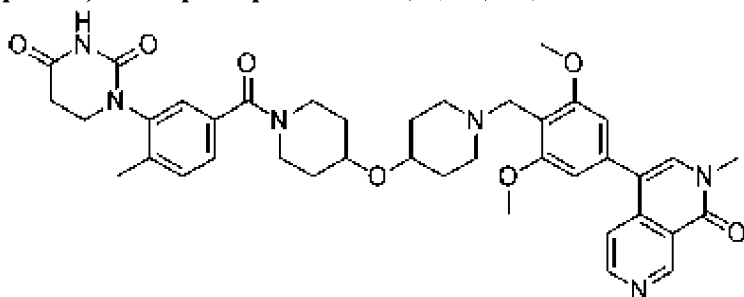


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 14**, 50 мг, 0,15 ммоль), гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 29**, 100 мг, 0,16 ммоль), K_2CO_3 (40 мг, 0,29 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (1 M) в THF (0,19 мл, 0,19 ммоль) и DMSO (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч., добавляли твердый $NaBH_3CN$ (75 мг, 1,2 ммоль) и MeOH (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (28 мг).

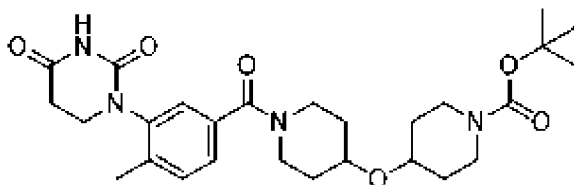
Способ Н: $R_t=1,64$ мин.; $[M+H]^+=753$.

^1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,33 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,6, 0,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 5H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,83-2,63 (m, 6H), 2,74-2,28 (m, 3H), 2,11 (t, J=8,1 Гц, 2H), 1,87-1,71 (m, 4H), 1,49-1,36 (m, 4H).

Соединение А33. 1-(5-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



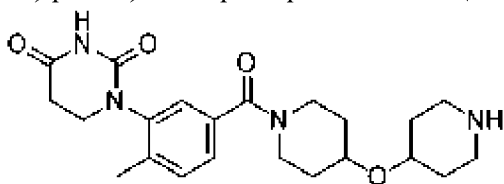
Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метилбензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 572 мг, 2 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метилбензойную кислоту (**промежуточное соединение 23**, 500 мг, 2 ммоль), НАТУ (836 мг, 2,2 ммоль), DIEA (774 мг, 6 ммоль) и DMF (10 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 3 ч., смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью АСН (от 5% до 95%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 мМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (920 мг).

Способ J: $R_t=1,25$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=537$.

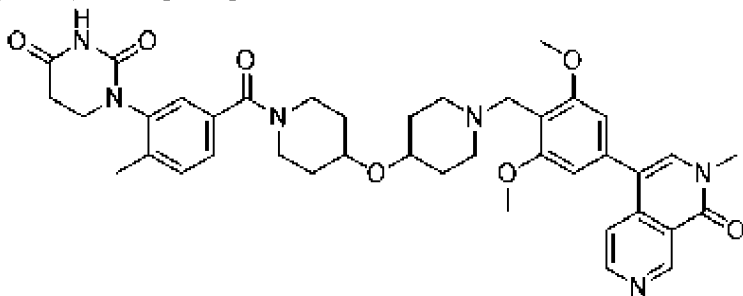
Стадия 2. 1-(2-Метил-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метилбензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (900 мг, 1,75 ммоль), раствор HCl (4 М) в 1,4-диоксане (10 мл) и MeOH (20 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (751 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ E: $R_t=1,13$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=415$.

Стадия 3. 1-(5-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион



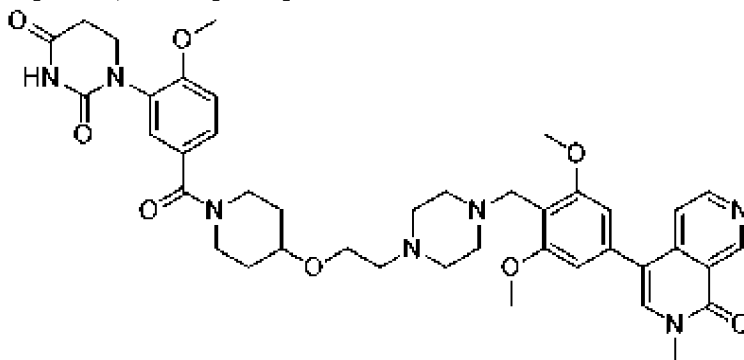
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-метил-5-(4-

(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (140 мг, 0,31 ммоль), 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 11**, 100 мг, 0,31 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (0,47 мл, 0,47 ммоль) и DMSO (3 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли твердый NaBH_3CN (78 мг, 1,24 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 40%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (54 мг).

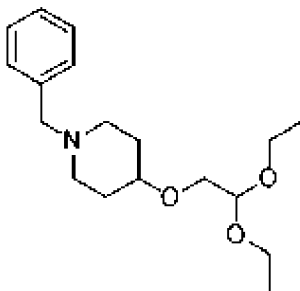
Способ G: $R_t=1,62$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=723$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,25 (dd, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 3,96 (d, $J=22,2$ Гц, 1H), 3,80 (s, 7H), 3,66 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57-3,45 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,84-2,64 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (t, $J=9,7$ Гц, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,37 (d, $J=9,6$ Гц, 4H).

Соединение A34. 1-(5-(4-(2-(4-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)этокси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. 1-Бензил-4-(2,2-диэтоксиэтокси)пиперидин

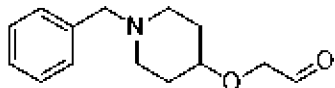


В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 1-бензилпиперидин-4-ол (5 г, 26,2 ммоль) и THF (150 мл) и раствор охлаждали до 0°C . Порциями добавляли твердый NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,6 г, 39,3 ммоль), РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин. и снова охлаждали до 0°C . Добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (6,6 г, 34 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду (300 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл), объединенные органические фазы

концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 10%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,2 г).

Способ J: Rt=1,43 мин.; [M+H]⁺=308.

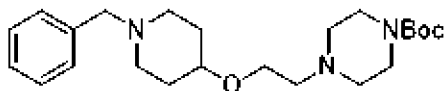
Стадия 2. 2-((1-Бензилпиперидин-4-ил)окси)ацетальдегид



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1-бензил-4-(2,2-диэтоксипрокси)пиперидин (900 мг, 2,93 ммоль), THF (20 мл) и водн. раствор HCl (3 M) в воде (10 мл, 30 ммоль). RM перемешивали при 25°C в течение 4 ч., экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 5% до 15%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (580 мг).

Способ J: Rt=1,02 мин.; [M+H]⁺=252.

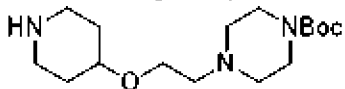
Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2-((1-бензилпиперидин-4-ил)окси)ацетальдегид (550 мг, 2,2 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (614 мг, 3,3 ммоль), DMSO (10 мл) и раствор ZnCl₂ (1 M) в THF (3,3 мл, 3,3 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли твердый NaBH₃CN (1,10 г, 17,6 ммоль) и MeOH (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч., концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (40 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 70%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (180 мг).

Способ J: Rt=1,48 мин.; [M+H]⁺=404.

Стадия 4. трет-Бутил-4-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат

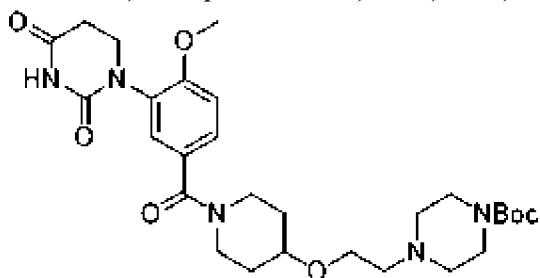


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 0,45 ммоль), Pd/C (10%, 60 мг) и метанол (20 мл). RM перемешивали в атмосфере H₂ (1 бар) при к. т. в течение 2 ч., смесь фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (110 мг).

Способ F: Rt=1,61 мин.; [M+H]⁺=314.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(2-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-

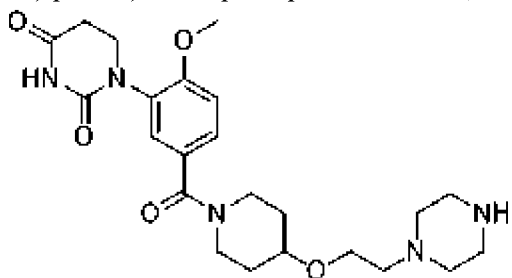
метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (110 мг, 0,35 ммоль), перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 151 мг, 0,35 ммоль), DIPEA (135 мг, 1,05 ммоль) и DMF (4 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь непосредственно очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (21,2×250 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 50%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (135 мг).

Способ G: $R_t=1,64$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=560$.

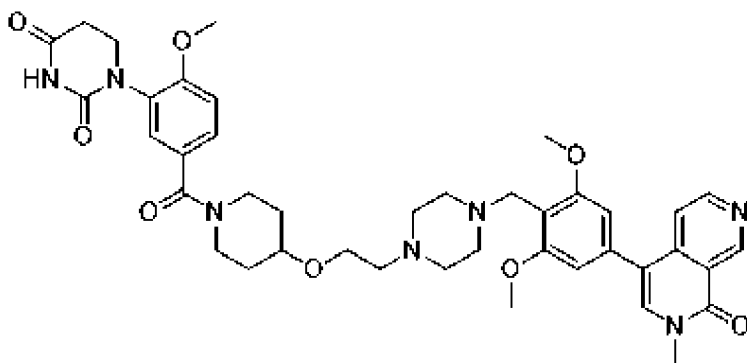
Стадия 6. 1-(2-Метокси-5-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-(2-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (135 мг, 0,24 ммоль), метанол (10 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (110 мг), которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Способ E: $R_t=1,08$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=460$.

Стадия 7. 1-(5-(4-(2-(4-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)этокси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

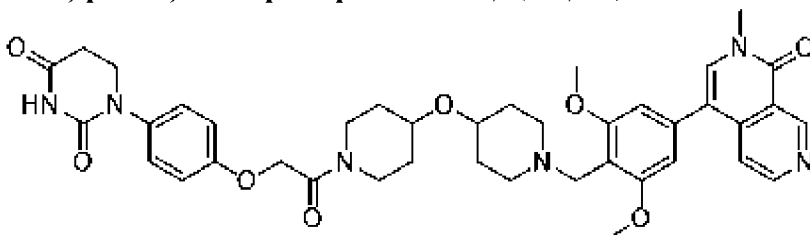


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (110 мг, 0,22 ммоль), 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 11**, 72 мг, 0,22 ммоль), K_2CO_3 (61 мг, 0,44 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (1 M) в THF (0,29 мл, 0,29 ммоль) и DMSO (3 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли твердый $NaBH_3CN$ (111 мг, 1,76 ммоль) и метанол (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (21,2×250 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 90%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (34 мг).

Способ G: $R_t=1,59$ мин.; $[M+H]^+=768$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,7$, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,5$, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 3,82 (d, $J=20,5$ Гц, 9H), 3,59 (d, $J=8,8$ Гц, 5H), 3,53 (d, $J=16,3$ Гц, 5H), 3,25 (d, $J=39,7$ Гц, 3H), 2,66 (d, $J=20,2$ Гц, 2H), 2,40 (d, $J=32,5$ Гц, 11H), 1,83 (s, 2H), 1,42 (s, 2H).

Соединение A35. 1-(4-(2-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



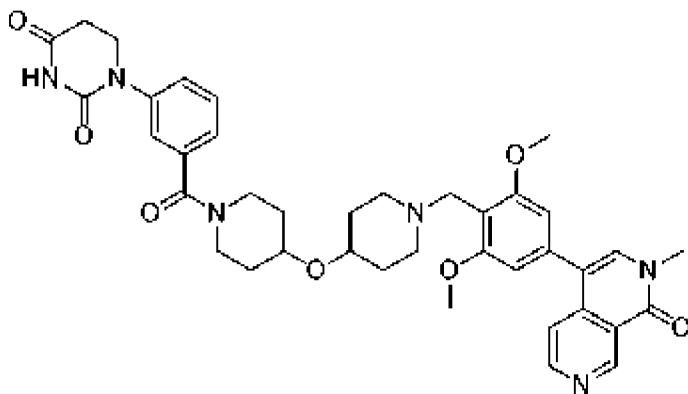
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 1-(4-(2-оксо-2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 30**, 350 мг, 0,75 ммоль), 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 11**, 269 мг, 0,83 ммоль), K_2CO_3 (311 мг, 2,25 ммоль), DMSO (5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый $NaBH_3CN$ (142 мг, 2,25 ммоль) и MeOH (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали

посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (40 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 90%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (25 мг).

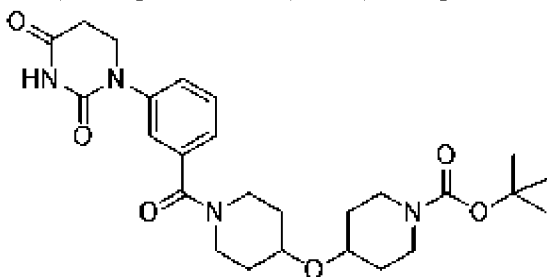
Способ Н: $R_t=1,541$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=739$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,89-3,77 (m, 7H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,20 (t, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,07 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,76-2,65 (m, 4H), 2,14 (t, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,86-1,70 (m, 4H), 1,46-1,22 (m, 4H).

Соединение А36. 1-(3-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

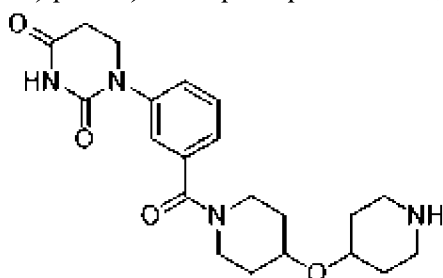


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 22**, 247 мг, 1,05 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 300 мг, 1,05 ммоль), TEA (0,6 мл, 4,2 ммоль), NATU (478 мг, 1,26 ммоль) и DMF (10 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли EtOAc (60 мл) и органическую фазу промывали солевым раствором (3×20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и твердый остаток (0,5 г), содержащий указанное в заголовке соединение, непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ I: $R_t=1,65$ мин.; $[\text{M}+\text{Na}]^+=523$.

Стадия 2.

1-(3-(4-(Пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

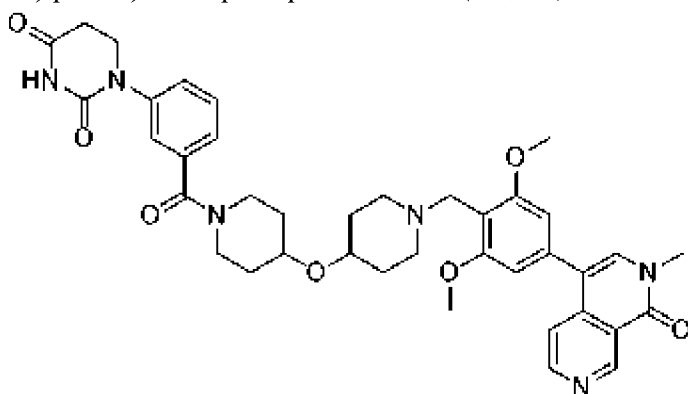


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,89 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (10 мл) и DCM (20 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде соответствующей хлористоводородной соли (550 мг), которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ J: Rt=0,76 мин.; $[M+H]^+=401$.

Стадия 3.

1-(3-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

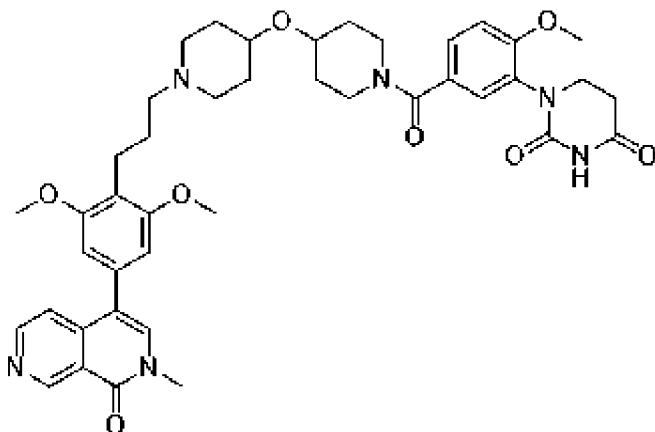


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 11**, 150 мг, 0,46 ммоль), гидрохлорид 1-(3-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (200 мг, 0,46 ммоль), TEA (0,07 мл, 0,5 ммоль), раствор ZnCl₂ (1 M) в THF (0,567 мл, 0,567 ммоль) и DMSO (3 мл). RM перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч., добавляли твердый NaBH₃CN (145 мг, 2,3 ммоль) и MeOH (2 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (21,2×250 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5 до 95%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (60 мг).

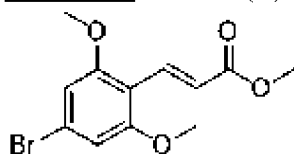
Способ G: Rt=1,57 мин.; $[M+H]^+=709$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,4-7,35 (m, 3H), 7,23 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,98 (br, 1H), 3,83-3,79 (m, 8H), 3,67 (br, 1H), 3,59 (br, 3H), 3,51 (br, 3H), 3,38 (br, 1H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,84-1,74 (s, 4H), 1,37 (br, 4H).

Соединение А37. 1-(5-(4-((1-(3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



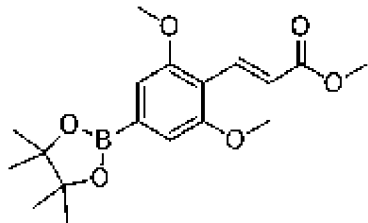
Стадия 1. Метил-(Е)-3-(4-бром-2,6-диметоксифенил)акрилат



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (3 г, 12,24 ммоль), THF (100 мл) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 2 г, 48,97 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин. и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор метил-2-(диметоксифосфорил)ацетата в THF (20 мл), и обеспечивали достижение RM к. т., и продолжали перемешивание в течение 16 ч. Смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли водн. насыщ. раствор NH_4Cl . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 10%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3,3 г).

Способ G: $R_t=2,06$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=301$.

Стадия 2. Метил-(Е)-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат

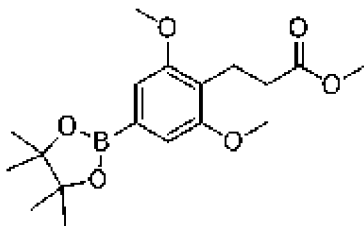


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли в атмосфере аргона метил-(Е)-3-

(4-бром-2,6-диметоксифенил)акрилат (1,5 г, 4,98 ммоль), BISPIN (1,52 г, 5,98 ммоль), KOAc (1,47 г, 14,94 ммоль), PdCl₂(dppf) (37 мг, 0,05 ммоль) и 1,4-диоксан (40 мл). RM перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, твердые вещества промывали с помощью EtOAc (50 мл) и объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 15%) в PE с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,38 г).

Способ G: Rt=2,15 мин.; [M+H]⁺=349.

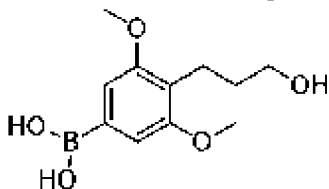
Стадия 3. Метил-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли метил-(E)-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилат (1,3 г, 3,74 ммоль), Pd/C (10%, 200 мг) и MeOH (30 мл). RM перемешивали в атмосфере H₂ (1 бар) при 50°C в течение 2 ч., фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,2 г).

Способ G: Rt=2,12 мин.; [M+H]⁺=351.

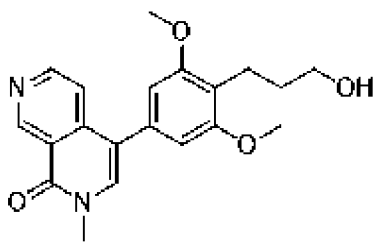
Стадия 4. (4-(3-Гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)бороновая кислота



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли метил-3-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат (1,2 г, 3,43 ммоль) и THF (30 мл). RM охлаждали до 0°C и порциями добавляли LiAlH₄ (390 мг, 10,28 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 6 ч., охлаждали до 0°C и осторожно добавляли воду. RM экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (750 мг).

Способ G: Rt=1,97 мин.; [M+H]⁺=241.

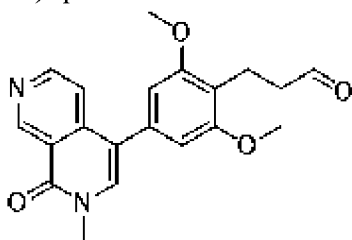
Стадия 5. 4-(4-(3-Гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 4-(3-гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)бороновую кислоту (650 мг, 2,71 ммоль), 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 647 мг, 2,71 ммоль), Na_2CO_3 (720 мг, 6,77 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (99 мг, 0,14 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл). RM перемешивали при 80°C в течение 16 ч., фильтровали, твердые вещества промывали с помощью EtOAc (200 мл), объединенные органические фазы высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (650 мг).

Способ G: $R_t=1,64$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=355$.

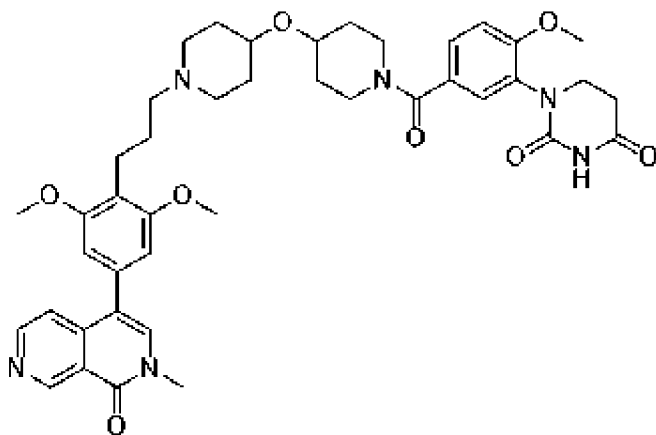
Стадия 6. 3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропаналь



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 4-(4-(3-гидроксипропил)-3,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (300 мг, 0,85 ммоль), IBX (476 мг, 1,7 ммоль) и DMSO (5 мл). RM перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Добавляли водн. насыщ. раствор NaCl (80 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), объединенные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (270 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ G: $R_t=1,73$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=353$.

Стадия 7. 1-(5-(4-((1-(3-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

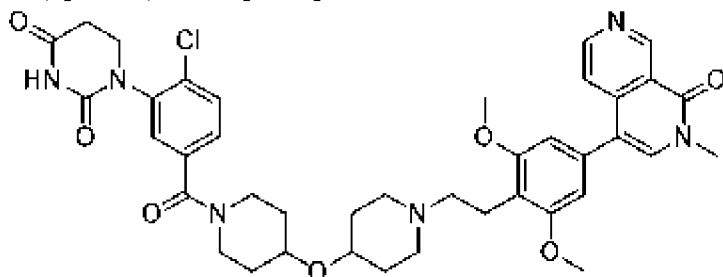


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 29**, 240 мг, 0,51 ммоль), K_2CO_3 (85 мг, 0,62 ммоль) и DMSO (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 10 мин., добавляли 3-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)пропаналь (270 мг, 0,77 ммоль) и раствор $ZnCl_2$ (1,3 мл) в THF (1 M) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый $NaBH_3CN$ (263 мг, 4,11 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, твердые вещества промывали с помощью EtOAc, объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (70 мг).

Способ G: $R_t=1,70$ мин.; $[M+H]^+=767$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 5H), 3,42 (s, 2H), 3,20 (t, $J=9,8$ Гц, 2H), 2,74-2,64 (m, 4H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,28 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,41 (d, $J=9,5$ Гц, 4H).

Соединение A38. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



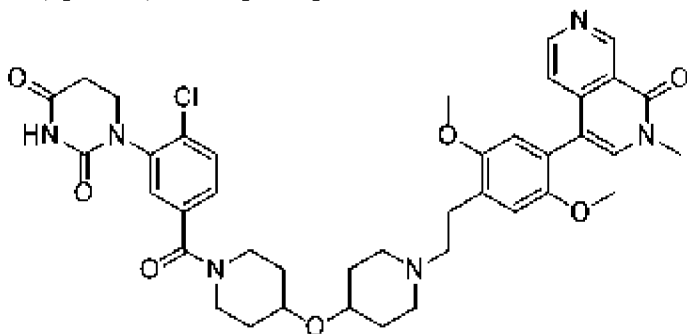
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 14**, 100 мг, 0,29 ммоль), гидрохлорид 1-(2-хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-

карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 28**, 120 мг, 0,27 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (0,38 мл, 0,38 ммоль) и DMSO (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин, добавляли твердый NaBH_3CN (73 мг, 1,16 ммоль) и MeOH (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч., концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (30 мг).

Способ G: $R_t=1,67$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=757$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=8,2, 2,0$ Гц 1H), 6,69 (s, 2H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 8H), 3,77-3,67 (m, 4H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,28-3,10 (m, 3H), 2,83-2,69 (m, 5H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,51-1,36 (m, 4H).

Соединение A39. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



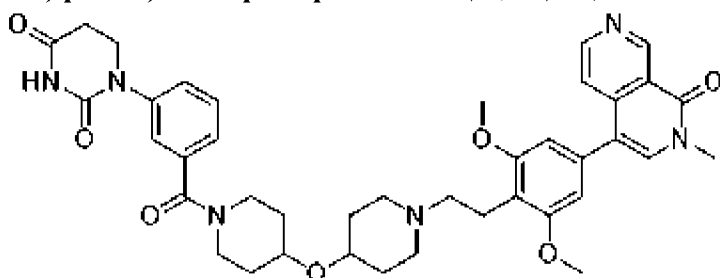
В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1-(2-хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**промежуточное соединение 28**, 200 мг, 0,42 ммоль), TEA (0,065 мл, 0,47 ммоль) и DMSO (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 10 мин., добавляли 2-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 15**, 144 мг, 0,42 ммоль) и раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (0,636 мл, 0,636 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (135 мг, 2,14 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь непосредственно очищали путем препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (34 мг).

Способ G: $R_t=1,64$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=757$.

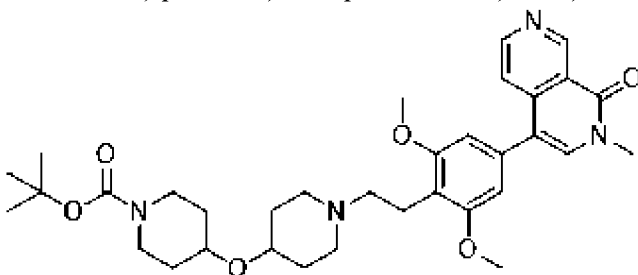
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,63 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,57 (br, 1H), 7,41 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,97 (br, 1H), 3,74-3,66 (m, 6H), 3,64-3,56 (m, 8H), 3,47-3,45 (br, 2H), 3,27-3,15 (br, 2H), 2,78-2,72 (br, 6H), 2,14 (br, 2H), 1,83-1,73 (br, 4H), 1,45-1,43 (br, 4H).

Соединение A40. 1-(3-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-

нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



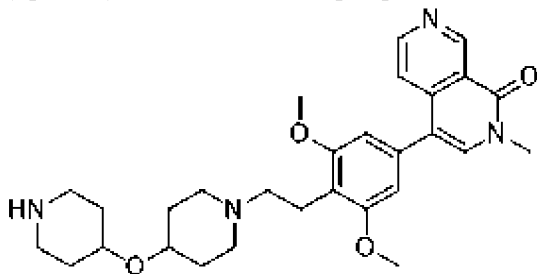
Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 14**, 170 мг, 0,5 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 143 мг, 0,5 ммоль), K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (1 M) в THF (0,65 мл, 0,65 ммоль) и DMSO (3 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли твердый $NaBH_3CN$ (126 мг, 2 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (100 мг).

Способ G: $R_t=2,10$ мин.; $[M+H]^+=607$.

Стадия 2. 4-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

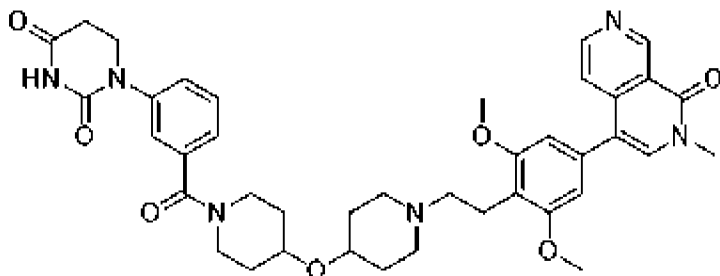


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,165 ммоль), DCM (8 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и выпаривали до сухого

состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (100 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ E: $R_t=1,95$ мин.; $[M+H]^+=507$.

Стадия 3. 1-(3-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

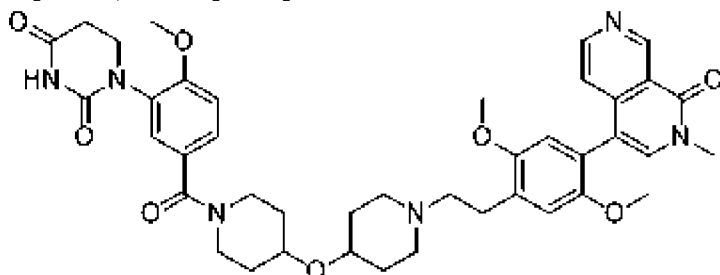


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 4-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (100 мг, 0,16 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 22**, 37 мг, 0,16 ммоль), DIEA (103 мг, 0,8 ммоль) и DMF (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 5 мин., добавляли твердый HATU (72 мг, 0,19 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (38 мг).

Способ G: $R_t=1,62$ мин.; $[M+H]^+=723$.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,42 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,23 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,08-3,90 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 8H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,55-3,38 (m, 3H), 3,27-3,10 (m, 2H), 2,86-2,68 (m, 6H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,11 (t, $J=10,3$ Гц, 2H), 1,90-1,69 (m, 4H), 1,50-1,33 (m, 4H).

Соединение A41. 1-(5-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



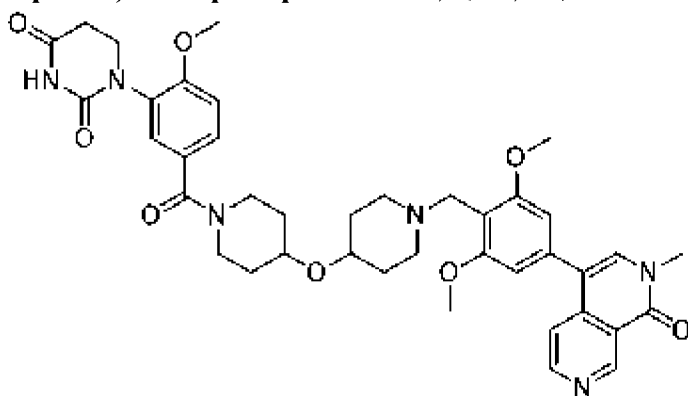
В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

(промежуточное соединение **29**, 100 мг, 0,17 ммоль), DMSO (4 мл), MeOH (1 мл), 2-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (промежуточное соединение **15**, 56 мг, 0,17 ммоль) и раствор ZnCl_2 (1 М) в THF (0,26 мл, 0,26 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (55 мг, 0,88 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь непосредственно очищали путем препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (15 мг).

Способ А: $R_t=1,13$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=753$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,63 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,34 (br, 1H), 7,16 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,02-7,01 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,74-3,68 (m, 5H), 3,62-3,56 (m, 10H), 3,46-3,44 (br, 1H), 3,3 (br, 1H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,80-2,76 (br, 4H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,83-1,81 (br, 4H), 1,45-1,41 (br, 4H).

Соединение А42. 1-(5-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



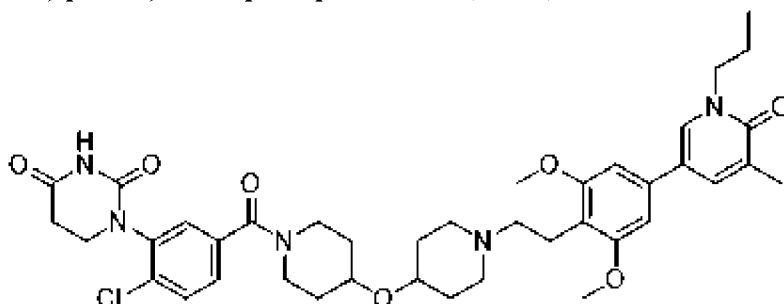
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (промежуточное соединение **11**, 150 мг, 0,46 ммоль), гидрохлорид 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение **29**, 237 мг, 0,51 ммоль), K_2CO_3 (191 мг, 1,38 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 М) в THF (0,51 мл, 0,51 ммоль) и DMSO (3 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 3 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (58 мг, 0,92 ммоль) и HOAc (28 мг, 0,46 ммоль) и перемешивали RM при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (21,2×250 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (80 мг).

Способ А: $R_t=1,16$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=739$.

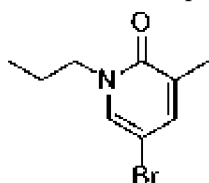
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 3,82 (d, $J=8,6$ Гц, 10H), 3,71-3,49 (m, 9H), 3,40 (s, 1H), 3,19 (t,

$J=9,9$ Гц, 2H), 2,84-2,62 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,77 (s, 4H), 1,39 (s, 4H).

Соединение В1. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,6-диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



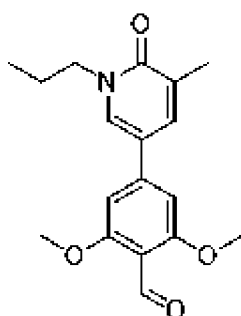
Стадия 1. 5-Бром-3-метил-1-пропилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 5-бром-3-метилпиридин-2(1H)-он (500 мг, 2,67 ммоль) и DMF (15 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Маленькими порциями добавляли твердый NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 160 мг, 6,67 ммоль) и продолжали перемешивание при 0°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям йодпропан (591 мг, 3,48 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 3 ч., добавляли в EtOAc (250 мл), органическую фазу промывали водой (2×250 мл) и соевым раствором (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (450 мг).

Способ Н: Rt=1,75 мин.; [M+H]⁺=230, 232.

Стадия 2. 2,6-Диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид

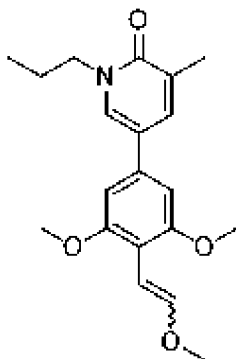


В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 5-бром-3-метил-1-пропилпиридин-2(1H)-он (450 мг, 2,4 ммоль), 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 7**, 1,06 г, 3,61 ммоль), K₂CO₃ (828 мг, 6 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и PdCl₂(dppf) (175 мг, 0,24 ммоль). RM перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч., добавляли в воду (50 мл) и

экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (600 мг).

Способ Н: $R_t=1,69$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=316$.

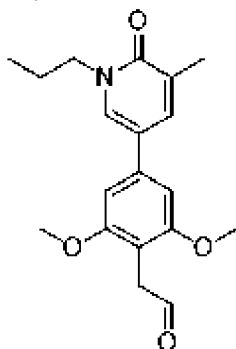
Стадия 3. 5-(3,5-Диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3-метил-1-пропилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (1,95 г, 5,7 ммоль), $t\text{-BuOK}$ (853 мг, 7,6 ммоль) и THF (15 мл). РМ перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и добавляли 2,6-диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензальдегид (600 мг, 1,9 ммоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем при 70°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,3 г).

Способ Н: $R_t=1,93$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=344$.

Стадия 4. 2-(2,6-Диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)ацетальдегид

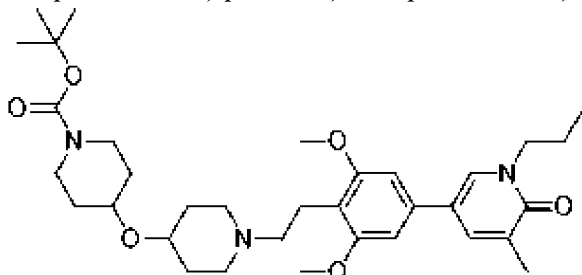


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 5-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3-метил-1-пропилпиридин-2(1H)-он (1,3 г, 3,79 ммоль), ацетон (10 мл) и водн. раствор H_2SO_4 (2 М, 6 мл). РМ перемешивали при 65°C в течение 3 ч., добавляли в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл), органическую фазу

промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (900 мг).

Способ А: $R_t=1,63$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=330$.

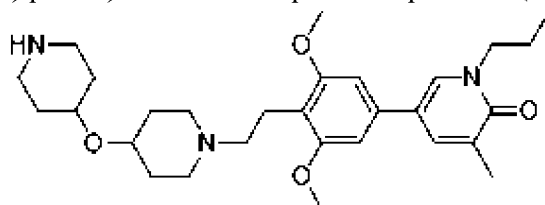
Стадия 5. трет-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 2-(2,6-диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил)ацетальдегид (250 мг, 0,76 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 260 мг, 0,92 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 М) в THF (0,99 мл, 0,99 ммоль) и DMSO (5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 1 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (96 мг, 1,52 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (170 мг).

Способ А: $R_t=1,35$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=597$.

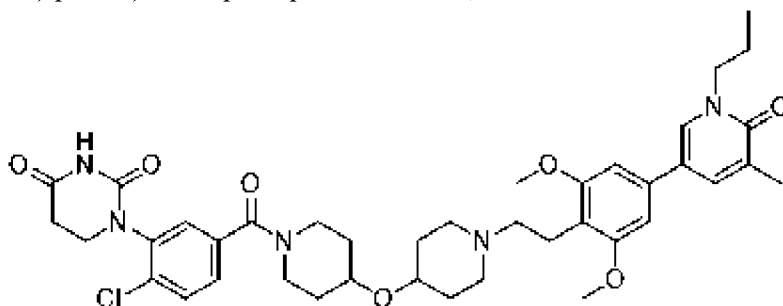
Стадия 6. 5-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3-метил-1-пропилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,08 ммоль), раствор HCl (4 М) в 1,4-диоксане (1 мл), DCM (2 мл) и MeOH (0,5 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 5 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (50 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ А: $R_t=1,11$ мин.; $[M+H]^+=497$.

Стадия 7. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(2,6-диметокси-4-(5-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

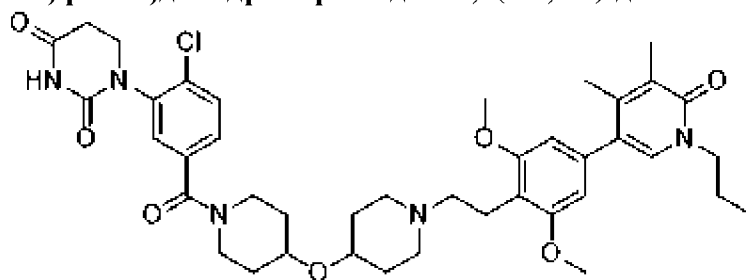


В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли гидрохлорид 5-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3-метил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,12 ммоль), перфторфенил-4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоат (**промежуточное соединение 38**, 52 мг, 0,12 ммоль), DIEA (52 мг, 0,40 ммоль) и DMF (3 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 6 ч., растворитель удаляли и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. NH_4HCO_3 (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (30 мг).

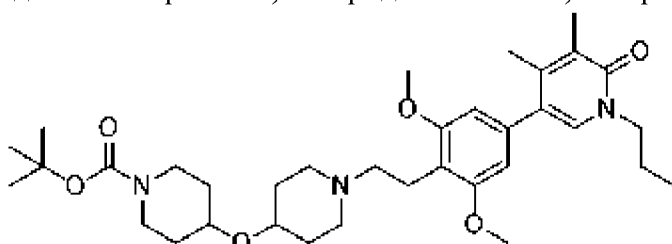
Способ Н: $R_t=1,90$ мин.; $[M+H]^+=748$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,52 (s, 1H), 7,96 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=8,2, 2,0$ Гц, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,67 (dd, $J=49,9, 16,1$ Гц, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,74 (dd, $J=14,1, 7,0$ Гц, 6H), 2,36 (s, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 6H), 1,43 (s, 4H), 0,89 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение В2. 1-(2-Хлор-5-(4-(1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



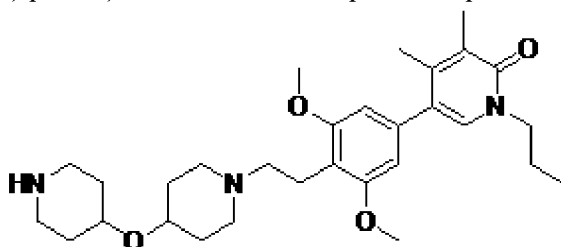
Стадия 1. трет-Бутил-4-(1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 5-бром-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он (**промежуточное соединение 31**, 204 мг, 0,36 ммоль), трет-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 34**, 67 мг, 0,27 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6 мг, 0,0068 ммоль), K_2CO_3 (75 мг, 0,55 ммоль), 1,4-диоксан (16 мл) и воду (4 мл). РМ перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до к. т., концентрировали и добавляли в воду (60 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 80%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (62 мг).

Способ Е: $R_t=1,64$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=612$.

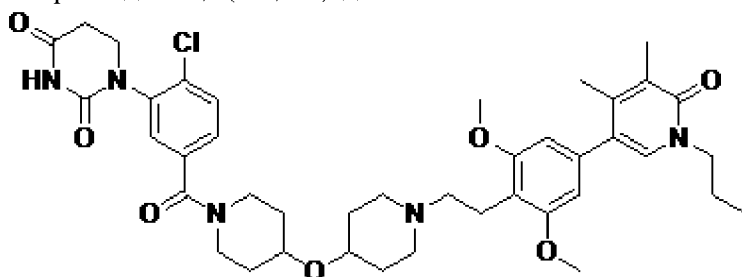
Стадия 2. 5-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-(1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (62 мг, 0,10 ммоль), DCM (2 мл), MeOH (0,5 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (2 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 6 ч. и концентрировали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (60 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ Е: $R_t=1,43$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=512$.

Стадия 3. 1-(2-Хлор-5-(4-(1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



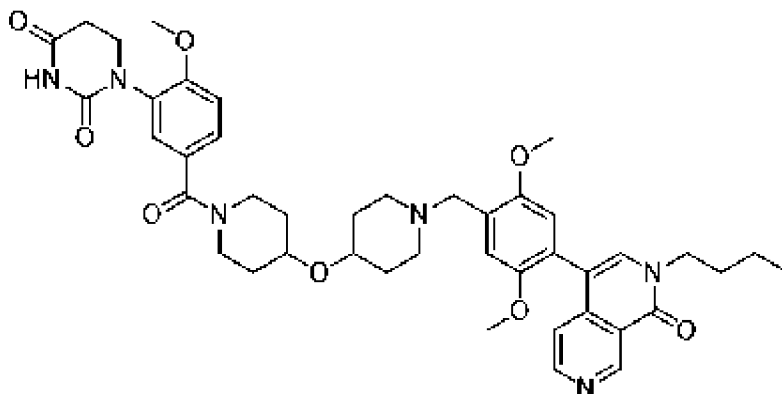
В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 33 мг, 0,12 ммоль), NATU (46 мг, 0,12 ммоль) и DMF (4 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 10 мин., добавляли DIEA (134 мкл, 0,12 ммоль) и хлористоводородную соль 5-

(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (60 мг, 0,10 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., растворитель удаляли и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. NH_4HCO_3 (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (16 мг).

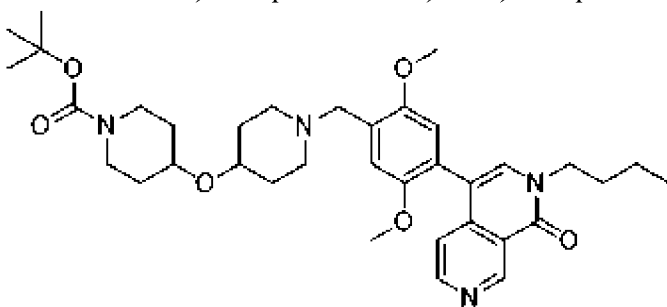
Способ E: $R_t=1,48$ мин.; $[M+H]^+=763$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,53 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,58 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,85 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,70 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,79 (s, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 0,86 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Соединение В3. 1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

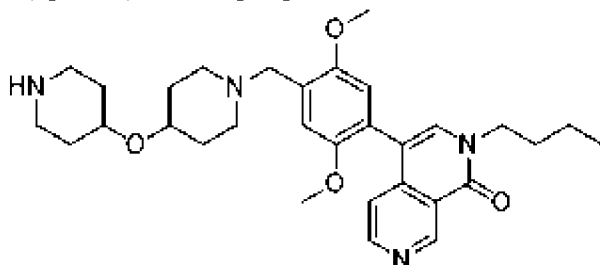


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензальдегид (**промежуточное соединение 33**, 329 мг, 0,9 ммоль), трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 384 мг, 1,35 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (1,5 мл, 1,5 ммоль) и DMSO (5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., добавляли твердый NaBH_3CN (227 мг, 3,6 ммоль) и MeOH (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной

фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (154 мг).

Способ Н: $R_t=2,45$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=635$.

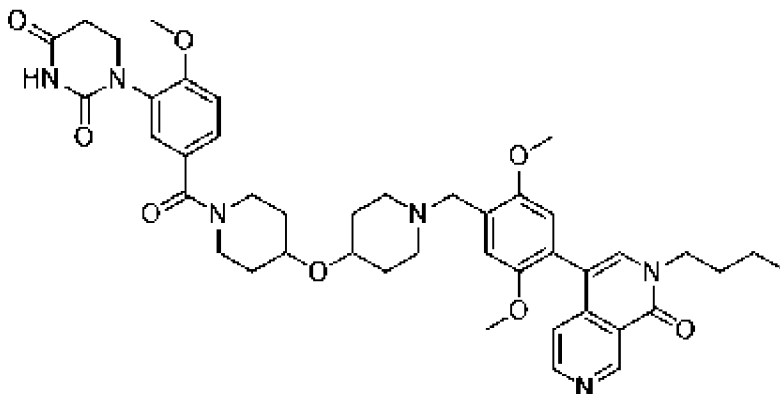
Стадия 2. 2-Бутил-4-(2,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2Н)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (154 мг, 0,24 ммоль), DCM (5 мл) и раствор HCl (4 М) в 1,4-диоксане (2 мл). РМ перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (144 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ Н: $R_t=1,27$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=535$.

Стадия 3. 1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион

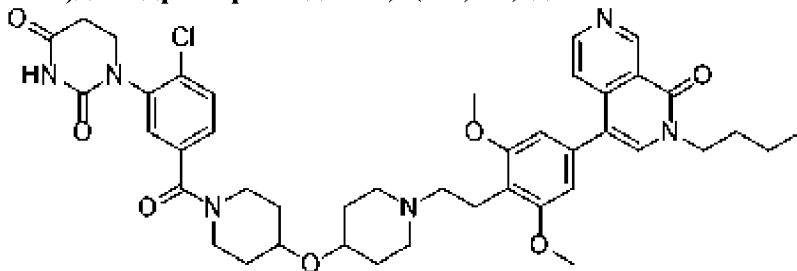


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 2-бутил-4-(2,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2Н)-она (144 мг, 0,27 ммоль), перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 116 мг, 0,27 ммоль), DMF (4 мл) и DIPEA (139 мг, 1,1 ммоль). РМ перемешивали при к. т. в течение 1 ч., растворитель удаляли и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. NH_4HCO_3 (0,01 М) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (49 мг).

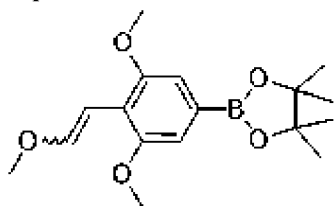
Способ Н: $R_t=1,83$ мин.; $[M+H]^+=781$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,85 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,38 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,95-3,35 (m, 17H), 3,32-3,11 (m, 4H), 2,89-2,59 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 4H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,60-1,23 (m, 6H), 0,93 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение В4. 1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-хлорфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



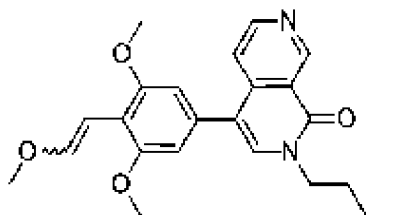
Стадия 1. 2-(3,5-Диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (2,06 г, 6 ммоль), *t*-BuOK (897 мг, 8 ммоль) и THF (50 мл). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин., добавляли твердый 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 7**, 584 мг, 2 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (310 мг).

Способ Н: $R_t=2,179$ мин.; $[M+H]^+=321$.

Стадия 2. 2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он

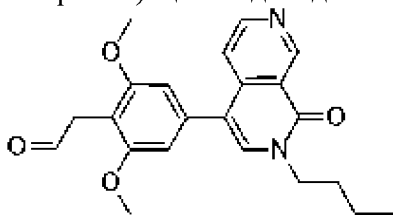


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона 2-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (310 мг,

0,97 ммоль), Na_2CO_3 (256 мг, 2,46 ммоль), 1,4-диоксан (4 мл), воду (1 мл), 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 32**, 226 мг, 0,81 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29 мг, 0,04 ммоль). RM перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (270 мг).

Способ Н: $R_t=2,005$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=395$.

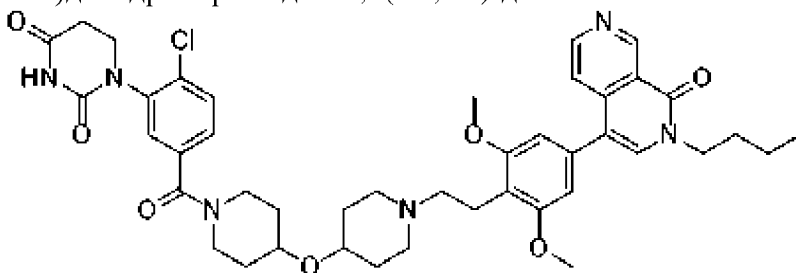
Стадия 3. 2-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (270 мг, 0,68 ммоль), ацетон (10 мл) и водн. раствор HCl (2 M, 2 мл). RM перемешивали при 65°C в течение 5 ч. и концентрировали с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде масла (200 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ Н: $R_t=1,981$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=381$.

Стадия 4. 1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-хлорфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



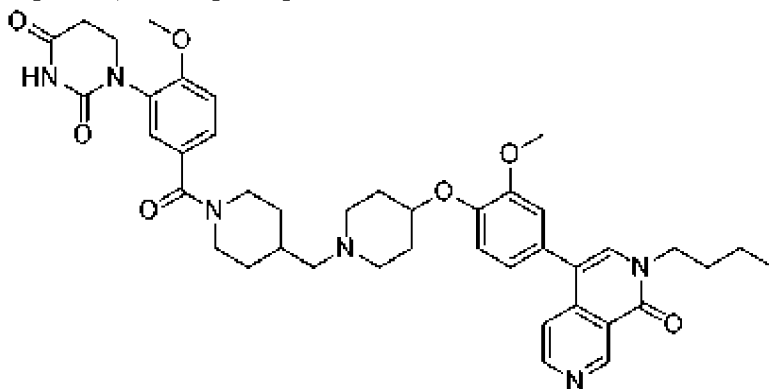
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 1-(2-хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 28**, 180 мг, 0,38 ммоль), DMSO (5 мл) и DIPEA (148 мг, 1,14 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 12 мин., добавляли твердый 2-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (200 мг, 0,56 ммоль) и раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (0,57 мл, 0,57 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH_3CN (96 мг, 1,52 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 30 мин. Добавляли MeOH (5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10

мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. NH_4HCO_3 (0,01 М) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (45 мг).

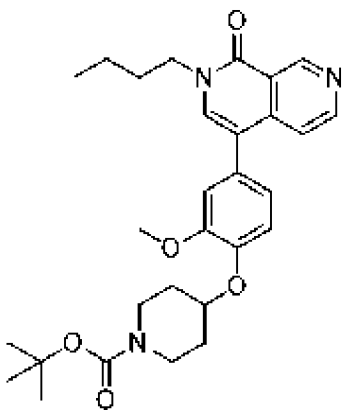
Способ Н: $R_t=2,131$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=799$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,517 (s, 1H), 9,440 (s, 1H), 8,712 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,819 (s, 1H), 7,641 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,579-7,552 (m, 2H), 7,407 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,696 (s, 2H), 4,053-3,953 (m, 3H), 3,810-3,436 (m, 11H), 3,262-3,183 (m, 2H), 2,759-2,697 (m, 6H), 2,361-2,332 (m, 2H), 2,160-2,067 (m, 2H), 1,826-1,687 (m, 6H), 1,452-1,310 (m, 6H), 0,929 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Соединение В5. 1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



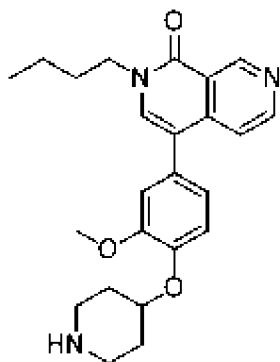
Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли в атмосфере аргона трет-бутил-4-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 16**, 390 мг, 0,9 ммоль), 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 32**, 252 мг, 0,9 ммоль), Na_2CO_3 (238 мг, 2,25 ммоль), ACN (12 мл), воду (3 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (66 мг, 0,09 ммоль). РМ перемешивали при 100°C в течение 2 ч., растворители удаляли и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 80%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (470 мг).

Способ Е: $R_t=1,86$ мин.; $[M+H]^+=508$.

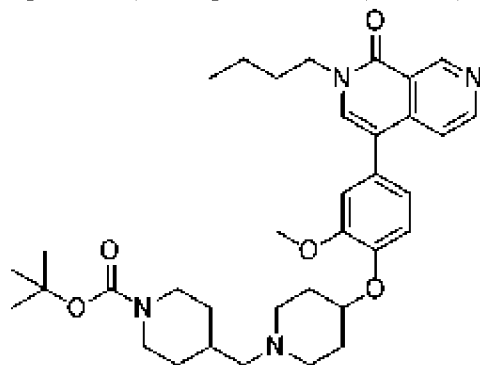
Стадия 2. 2-Бутил-4-(3-метокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифеноксипиперидин-1-карбоксилат (470 мг, 0,927 ммоль), DCM (6 мл), MeOH (1 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (3 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (450 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ Е: $R_t=1,31$ мин.; $[M+H]^+=408$.

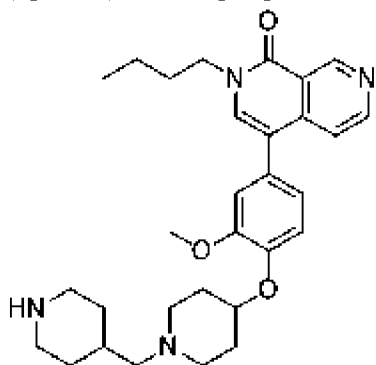
Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифеноксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 2-бутил-4-(3-метокси-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (400 мг, 0,824 ммоль), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (193 мг, 0,906 ммоль), K_2CO_3 (277 мг, 1,648 ммоль), раствор $ZnCl_2$ (1 M) в THF (1,07 мл, 1,07 ммоль) и DMSO (4 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли твердый $NaBH_3CN$ (207 мг, 3,29 ммоль) и MeOH (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь добавляли в воду (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в PE с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (275 мг).

Способ G: Rt=2,28 мин.; $[M+H]^+=605$.

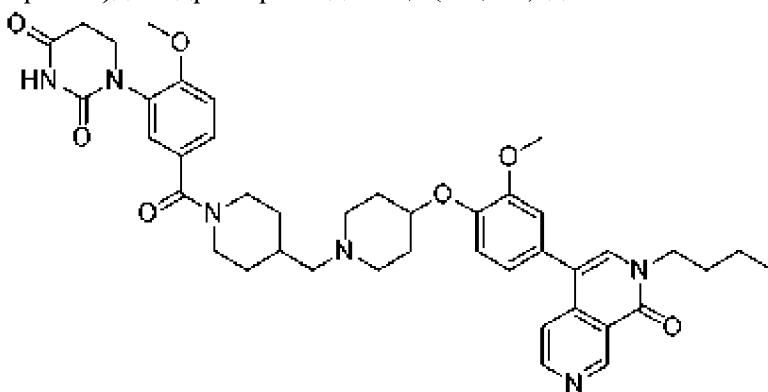
Стадия 4. 2-Бутил-4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифеноксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (275 мг, 0,455 ммоль), DCM (4 мл), MeOH (1 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (2 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и выпаривали до сухого состояния с получением соответствующей хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (300 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ E: Rt=1,29 мин.; $[M+H]^+=505$.

Стадия 5. 1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифеноксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

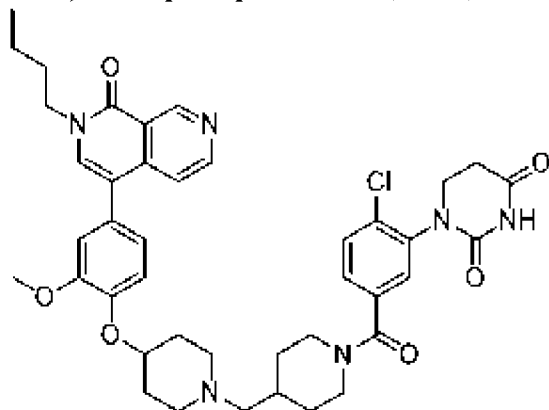


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли гидрохлорид 2-бутил-4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (174 мг, 0,26 ммоль), перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 112 мг, 0,26 ммоль), DIEA (168 мг, 1,3 ммоль) и DMF (3 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч., растворитель удаляли и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. NH_4HCO_3 (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (122 мг).

Способ G: Rt=1,82 мин.; $[M+H]^+=751$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=8,4, 1,9$ Гц 1H), 7,32 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,05 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=8,2, 1,7$ Гц 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 4,03 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,87-3,77 (m, 6H), 3,60 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,19-2,13 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,85-1,60 (m, 7H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение В6. 1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-хлорфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

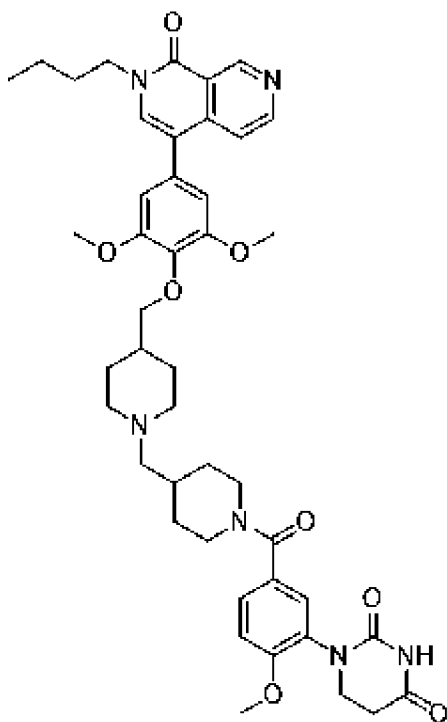


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (80 мг, 0,210 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 52 мг, 0,194 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3-метокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 35**, 135 мг, 0,175 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) в DMF (1,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (88 мг) в виде твердого вещества.

Способ L: $R_t=3,32$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=755$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,87-7,28 (m, 5H), 7,18-6,80 (m, 3H), 4,65-3,47 (m, 11H), 3,15-2,60 (m, 6H), 2,31-1,52 (m, 12H), 1,33 (m, 2H), 1,16-1,00 (m, 2H), 0,91 (m, 3H).

Соединение В7. 1-(5-(4-((4-((4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

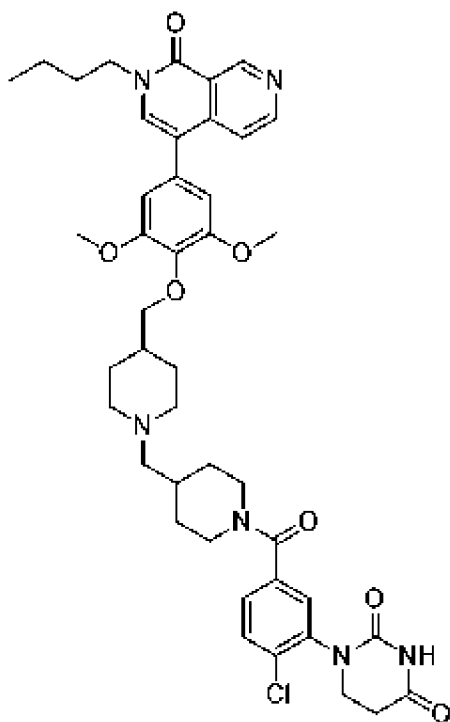


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (47 мг, 0,124 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (промежуточное соединение **25**, 30 мг, 0,113 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения **36**, 87 мг, 0,103 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг) в виде твердого вещества.

Способ L: $R_t=3,65$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=795$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,73 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,05 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,77 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,62 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,70 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,17 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,81 (m, 11H), 1,46-1,02 (m, 7H), 0,94 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Соединение В8. 1-(5-(4-((4-((4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-хлорфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

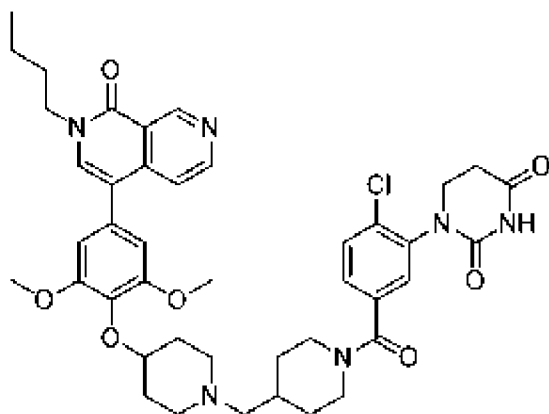


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (47 мг, 0,124 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 31 мг, 0,115 ммоль), DIPEA (0,054 мл, 0,309 ммоль) и DMF (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 36**, 87 мг, 0,103 ммоль) и DIPEA (0,054 мл, 0,309 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (58 мг) в виде твердого вещества.

Способ L: $R_t=3,77$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=799$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,74 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,05 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,77 (m, 3H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,96-1,60 (m, 8H), 1,43-1,05 (m, 7H), 0,95 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Соединение В9. 1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-хлорфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

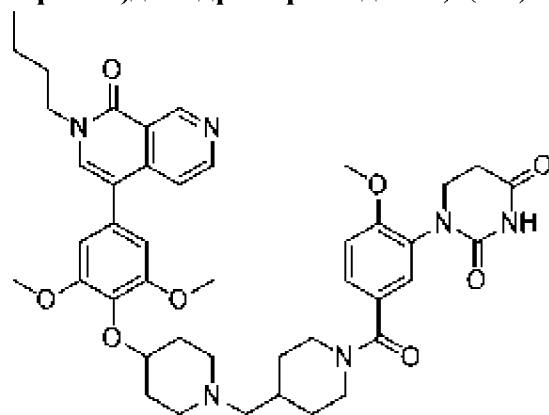


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (60 мг, 0,158 ммоль), 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 24**, 40 мг, 0,149 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и DMF (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 37**, 122 мг, 0,128 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) в DMF (1,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью АСN (от 2% до 10%) в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг) в виде твердого вещества.

Способ L: $R_t=2,89$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=786$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,74 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,83 (m, 7H), 3,72-3,52 (m, 3H), 3,18-2,96 (m, 1H), 2,90-2,66 (m, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,95-1,59 (m, 9H), 1,36 (m, 2H), 1,20-1,03 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение В10. 1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



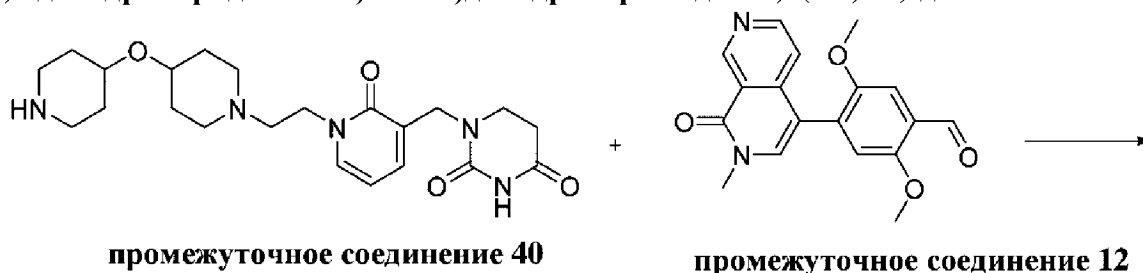
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли НАТУ (68 мг, 0,179 ммоль), 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойную кислоту (**промежуточное соединение 25**, 45 мг, 0,170 ммоль), DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) и

DMF (1,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 37**, 122 мг, 0,147 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,573 ммоль) в DMF (1,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (88 мг) в виде твердого вещества.

Способ L: $R_t=2,78$ мин.; $[\text{M}-\text{H}]^+=779$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,36 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,74 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,85 (m, 8H), 3,62 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,73 (m, 6H), 2,13 (m, 5H), 1,95-1,58 (m, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Синтез соединения C1. 1-((1-(2-(4-(1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

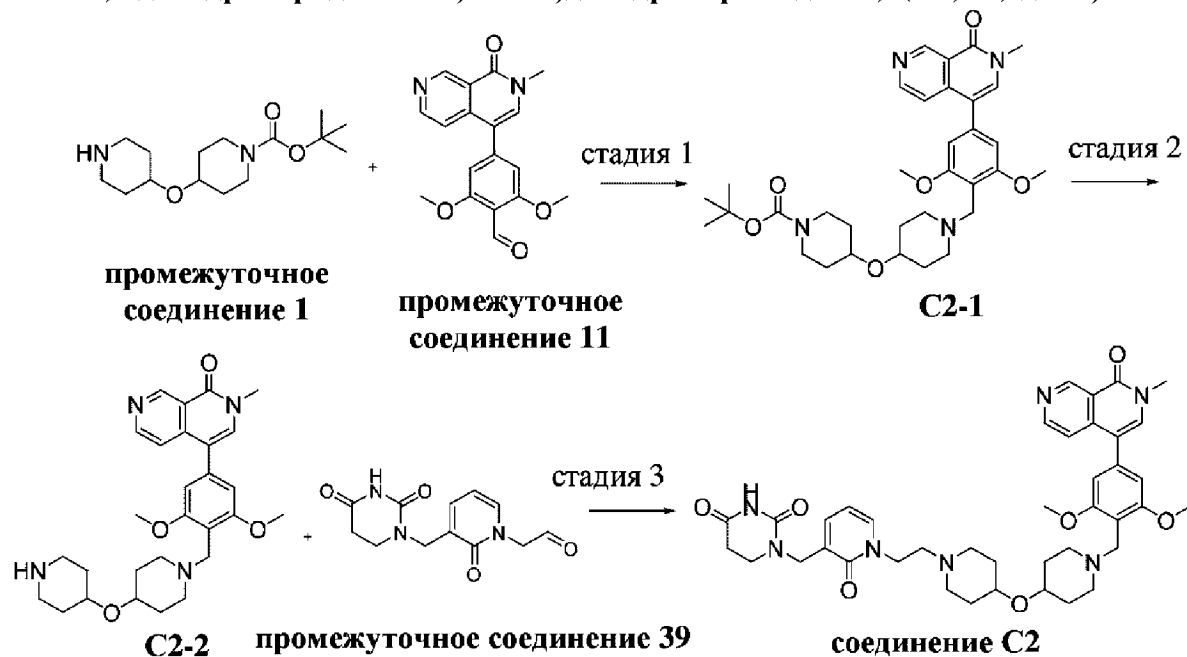


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**промежуточное соединение 40**, 1,6 г, 3,71 ммоль), 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 1,2 г, 3,71 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 М) в THF (5,6 мл, 5,6 ммоль) и DMSO (25 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (303 мг, 4,82 ммоль) и MeOH (5 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 48 ч. Добавляли MeOH (200 мл) и РМ фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью от 5% до 80% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,01 М) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (802 мг).

LC-MS способ C: $R_t=1,73$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=740$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 9,40 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (dd, $J=6,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=6,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, $J=5,6$, 0,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,20 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,99 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (d, $J=1,4$ Гц, 2H), 3,41 (t, $J=6,8$ Гц, 4H), 2,74-2,72 (m, 4H), 2,57 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,51-1,31 (m, 4H).

Синтез соединения C2. (1-((1-(2-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион)



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (C2-1)

В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 1, 250 мг, 0,88 ммоль), 2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (промежуточное соединение 11, 285 мг, 0,88 ммоль), DMSO (5 мл) и раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (1,76 мл, 1,76 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (450 мг, 7 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 16 ч. RM добавляли в солевой раствор (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения 2-1 в виде желтого твердого вещества (300 мг).

LC-MS способ E: $R_t=1,471$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=593$.

Стадия 2. 4-(3,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (C2-2)

В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли *трет*-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**C2-1**, 150 мг, 0,25 ммоль), DCM (3 мл), MeOH (1 мл) и раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. RM выпаривали до сухого состояния с получением хлористоводородной соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (133 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS способ E: Rt=1,152 мин.; [M+H]⁺=493.

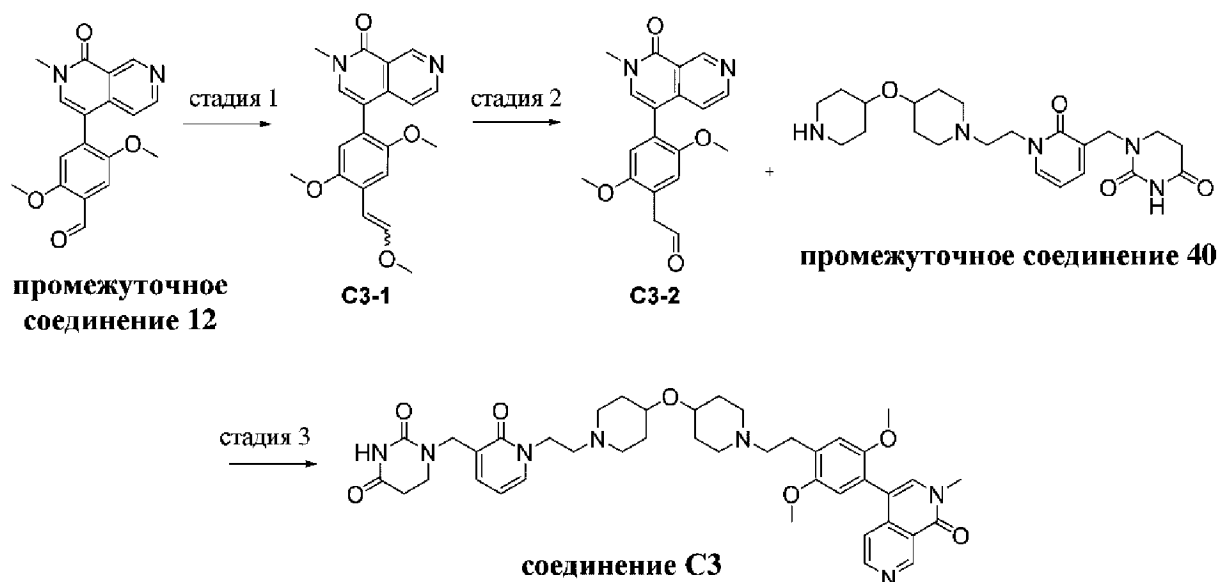
Стадия 3. **1-((1-(2-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение C2)**

В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 39**, 71 мг, 0,25 ммоль), гидрохлорид 4-(3,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**C2-2**, 133 мг, 0,25 ммоль), DMSO (3 мл) и K₂CO₃ (42 мг, 0,3 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли раствор ZnCl₂ (1,0 M) в THF (0,63 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH₃CN (125 мг, 2 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 5% до 95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (**соединения C2**, 38 мг).

LC-MS способ G: Rt=1,562 мин.; [M+H]⁺=740.

¹H ЯМР(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, J=5,8 Гц, 2H), 7,27 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,20 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,98 (t, J=6 Гц, 4 Гц, 2 Гц), 3,80 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,72 (s, 4H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,11 (m, 4H), 1,72 (s, 4H), 1,37-1,30 (m, 4H).

Синтез соединения C3. 1-((1-(2-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион)



Стадия 1. **4-(2,5-Диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (C3-1)**

В круглодонную колбу объемом 100 мл, охлажденную до 0°C, помещали хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (648 мг, 2 ммоль) и THF (15 мл) и добавляли твердый *t*-BuOK (900 мг, 8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Порциями добавляли твердый 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 648 мг, 2 ммоль) и продолжали перемешивание при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и затем добавляли в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 35% EtOAc в PE с получением указанного в заголовке соединения **C3-1** в виде твердого вещества (1,3 г).

LC-MS способ G: Rt=1,82 мин.; [M+H]⁺=353.

Стадия 2. **2-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (C3-2)**

В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-(2,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**C3-1**, 1,05 г, 3 ммоль) и ацетон (30 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Добавляли водн. раствор HCl (2 M, 4 мл) и продолжали перемешивание при 60°C в течение 4 ч. Растворители удаляли и неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью от 5% до 95% ACN в водн. NH₄HCO₃ (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения **C3-2** в виде твердого вещества (520 мг).

LC-MS способ B: Rt=1,36 мин.; [M+H]⁺=339.

Стадия 3. **1-((1-(2-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-**

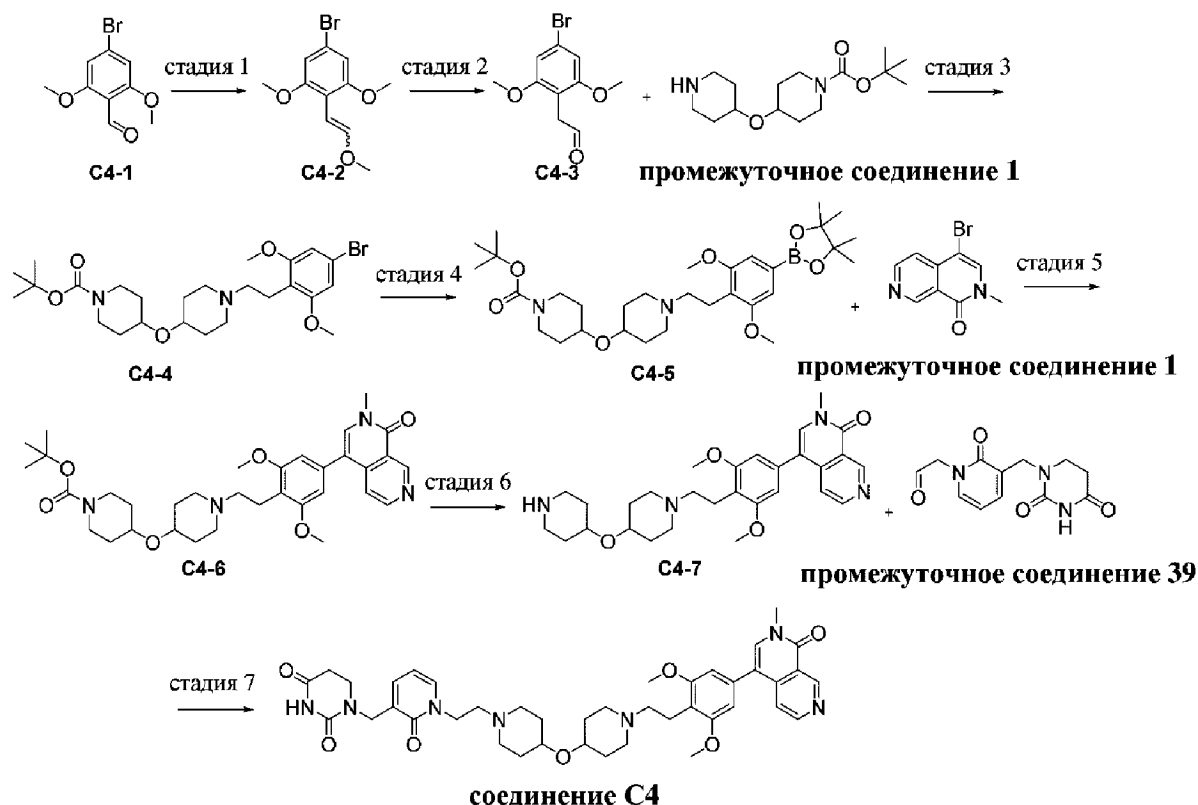
дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение C3)

В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**промежуточное соединение 40**, 43 мг, 0,1 ммоль), 2-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (**C3-2**, 53 мг, 0,15 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (0,15 мл, 0,15 ммоль) и DMSO (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (13 мг, 0,2 ммоль) и MeOH (0,3 мл) и перемешивали RM при 30°C в течение 16 ч. Растворители удаляли и неочищенный остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью от 5% до 80% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения, **соединения C3**, в виде твердого вещества (27 мг).

LC-MS способ C: $R_t=1,67$ мин.; $[M/2+H]^+=377,8$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,63 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (dd, $J=6,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,20 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,99 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,46-3,36 (m, 4H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,92-2,67 (m, 6H), 2,57 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,12 (t, $J=9,4$ Гц, 4H), 1,87-1,71 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 4H).

Синтез соединения C4. (1-((1-(2-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион)



Стадия 1. 5-Бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензол (C4-2)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли хлорид

(метоксиметил)трифенилфосфония (21 г, 61,5 ммоль), *t*-BuOK (9,2 г, 82 ммоль) и THF (100 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 4-бром-2,6-диметоксибензальдегид (**C4-1**, 5 г, 20,5 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 1 ч. и затем при 70°C в течение 16 ч. РМ добавляли в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 100% EtOAc в РЕ с получением указанного в заголовке соединения **C4-2** в виде твердого вещества (3 г).

LC-MS способ Н: Rt=2,11 мин.; [M+H]⁺=273.

Стадия 2. 2-(4-Бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (C4-3)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 5-бром-1,3-диметокси-2-(2-метоксивинил)бензол (**C4-2**, 3 г, 11,03 ммоль), ацетон (40 мл) и водн. раствор H₂SO₄ (2 М, 24 мл) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. РМ добавляли в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное желтое масло (3,3 г), содержащее указанное в заголовке соединения **C4-3**, непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS способ Н: Rt=2,05 мин.; [M+H]⁺=261.

Стадия 3. *трет*-Бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (C4-4)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-(4-бром-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (**C4-3**, 3,3 г, 12,7 ммоль), *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 4,33 г, 15,2 ммоль), раствор ZnCl₂ (1 М) в THF (16,5 мл, 16,5 ммоль) и DMSO (40 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (1,6 г, 25,4 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 16 ч. РМ добавляли в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 5% до 95% ACN в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,3 г).

LC-MS способ А: Rt=1,39 мин.; [M+H]⁺=527.

Стадия 4. *трет*-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (C4-5)

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли *трет*-бутил-4-((1-(4-бром-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**C4-4**, 2,3 г, 4 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (BISPIN) (1,32 г, 5,2 ммоль), K₂CO₃ (1,38 г, 10 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и PdCl₂(dppf) (146 мг, 0,2 ммоль) и

полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч. RM добавляли в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 5% до 95% ACN в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения **C4-5** в виде твердого вещества (1,5 г).

LC-MS способ A: Rt=1,46 мин.; [M+H]⁺ 575.

Стадия 5. *трет*-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (C4-6)

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли *трет*-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**C4-5**, 100 мг, 0,42 ммоль), 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (**промежуточное соединение 5**, 288 мг, 0,5 ммоль), Na₂CO₃ (134 мг, 1,26 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл), воду (1 мл) и PdCl₂(dppf) (30 мг, 0,04 ммоль) и полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 4 ч. Добавляли воду (50 мл), RM экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Biotage Agela C18 (120 г, сферические частицы размером 20-35 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью от 5% до 95% ACN в водн. TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения **C4-6** в виде твердого вещества (120 мг).

LC-MS способ A: Rt=1,25 мин.; [M+H]⁺=607.

Стадия 6. 4-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (C4-7)

В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли *трет*-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (**C4-6**, 120 мг, 0,20 ммоль), раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (2 мл), DCM (4 мл) и MeOH (1 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворители удаляли и полученное твердое вещество (120 мг), содержащее хлористоводородную соль указанного в заголовке соединения **C4-7**, непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS способ H: Rt=0,99 мин.; [M+H]⁺=507.

Стадия 7. 1-((1-(2-(4-((1-(2,6-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение C4)

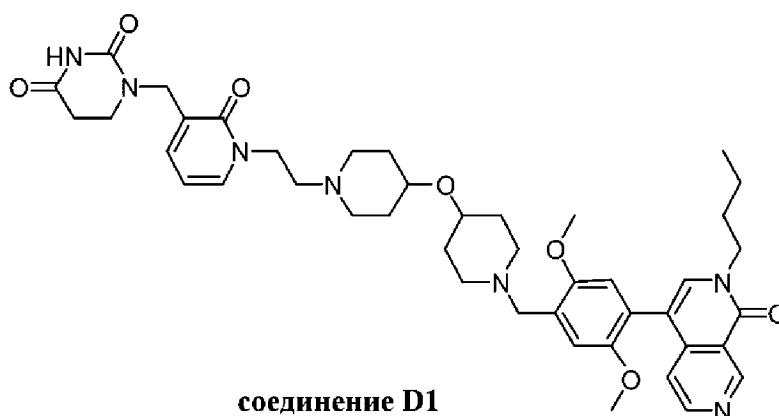
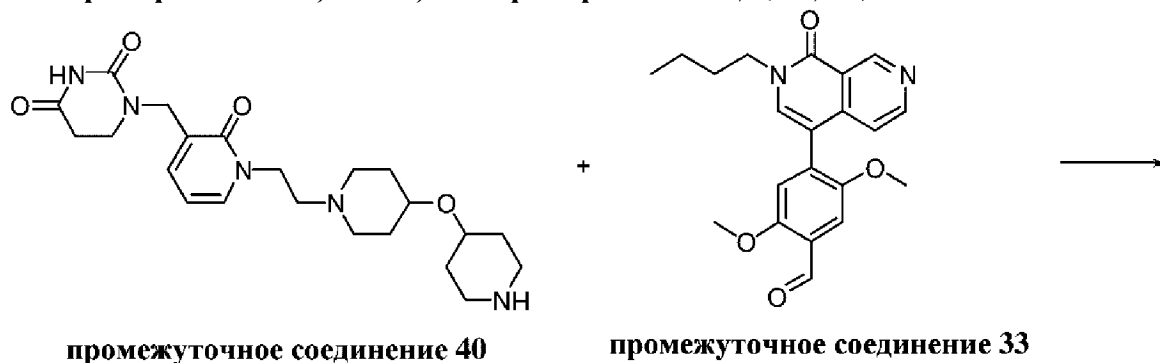
В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли гидрохлорид 4-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**C4-7**, 120 мг, 0,24 ммоль), 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 39**, 76 мг

0,29 ммоль), раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (0,48 мл, 0,48 ммоль) и DMSO (3 мл) и полученную RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (30 мг, 0,48 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Растворители удаляли и неочищенный остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью от 5% до 95% ACN в водн. NH_4HCO_3 (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения, **соединения С4**, в виде твердого вещества (11 мг).

LC-MS способ H: $R_t=1,59$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=754$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63-7,48 (m, 2H), 7,27 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=20,3$ Гц, 2H), 6,20 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,99 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,37 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 6H), 2,65-2,51 (m, 4H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 4H), 1,77 (t, $J=13,2$ Гц, 4H), 1,44-1,32 (m, 4H).

Соединение D1. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



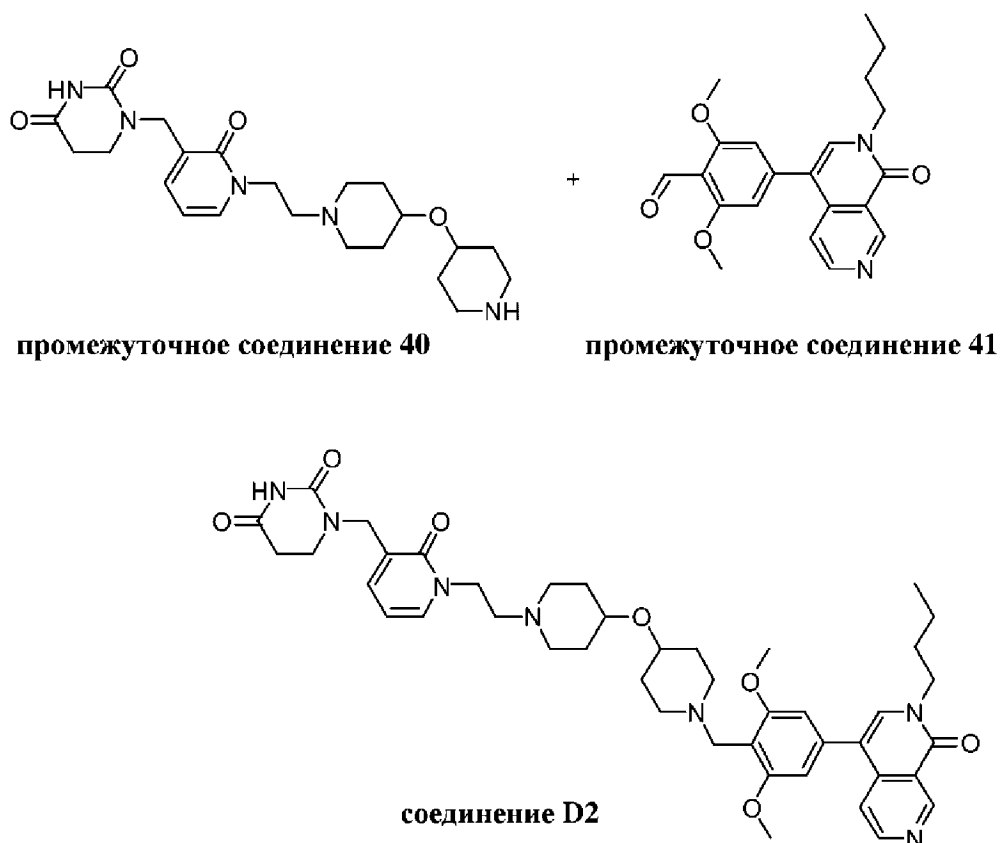
В раствор 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензальдегида (**промежуточного соединения 33**, 100 мг, 0,272 ммоль) и гидрохлорида 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточного**

соединения 40, 127,6 мг, 0,272 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли DIEA (38,80 мг, 0,30 ммоль) и раствор $ZnCl_2$ (1 M) в THF (0,545 мл, 0,545 ммоль) и перемешивали РМ при 25°C в течение 2 ч. Добавляли твердый $NaBH_3CN$ (51,45 мг, 0,818 ммоль) и перемешивали РМ при 25°C в течение 12 ч. Смесь добавляли в MeOH (10 мл) и фильтровали, фильтрат концентрировали и добавляли водн. насыщ. раствор NH_4Cl (20 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Phenomenex Synergi C18 (25×150 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 40%) в водн. растворе $HCOOH$ (0,225%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения D1**, в виде твердого вещества (26,91 мг).

Способ LCMS WX4: $R_t=0,953$ мин.; $[M+H]^+=782,6$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (dd, $J=1,8, 6,8$ Гц, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,21 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,00 (t, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,75 (d, $J=3,6$ Гц, 3H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,35-2,33 (m, 1H), 2,15 (dt, $J=2,4, 6,8$ Гц, 6H), 1,85-1,71 (m, 7H), 1,52-1,34 (m, 7H), 0,93 (t, $J=7,2$ Гц, 4H).

Соединение D2. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение D2)

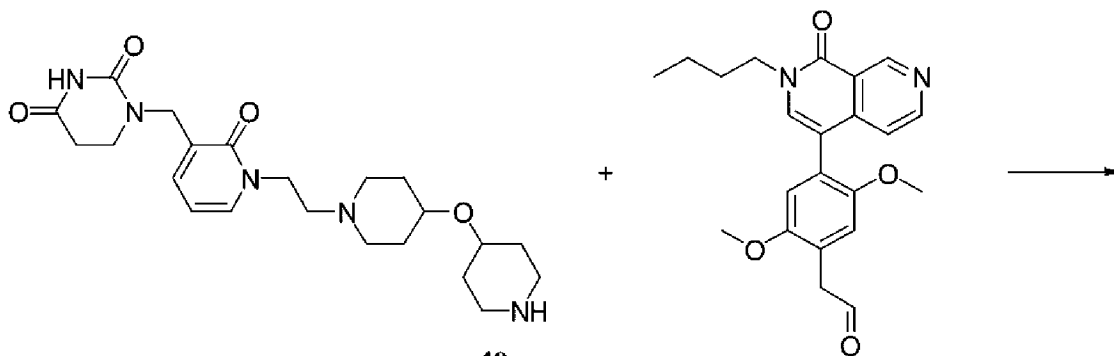
В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегид (**промежуточное соединение 41**, 100 мг, 0,272 ммоль), гидрохлорид 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточное соединение 40**, 127,6 мг, 0,272 ммоль), DMSO (1 мл), DIEA (38,80 мг, 0,053 мл, 0,30 ммоль) и раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (0,54 мл, 0,54 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (51,45 мг, 0,818 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 12 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали путем препаративный HPLC на колонке Phenomenex Gemini-NX C18 (75×30 мм x 3 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 18% до 28%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters XBridge (150×25 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 12% до 42%) в водн. растворе NaHCO_3 (10 mM) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения D2**, в виде твердого вещества (15 мг).

Способ LCMS WX2: $R_t=0,709$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=782,4$.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ [ppm] 9,67-9,59 (m, 1H), 8,63 (d, $J=5,6$ Гц, 1H),

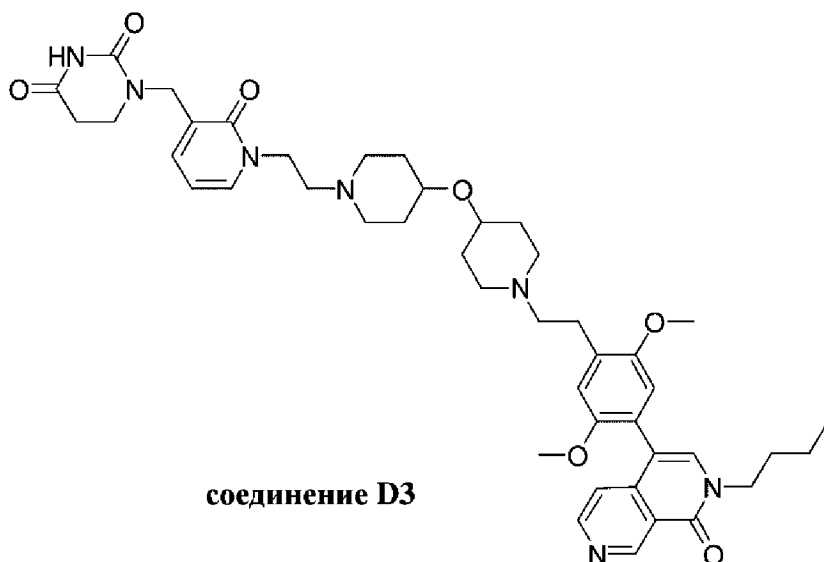
7,43-7,35 (m, 2H), 7,23 (dd, J=2,0, 6,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,08 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 4H), 3,77 (s, 7H), 3,70-3,49 (m, 5H), 3,42-3,27 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 5H), 2,13 (t, J=9,6 Гц, 3H), 1,79-1,70 (m, 6H), 1,42-1,32 (m, 3H), 1,21-1,15 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение D3. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



промежуточное соединение 40

промежуточное соединение 57



соединение D3

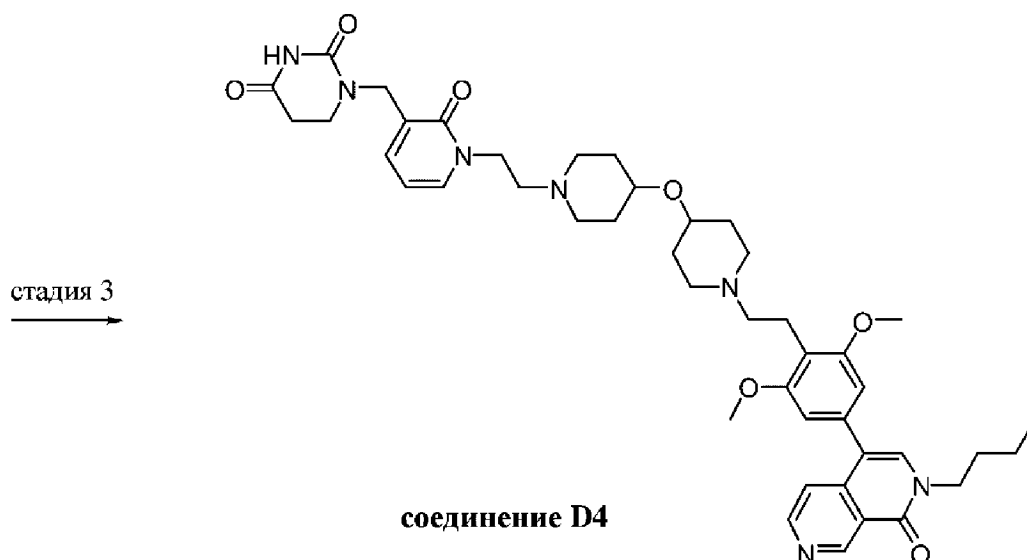
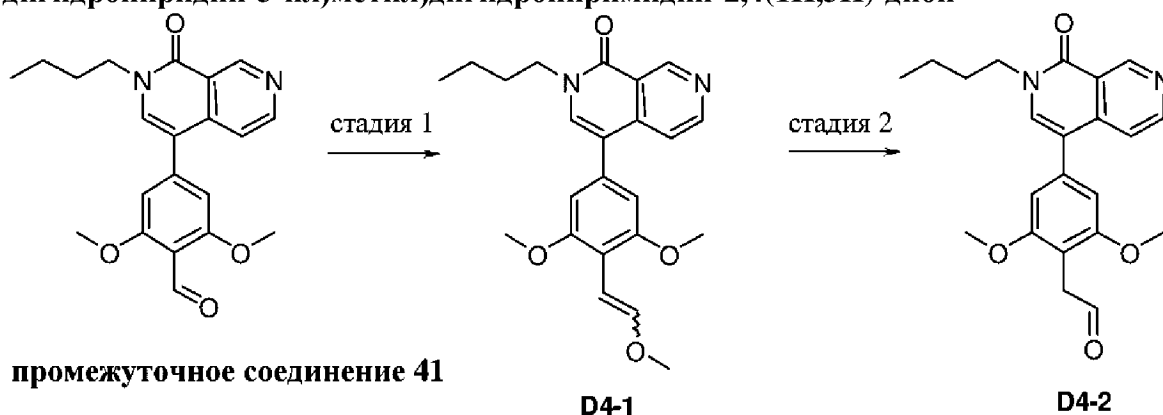
В раствор 2-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксифенил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 57**, 200 мг, 0,526 ммоль) и гидрохлорида 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточного соединения 40**, 246 мг, 0,526 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (74 мг, 0,579 ммоль) и раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (1,1 мл, 1,1 ммоль) и перемешивали РМ при 25°C в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (99 мг, 1,578 ммоль) и перемешивали РМ при 25°C в течение 14 ч. Смесь добавляли в воду (20 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл), объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 50%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-

нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения D3**, в виде твердого вещества (22,01 мг).

Способ LCMS WX4: Rt=0,950 мин.; $[M+H]^+=796,8$.

^1H ЯМР (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,14 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,70 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,20 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (td, $J=6,4$, 18,8 Гц, 4H), 3,81 (s, 6H), 3,41 (t, $J=6,6$ Гц, 3H), 3,29-3,26 (m, 3H), 3,17 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,88-2,65 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,22-2,00 (m, 5H), 1,85-1,66 (m, 6H), 1,52-1,26 (m, 6H), 0,99-0,87 (m, 3H).

Соединение D4. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. **2-Бутил-4-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (D4-1)**

В раствор хлор(метоксиметил)трифенилфосфорана (375 мг, 1,09 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C добавляли раствор t-BuOK (146 мг, 1,31 ммоль) в THF (4 мл). RM перемешивали 0,5 ч. при 0°C и добавляли раствор 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензальдегида (промежуточного соединения 41, 400 мг,

1,09 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C. Охлаждающую баню удаляли и перемешивали RM при 70°C в течение 15,5 ч. Смесь добавляли в воду (20 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле на колонке SepaFlash® Silica Flash (80 г) с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в PE с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **D4-1**, в виде масла (500 мг).

Способ LCMS WX2: Rt=0,916 мин.; [M+H]⁺=395,2.

Стадия 2. **2-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегид (D4-2)**

В раствор 2-бутил-4-(3,5-диметокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**D4-1**, 500 мг, 0,76 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли водн. раствор HCl (2 M, 0,5 мл, 1 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 2 ч. Смесь добавляли в воду (10 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида, **D4-2**, в виде твердой HCl-соли (300 мг), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS WX4: Rt=0,835 мин.; [M+H]⁺=381,2.

Стадия 3. **1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение D4)**

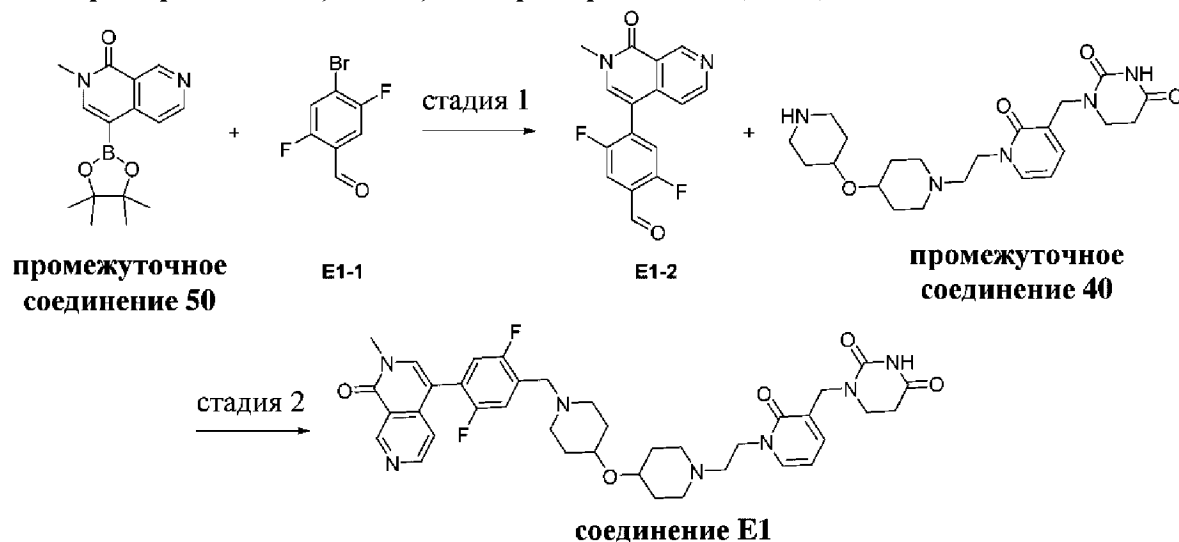
В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли HCl-соль 2-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида (**D4-2**, 150 мг, 0,394 ммоль), гидрохлорид 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточное соединение 40, 170 мг, 0,394 ммоль), DMSO (5 мл), DIEA (56 мг, 0,433 ммоль) и раствор ZnCl₂ (1 M) в THF (0,8 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (74 мг, 1,182 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 14 ч. Смесь добавляли в воду (20 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл), объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 50%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения D4**, в виде твердого вещества (30,04 мг).

Способ LCMS WX2: Rt=0,731 мин.; [M+H]⁺=796,8.

¹H ЯМР (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,14 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,6 Гц,

1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (t, J=6,6 Гц, 2H), 7,27 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,20 (t, J=6,6 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (td, J=6,6, 18,6 Гц, 4H), 3,81 (s, 6H), 3,41 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,29-3,26 (m, 3H), 3,17 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,88-2,65 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,22-2,00 (m, 6H), 1,85-1,66 (m, 6H), 1,52-1,26 (m, 6H), 0,99-0,87 (m, 3H).

Соединение E1. 1-((1-(2-(4-((1-(2,5-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. 2,5-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (E1-2)

В смесь 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 50, 250 мг, 0,577 ммоль), 4-бром-2,5-дифторбензальдегида (E1-1, 153 мг, 0,692 ммоль) и Na₂CO₃ (183 мг, 1,730 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в атмосфере аргона добавляли PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,029 ммоль) и нагревали RM при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через CELITE®. Фильтрат разделяли между EtOAc и водой и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток растирали в МТВЕ. Смесь фильтровали и твердые вещества высушивали с получением указанного в заголовке соединения 2,5-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида, E1-2, в виде твердого вещества (206 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_PL1: Rt=0,74 мин.; [M+H]⁺=301.

Стадия 2. 1-((1-(2-(4-((1-(2,5-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E1)

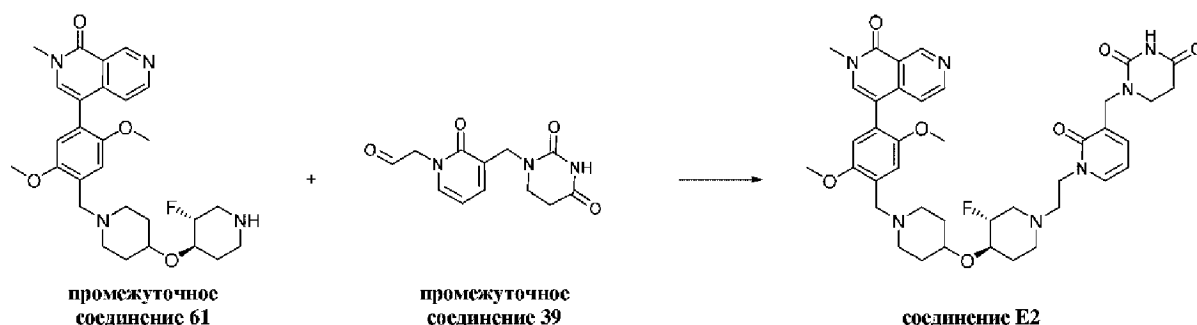
Смесь NaOAc (27 мг, 0,317 ммоль) и TFA-соли 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточного соединения 40, 73 мг, 0,111 ммоль) в DCM (2 мл)

обрабатывали ультразвуком и перемешивали при к. т. в течение 2 мин. Добавляли DMF (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 мин. Добавляли НОАс (0,020 мл, 0,343 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 10 мин. Добавляли 2,5-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**E1-2**, 46 мг, 0,146 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Добавляли твердый NaBH(OAc)₃ (46 мг, 0,217 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение трех дней. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с последующей очисткой с применением SFC на колонке Reprospher PEI (100×50 мм, 100 Å, 3 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 44% до 52%) в сверхкритическом CO₂. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(2,5-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E1**, в виде твердого вещества (4 мг).

Способ LCMS_MLG9: Rt=0,42 мин.; [M+H]⁺=716.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,42 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,27-2,01 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,43 (m, 4H).

Соединение E2. 1-((1-(2-((3R,4R)-4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



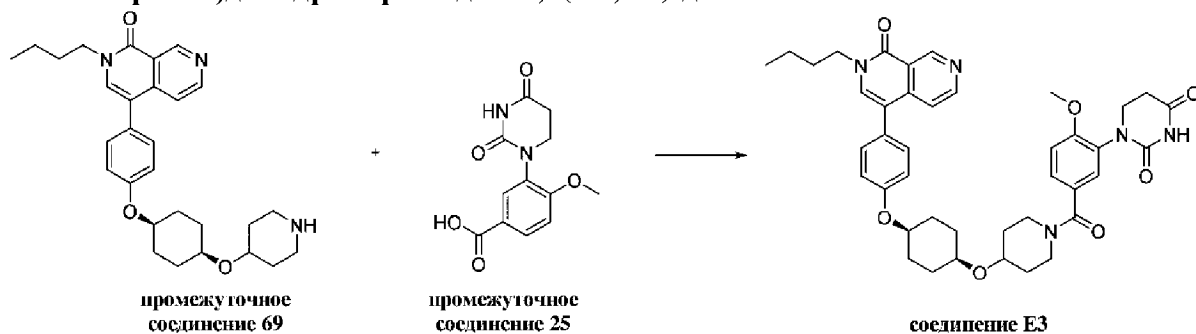
В раствор 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 39**, 100 мг, 0,190 ммоль) в MeOH (2 мл) в атмосфере аргона добавляли TFA-соль 4-(4-((4-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)-2,5-диметоксифенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 61**, 100 мг, 0,135 ммоль), DCM (1,5 мл), TEA (94 мкл, 0,677 ммоль) и раствор ZnCl₂ (0,5 M) в THF (325 мкл, 0,162 ммоль) и перемешивали RM при к.

т. в течение 3 ч. Добавляли раствор NaBH_3CN (1 М) в THF (176 мкл, 0,176 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20,5 ч. Смесь гасили водой, ACN и несколькими каплями TFA, адсорбировали на ISOLUTE® HM-N и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 4,8% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, фильтровали через картриджи PL-HCO₃ MP SPE и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток поглощали в MeOH и очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ X-Bridge™ C18 OBD™ (100×30 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 15% до 85%) в водн. растворе NH_4OH (7,3 мМ) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-((3R,4R)-4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E2**, в виде твердого вещества (16 мг).

Способ LCMS_MLG3: $R_t=0,82$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=758$.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,40 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (dd, $J=6,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, $J=5,6, 0,9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,20 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,36-4,22 (m, 3H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 3H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,41 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 3H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,56 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,23-2,07 (m, 4H), 1,93-1,79 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 1H).

Соединение E3. **1-(5-(4-(((цис)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



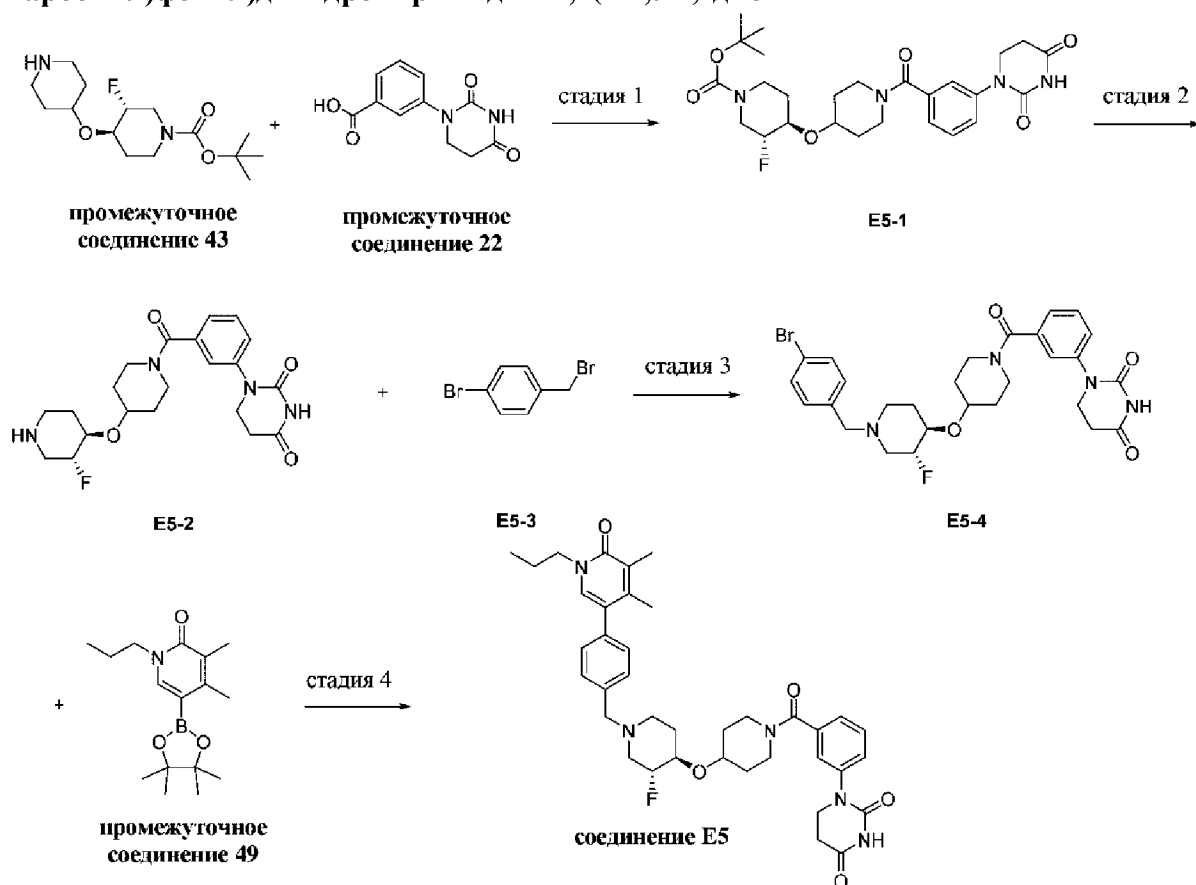
В смесь 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 34 мг, 0,129 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и NATU (54 мг, 0,142 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор 2-бутил-4-(4-(((цис)-4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 69**, 73 мг, 0,118 ммоль) и DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением

указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-(((*цис*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E3**, в виде твердого вещества (22 мг).

Способ LCMS_MLG4: $R_t=4,80$ мин.; $[M+H]^+=722$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 7,16 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,03 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74-3,57 (m, 5H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,75-1,61 (m, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E5. 1-(3-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. *трет*-Бутил-(3R,4R)-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (E5-1)

В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (**промежуточного соединения 22**, 296 мг, 1,264 ммоль) в DCM (8,5 мл) добавляли HATU (521 мг, 1,370 ммоль) и перемешивали RM в атмосфере азота в течение 3 мин. Добавляли соль *трет*-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат-4-метилбензолсульфоната (**промежуточного соединения 43**, 500 мг, 1,054 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0,920 мл, 5,270 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь добавляли в смесь воды (3 мл) и водн. насыщ. раствора NaHCO₃ (3 мл)

и перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Органическую фазу промывали водн. насыщ. раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в гептане с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, **E5-1**, в виде твердого вещества (777 мг).

Способ LCMS-ACQ-QDA#KAB0746 - кислотный: $R_t=0,90$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=519$.

Стадия 2. **1-(3-(4-(((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (E5-2)**

В раствор *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**E5-1**, 777 мг, 1,504 ммоль) в MeOH (1 мл) в атмосфере азота добавляли раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (9,36 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-(3-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **E5-2**, в виде твердой хлористоводородной соли (717 мг), которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS-ACQ-QDA#KAB0746 - кислотный: $R_t=0,43$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=419$.

Стадия 3. **1-(3-(4-(((3R,4R)-1-(4-Бромбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (E5-4)**

В раствор 1-бром-4-(бромметил)бензола (**E5-3**, 123 мг, 0,491 ммоль) в ACN (3,6 мл) добавляли хлористоводородную соль 1-(3-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**E5-2**, 180 мг, 0,396 ммоль) и DIEA (1,04 мл, 5,94 ммоль). РМ перемешивали в атмосфере азота при 52°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием смесью $\text{DCM}/\text{MeOH}/\sim 30\%$ водн. NH_4OH (67:33:0,01) (от 0% до 30%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения 1-(3-(4-(((3R,4R)-1-(4-бромбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **E5-4**, в виде твердого вещества (190 мг).

Способ LCMS-ACQ-QDA#KAB0746 - кислотный: $R_t=0,67$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=587$ и 589.

Стадия 4. **1-(3-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E5)**

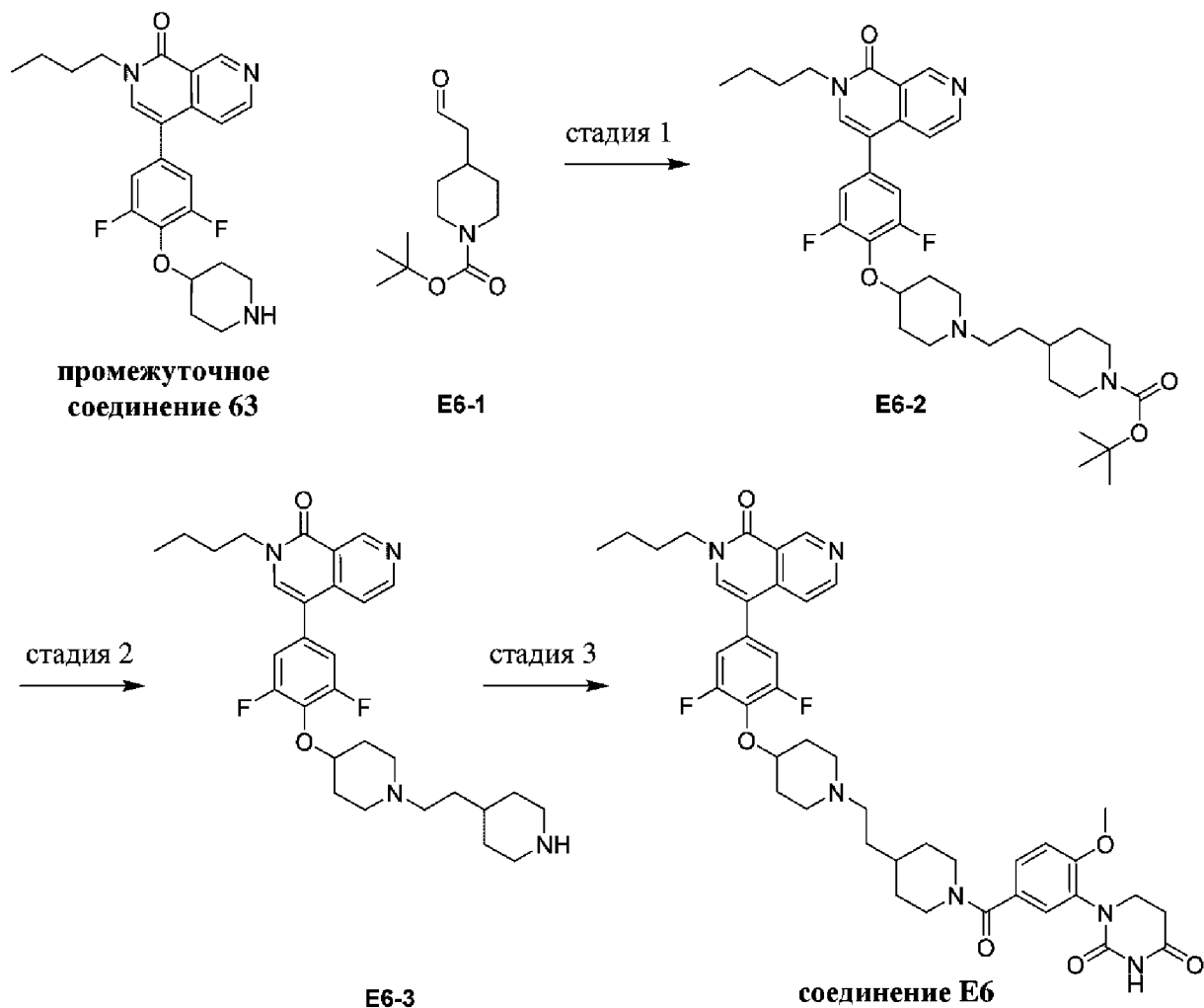
В смесь 3,4-диметил-1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (промежуточного соединения **49**, 35,2 мг, 0,121 ммоль), 1-(3-(4-(((3R,4R)-1-(4-бромбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**E5-4**, 64,6 мг, 0,110 ммоль) и твердого Na_2CO_3 (35 мг, 0,330 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (1,1 мл) и воды (0,275 мл) в атмосфере азота добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (19,8 мг, 0,024 ммоль) и РМ нагревали в

микроволновой печи при 100°C в течение 65 мин. Смесь разбавляли с помощью DCM (2 мл) и воды (2 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge C18 OBD (50×30 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 25% до 50%) в водн. растворе NH₄OH (5 мМ) с получением указанного в заголовке соединения 1-(3-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E5**, в виде твердого вещества (9,8 мг).

Способ LCMS-ACQ-QDA#KAB0746: Rt=0,98 мин.; [M+H]⁺=672.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,41 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 3H), 4,50-4,27 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 4H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,22-1,72 (m, 12H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,56-1,33 (m, 3H), 0,86 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение E6. 1-(5-(4-(2-(4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-(2-(4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-

ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (Е6-2)

В смесь 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2Н)-она (**промежуточного соединения 63**, 85 мг, 0,162 ммоль), TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль) и *трет*-бутил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (Е6-1, 47 мг, 0,207 ммоль) в MeOH (2 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,7 М) в THF (0,300 мл, 0,210 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (18 мг, 0,286 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(2-(4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилата, **Е6-2**, в виде твердого вещества (126 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG9: Rt=0,84 мин.; [M+H]⁺=625.

Стадия 2. 2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-((1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2Н)-он (Е6-3)

В раствор *трет*-бутил-4-(2-(4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (**Е6-2**, 101 мг, 0,161 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,350 мл, 4,54 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-((1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2Н)-она, **Е6-3**, в виде твердой TFA-соли (94 мг).

Способ LCMS_MLG9: Rt=0,56 мин.; [M+H]⁺=525.

Стадия 3. 1-(5-(4-(2-(4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (соединение Е6)

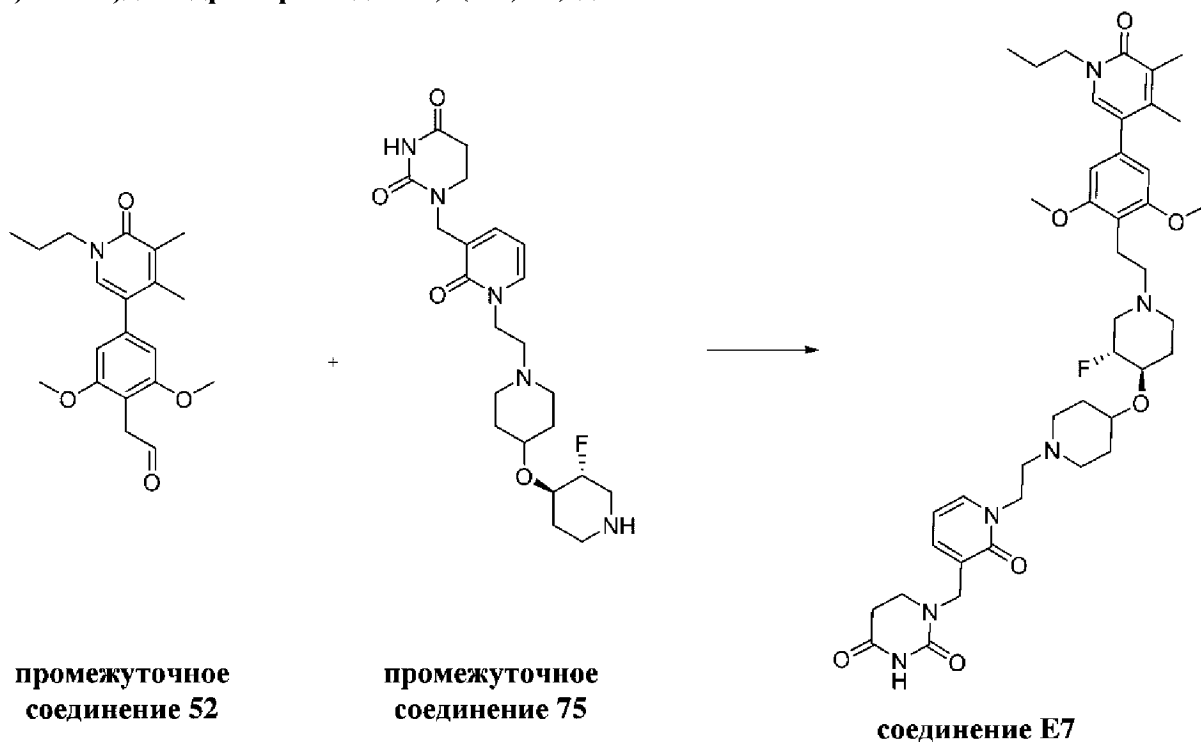
В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 38 мг, 0,144 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,070 мл, 0,401 ммоль) и NATU (59 мг, 0,155 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-((1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2Н)-она (**Е6-3**, 94 мг, 0,119 ммоль) и DIEA (0,070 мл, 0,401 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали, растворяли в DMSO и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-(2-(4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-

дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения Е6**, в виде твердого вещества (46 мг).

Способ LCMS_MLG2: $R_t=0,67$ мин.; $[M+H]^+=772$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,73 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (dd, $J=5,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,60 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,69 (m, 6H), 2,32 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,82-1,51 (m, 7H), 1,40 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение Е7. 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



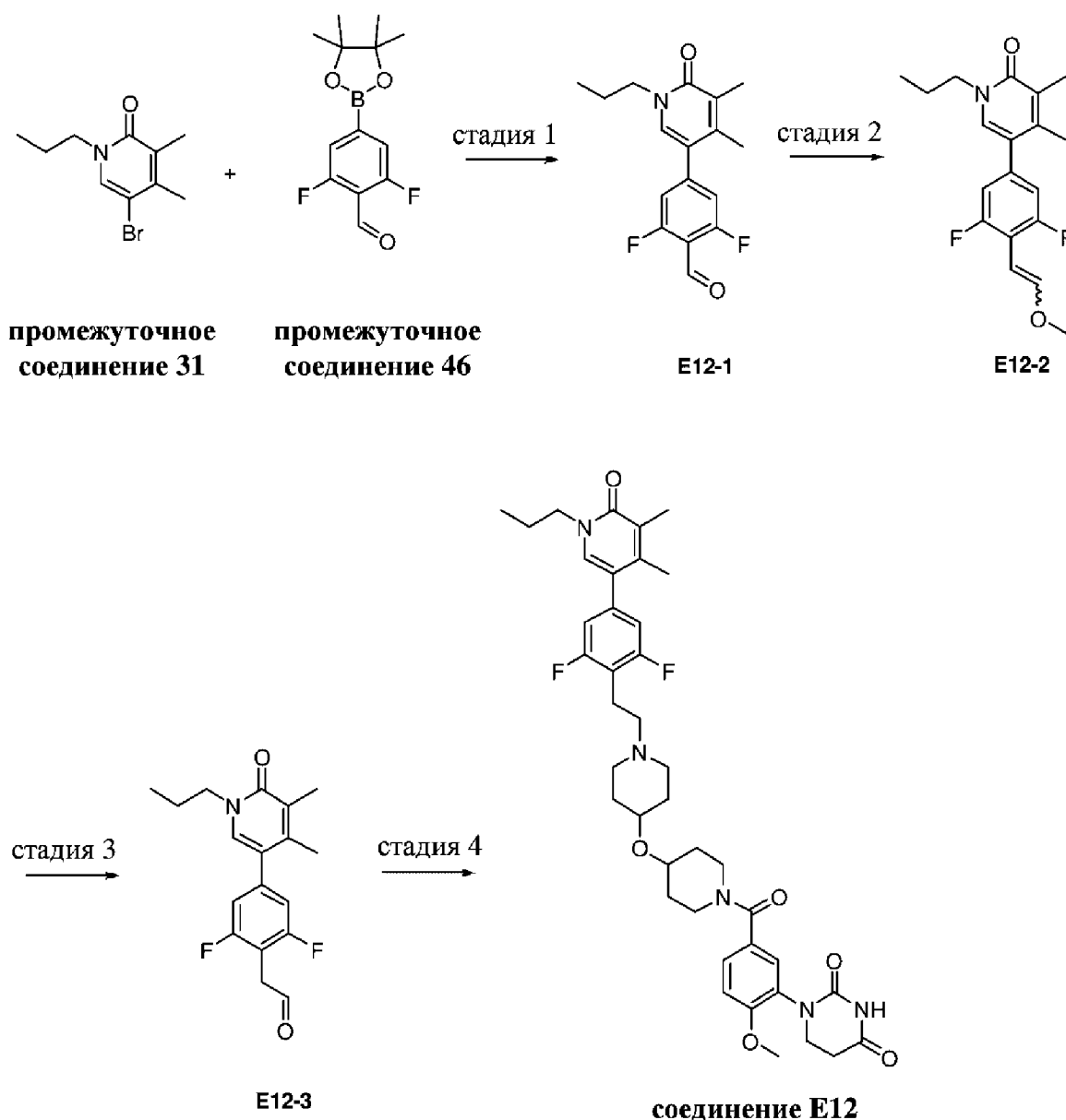
В смесь TFA-соли 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточного соединения 75**, 97 мг, 0,135 ммоль), 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 52**, 50 мг, 0,140 ммоль) и TEA (0,060 мл, 0,430 ммоль) в смеси MeOH (1,5 мл) и DCM (1,5 мл) добавляли раствор $ZnCl_2$ (0,7 M) в THF (0,300 мл, 0,210 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 18 ч. Добавляли твердый $NaBH_3CN$ (17 мг, 0,271 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли,

концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E7**, в виде твердого вещества (50 мг).

Способ LCMS_MLG4: $R_t=2,03$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=777$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,31 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,81 (m, 8H), 3,44 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 2,73 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 5H), 2,46-2,29 (m, 3H), 2,20-2,09 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 6H), 1,93-1,62 (m, 5H), 1,38 (m, 3H), 0,86 (m, 3H).

Соединение E12. **1-(5-(4-((1-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторфенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. 4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторбензальдегид (E12-1)

В раствор 5-бром-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (промежуточного соединения 31, 1 г, 4,18 ммоль), 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (промежуточного соединения 46, 2,2 г, 8,19 ммоль) и K_2CO_3 (1,13 г, 8,19 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) в атмосфере азота добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (305,8 мг, 0,418 ммоль) и перемешивали РМ при 80°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в воду (30 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в РЕ с получением указанного в заголовке соединения 4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторбензальдегида, E12-1, в виде твердого вещества (1,2 г).

Способ LCMS WX2: $R_t=0,88$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=306,1$.

Стадия 2. (E, Z)-5-(3,5-Дифтор-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он (E12-2)

В раствор хлор(метоксиметил)трифенилфосфорана (1,02 г, 2,98 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор t-BuOK (334,45 мг, 2,98 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C и перемешивали RM при 0°C в течение 2 ч. Добавляли раствор 4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторбензальдегида (**E12-1**, 700 мг, 2,29 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивали RM при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Phenomenex Luna C18 (40×150 мм, 15 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 40%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (E, Z)-5-(3,5-дифтор-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она, **E12-2**, в виде твердого вещества (500 мг).

Способ LCMS WX2: Rt=0,96 мин.; [M+H]⁺=334.

Стадия 3. 2-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)ацетальдегид (E12-3)

В раствор (E, Z)-5-(3,5-дифтор-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (**E12-2**, 50 мг, 0,15 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляли водн. раствор HCl (2 M, 1 мл, 2 ммоль) и перемешивали RM при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, добавляли воду (10 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)ацетальдегида, **E12-3**, в виде масла (60 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS WX3: Rt=0,97 мин.; [M+H]⁺=320,3.

Стадия 4. 1-(5-(4-((1-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторфенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E12)

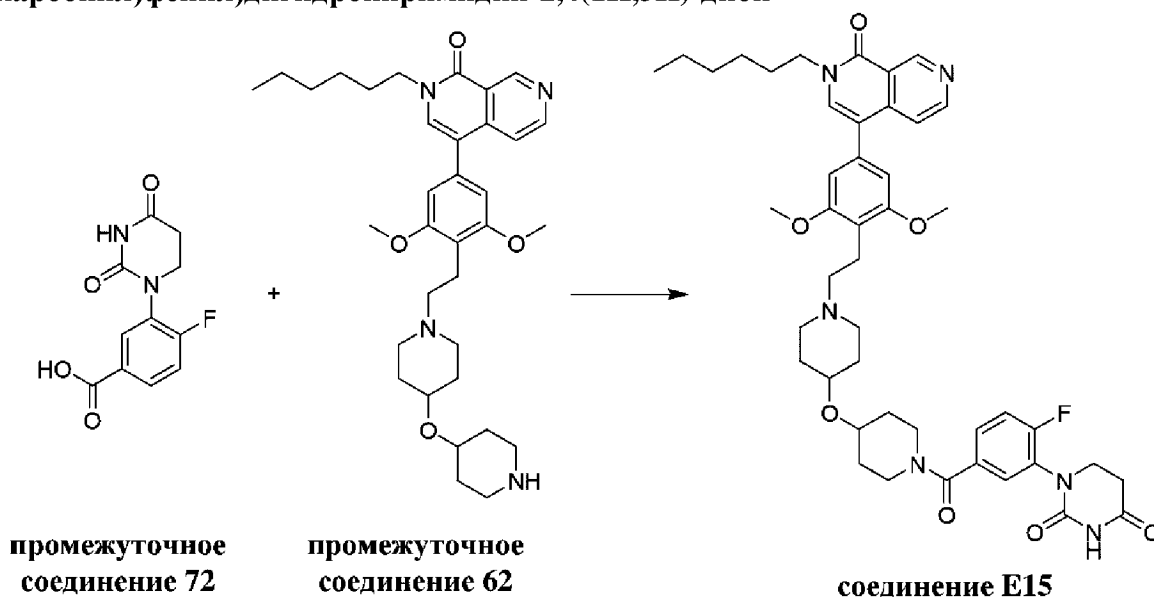
В раствор 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)ацетальдегида (**E12-3**, 60 мг) и 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточного соединения **29**, 80 мг, 0,188 ммоль) в смеси THF (1 мл) и EtOH (1 мл) добавляли DIEA (24,30 мг, 0,188 ммоль) и раствор ZnCl₂ (1 M) в THF (0,37 мл, 0,376 ммоль). RM перемешивали при 25°C в течение 1 ч., добавляли твердый NaBH₃CN (23,61 мг, 0,376 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 15 ч. Смесь добавляли в MeOH (15 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters XBridge (150×25 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 50%) в водн. растворе NH₄OH (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-дифторфенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-

метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E12**, в виде твердого вещества (33,82 мг).

Способ LCMS WX2: Rt=0,798 мин.; $[M+H]^+=734,4$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 5H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 6H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 4H), 0,90-0,84 (m, 3H).

Соединение E15. **1-(2-Фтор-5-(4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



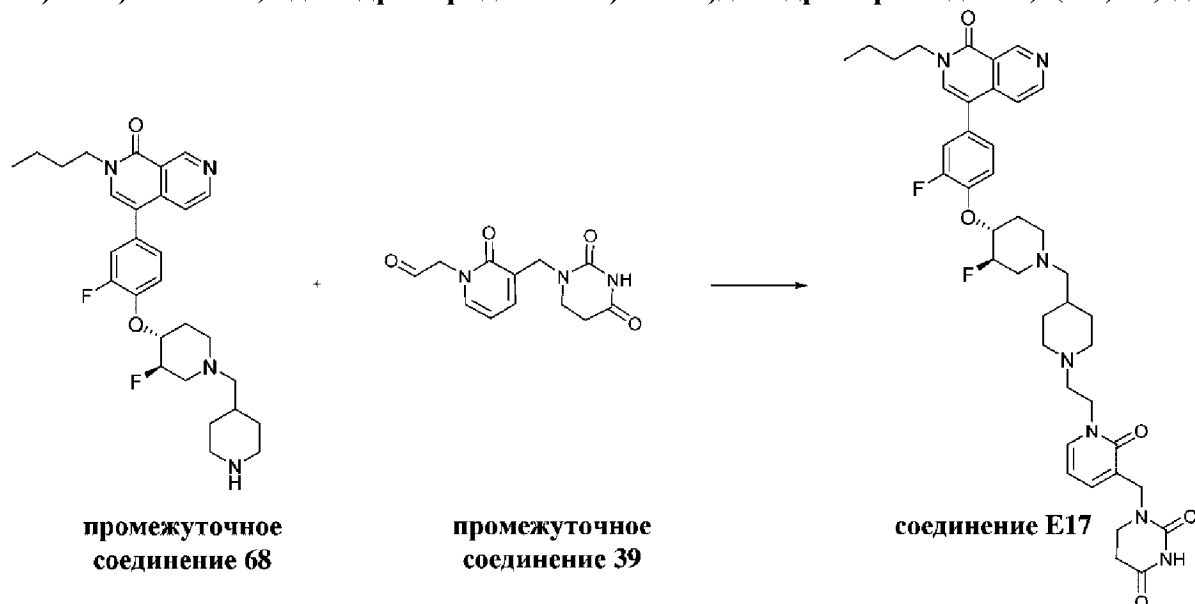
В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фторбензойной кислоты (**промежуточного соединения 72**, 18 мг, 0,071 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и HATU (27 мг, 0,071 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 4-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 62**, 49 мг, 0,060 ммоль) и DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(2-фтор-5-(4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E15**, в виде твердого вещества (40 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,81 мин.; $[M+H]^+=811$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,52 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 4,02 (t, J=7,4 Гц, 2H),

3,80 (s, 6H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,60-3,37 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,83-2,69 (m, 6H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,93-1,65 (m, 6H), 1,53-1,37 (m, 4H), 1,37-1,26 (m, 6H), 0,91-0,79 (m, 3H).

Соединение E17. 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропириимидин-2,4(1H,3H)-дион



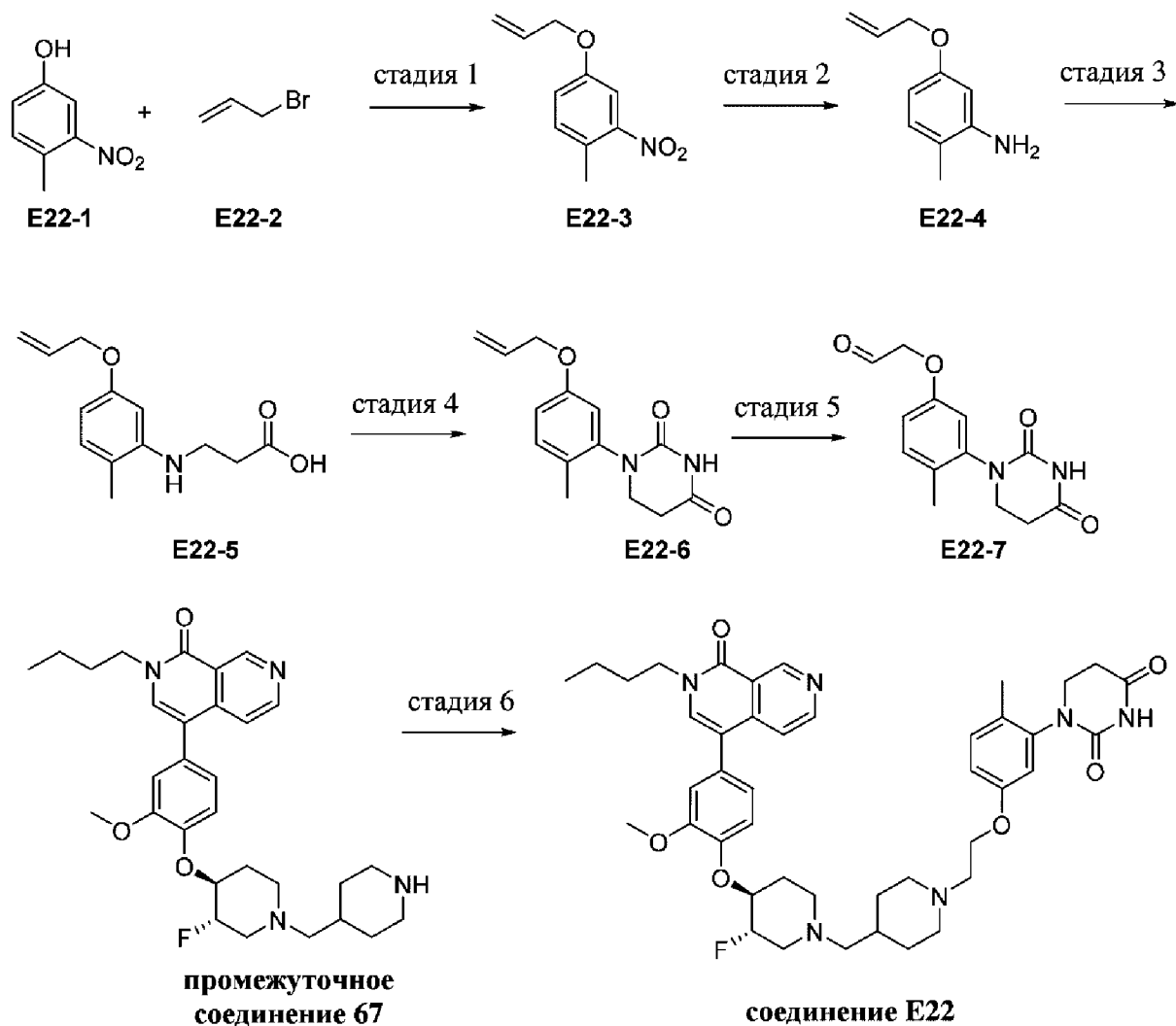
В смесь TFA-соли 2-бутил-4-(3-фтор-4-(((3R,4R)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 68**, 250 мг, 0,196 ммоль), 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропириимидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 39**, 86 мг, 0,294 ммоль) и TEA (0,100 мл, 0,717 ммоль) в смеси MeOH (1,5 мл) и DCM (1,5 мл) добавляли раствор ZnCl_2 (0,7 M) в THF (0,500 мл, 0,350 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 18 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (24 мг, 0,382 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропириимидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E17**, в виде твердого вещества (90 мг).

Способ LCMS_MLG5: $R_t=4,28$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=758$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,27 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,22 (dd,

$J=8,2$, $2,2$ Гц, $1H$), $6,20$ (t, $J=6,8$ Гц, $1H$), $4,68$ (m, $1H$), $4,52$ (m, $1H$), $4,27$ (s, $2H$), $4,01$ (m, $4H$), $3,41$ (t, $J=6,8$ Гц, $2H$), $3,14$ - $3,04$ (m, $1H$), $2,87$ (m, $2H$), $2,73$ (m, $1H$), $2,59$ - $2,52$ (m, $4H$), $2,26$ - $2,17$ (m, $3H$), $2,17$ - $2,10$ (m, $2H$), $1,96$ (m, $2H$), $1,75$ - $1,56$ (m, $5H$), $1,47$ (m, $1H$), $1,33$ (m, $2H$), $1,05$ (m, $2H$), $0,92$ (t, $J=7,4$ Гц, $3H$).

Соединение E22. **1-(5-(2-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. 4-(Аллилокси)-1-метил-2-нитробензол (E22-3)

В смесь 4-метил-3-нитрофенола (**E22-1**, $15,3$ г, 100 ммоль) и K_2CO_3 ($27,8$ г, 200 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли аллилбромид (**E22-2**, $15,5$ г, 130 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-(аллилокси)-1-метил-2-нитробензола, **E22-3**, в виде масла (19 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMSA042: $R_t=1,39$ мин.; MS-сигнал не наблюдали.

Стадия 2. 5-(Аллилокси)-2-метиланилин (E22-4)

В смесь 4-(аллилокси)-1-метил-2-нитробензола (**E22-3**, 19 г, 100 ммоль) и Zn (39 г,

600 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли AcOH (9 г, 75 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток добавляли в смесь EtOAc (500 мл) и воды (200 мл). pH смеси регулировали до pH=9 путем добавления насыщ. водн. раствора K₂CO₃, органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 5-(аллилокси)-2-метиланилина, **E22-4**, в виде твердого вещества (17,4 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS042: Rt=1,13 мин.; [M+H]⁺=164.

Стадия 3. 3-((5-(Аллилокси)-2-метилфенил)амино)пропановая кислота (E22-5)

В раствор 5-(аллилокси)-2-метиланилина (**E22-4**, 17,4 г, 100 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли акриловую кислоту и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения 3-((5-(аллилокси)-2-метилфенил)амино)пропановой кислоты, **E22-5**, в виде масла (26 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS042: Rt=0,78 мин.; [M+H]⁺=236.

Стадия 4. 1-(5-(Аллилокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (E22-6)

В раствор 3-((5-(аллилокси)-2-метилфенил)амино)пропановой кислоты (**E22-5**, 26 г, 100 ммоль) в HOAc (500 мл) добавляли мочевины (48 г, 800 ммоль) и перемешивали RM при 120°C в течение 30 ч. Смесь концентрировали, остаток добавляли в воду (500 мл) и pH смеси регулировали до pH=7 путем добавления твердого NaHCO₃. Твердые вещества фильтровали и промывали водой и MTBE с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(аллилокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **E22-6**, в виде твердого вещества (16 г).

Способ LCMS042: Rt=1,05 мин.; [M+H]⁺=261.

Стадия 5. 2-(3-(2,4-Диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)ацетальдегид (E22-7)

В раствор 1-(5-(аллилокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**E22-6**, 8 г, 30 ммоль) в DCM (200 мл) при -78°C добавляли озоновый газ в течение 20 мин. Смесь продували азотом при -78°C в течение 30 мин., добавляли Me₂S (15 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием смесью (1:3) THF и DCM с получением указанного в заголовке соединения 2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)ацетальдегида, **E22-7**, в виде твердого вещества (6,1 г).

Способ LCMS042: Rt=0,65 мин.; [M+H]⁺=263.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,34 -10,30 (m, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 7,18-7,16 (m, 1 H) 6,97-6,75 (m, 2 H) 4,84-4,64 (m, 2 H) 3,77-3,75 (m, 1 H) 2,74-2,64 (m, 2 H) 2,10 (s, 3 H).

Стадия 6. 1-(5-(2-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-2-

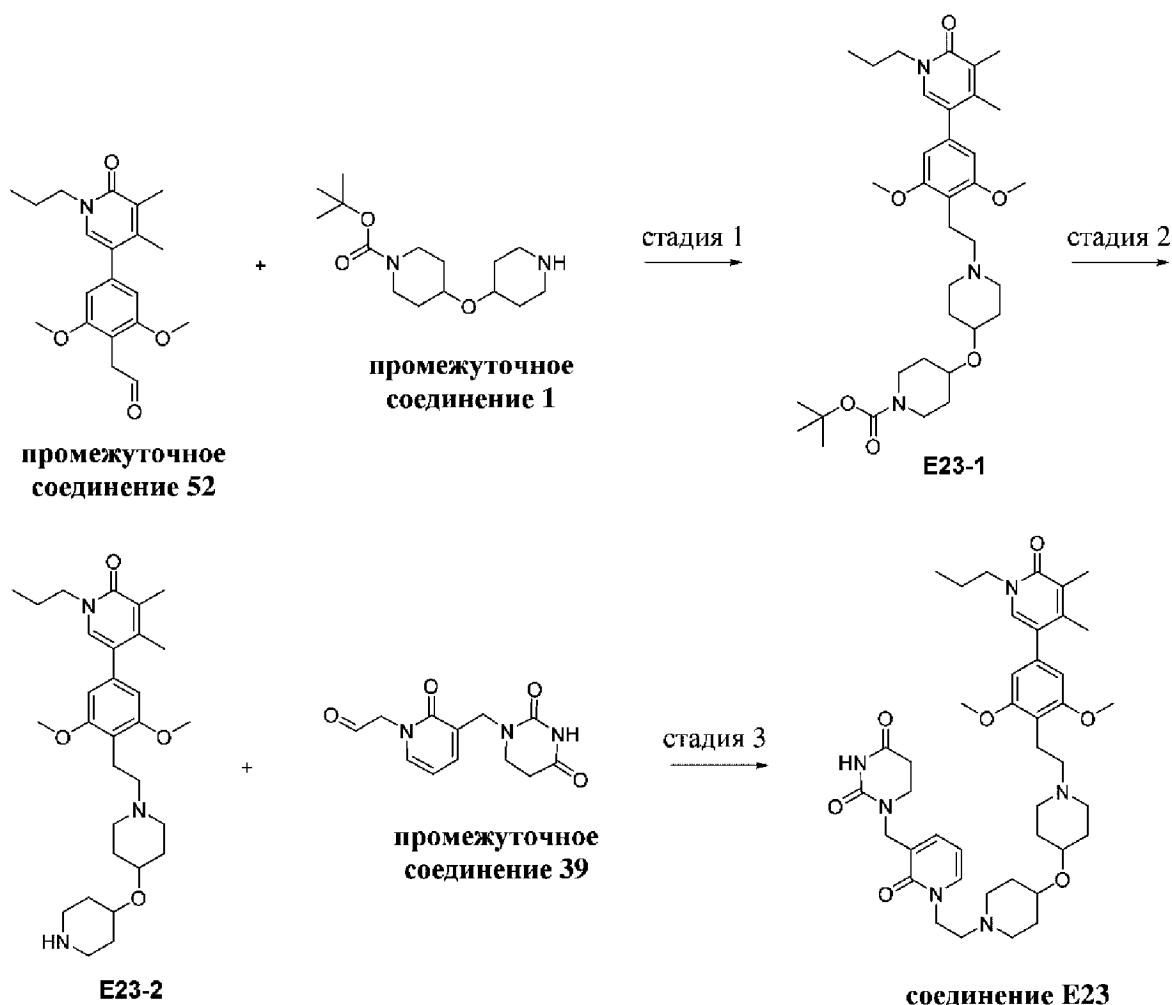
метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E22)

В раствор TFA-соли 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 67**, 70 мг, 0,087 ммоль) в MeOH (1 мл) в атмосфере аргона добавляли TEA (60 мкл, 0,443 ммоль), раствор 2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)ацетальдегида (**E22-7**, 34,2 мг, 0,104 ммоль) в MeOH (0,7 мл) и раствор $ZnCl_2$ (0,5 M) в THF (0,191 мл, 0,095 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Добавляли по каплям раствор $NaBH_3CN$ (1 M) в THF (139 мкл, 0,139 ммоль) с последующим добавлением DCM (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 15,5 ч. Смесь гасили смесью воды, ACN и нескольких капель TFA, концентрировали, адсорбировали на ISOLUTE® HM-N и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 4,8% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с последующей второй очисткой посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 4,8% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением двух партий, содержащих указанное в заголовке соединение. Вторую партию очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%). Полученный материал объединяли с первой партией, растворяли в MeOH и очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ X-Bridge™ C18 OBD™ (100×30 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 30% до 100%) в водн. растворе NH_4OH (7,3 mM) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(2-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E22**, в виде твердого вещества (15 мг).

Способ LCMS_MLG3: $R_t=1,10$ мин.; $[M+H]^+=769$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,31 (s, 1H), 9,43 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=5,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,2, 2,1$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=8,3, 2,7$ Гц, 1H), 4,76-4,53 (m, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,77-2,64 (m, 5H), 2,24-2,17 (m, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E23. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. ***трет*-Бутил-4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (E23-1)**

В смесь 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 52**, 150 мг, 0,393 ммоль), ТЕА (0,150 мл, 1,076 ммоль) и *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточного соединения 1**, 200 мг, 0,703 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор ZnCl₂ (0,7 M) в THF (1,0 мл, 0,700 ммоль) и перемешивали RM в атмосфере аргона при к. т. в течение 24 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (49 мг, 0,780 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, **E23-1**, в виде твердого вещества (481 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_IJ1: Rt=1,07; [M+H]⁺=612.

Стадия 2. **5-(3,5-Диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он (E23-2)**

В раствор *трет*-бутил-4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-

3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**E23-1**, 481 мг, 0,393 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,00 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 5-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиперидин-2(1H)-она, **E23-2**, в виде TFA-соли (199 мг).

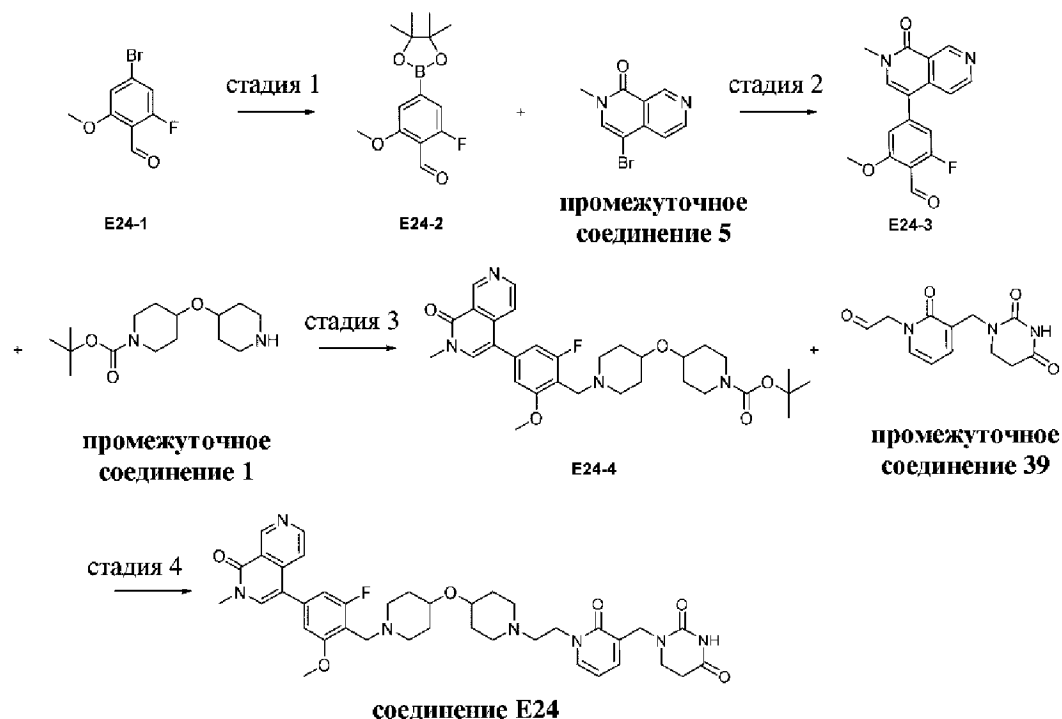
Способ LCMS_MLG3: Rt=1,10 мин.; [M+H]⁺=512.

Стадия 3. **1-((1-(2-(4-((1-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E23)**

Смесь NaOAc (25 мг, 0,305 ммоль), HOAc (18 мкл, 0,314 мкмоль) и TFA-соли 5-(3,5-диметокси-4-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиперидин-2(1H)-она (**E23-2**, 199 мг, 0,105 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиперидин-1(2H)-ил)ацетальдегид (**промежуточное соединение 39**, 40 мг, 0,137 ммоль) с последующим добавлением DMF (1 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Добавляли твердый NaBH(OAc)₃ (44 мг, 0,208 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке X-Bridge® C18 (250×50 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 40%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, фильтровали через картридж PL-HCO₃ MP SPE и объединенные фильтраты подвергали сублимационному высушиванию с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E23**, в виде твердого вещества (8,7 мг).

Способ LCMS_MLG4: Rt=2,06 мин.; [M+H]⁺=759.

Соединение E24. **1-((1-(2-(4-((1-(2-Фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. 2-Фтор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (E24-2)

В смесь 4-бром-2-фтор-6-метоксибензальдегида (**E24-1**, 1,037 г, 4,45 ммоль), BISPIN (1,400 г, 5,51 ммоль) и KOAc (1,310 г, 13,35 ммоль) в 1,4-диоксане (22 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (326 мг, 0,445 ммоль) и перемешивали РМ при 105°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через CELITE®. Фильтрат концентрировали, остаток адсорбировали на силикагеле и очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения 2-фтор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида, **E24-2**, в виде масла (1,230 г).

Способ LCMS_JL5: $R_t=1,12$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=281$.

Стадия 2. 2-Фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (E24-3)

В смесь 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения **5**, 1,11 г, 1,393 ммоль), 2-фтор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (**E24-2**, 0,7 г, 2,499 ммоль) и Na_2CO_3 (0,6 г, 5,660 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (14 мл) и воды (3,5 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 г, 0,122 ммоль) и перемешивали РМ при 105°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через CELITE®. Твердые вещества промывали с помощью EtOAc, объединенные фильтраты концентрировали, остаток адсорбировали на силикагеле и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 4,8% до 100%) в водн. растворе HCOOH (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения

2-фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида, **E24-3**, в виде твердого вещества (152 мг).

Способ LCMS_JL5: Rt=0,53 мин.; $[M+H]^+=313$.

Стадия 3. **трет-Бутил-4-((1-(2-фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (E24-4)**

В раствор 2-фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида (**E24-3**, 152 мг, 0,487 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли трет-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (**промежуточное соединение 1**, 208 мг, 0,730 ммоль), NaOAc (43,9 мг, 0,535 ммоль) и HOAc (28 мкл, 0,487 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 5 мин. Добавляли твердый $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (206 мг, 0,973 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь добавляли в насыщ. водн. раствор NaHCO_3 , разбавляли с помощью DCM и воды, водную фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток адсорбировали на силикагеле и очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 20%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил-4-((1-(2-фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, **E24-4**, в виде твердого вещества (143 мг).

Способ LCMS_MLG-new-2 Rt=0,81 мин.; $[M+H]^+=581$.

Стадия 4. **1-((1-(2-(4-((1-(2-Фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E24)**

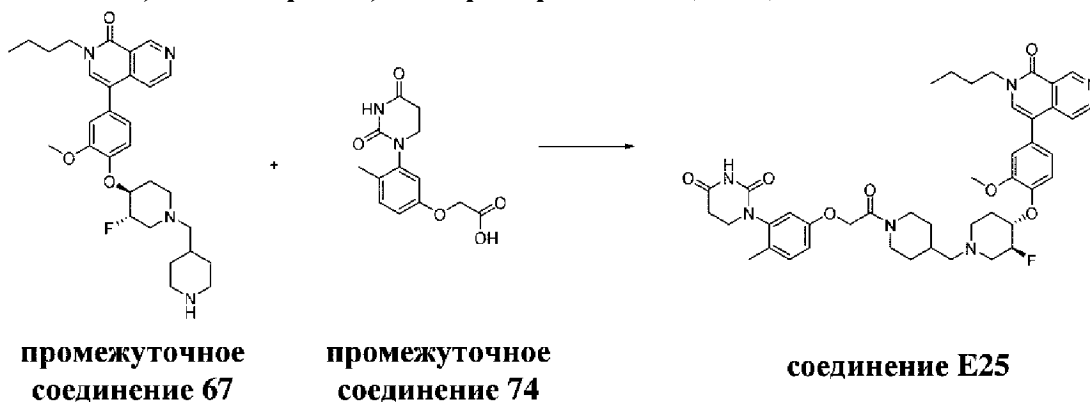
В раствор трет-бутил-4-((1-(2-фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**E24-4**, 143 мг, 0,246 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 10 мин. Смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM (2 мл) в атмосфере аргона при к. т. Добавляли TEA (220 мкл, 1,587 ммоль) с последующим добавлением DMF (1 мл), 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 39**, 86 мг, 0,327 ммоль) и DCM (2 мл). Добавляли твердый NaBH_3CN (104 мг, 0,492 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 21 ч. Смесь гасили смесью воды, ACN и нескольких капель TFA, адсорбировали на ISOLUTE® HM-N и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и фильтровали через картридж PL- HCO_3 MP SPE и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством

SFC на колонке Princeton PPU (250 × 30 мм, 100 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 22% до 32%) в сверхкритическом CO₂ с последующей очисткой путем препаративной HPLC на колонке WatersTM X-BridgeTM C18 (100×30 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 30%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, фильтровали через картридж PL-HCO₃ MP SPE и объединенные фильтраты подвергали сублимационному высушиванию с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(2-фтор-6-метокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E24**, в виде твердого вещества (12 мг).

Способ LCMS_MLG3: Rt=0,88 мин.; [M+H]⁺=728.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ [ppm] 10,14 (s, 1H), 9,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,73 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,26 (dd, J=6,8, 1,9 Гц, 1H), 7,01-6,87 (m, 2H), 6,19 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,98 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 4H), 2,58-2,52 (m, 4H), 2,22-2,03 (m, 4H), 1,80-1,67 (m, 4H), 1,43-1,27 (m, 4H).

Соединение E25. **1-(5-(2-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



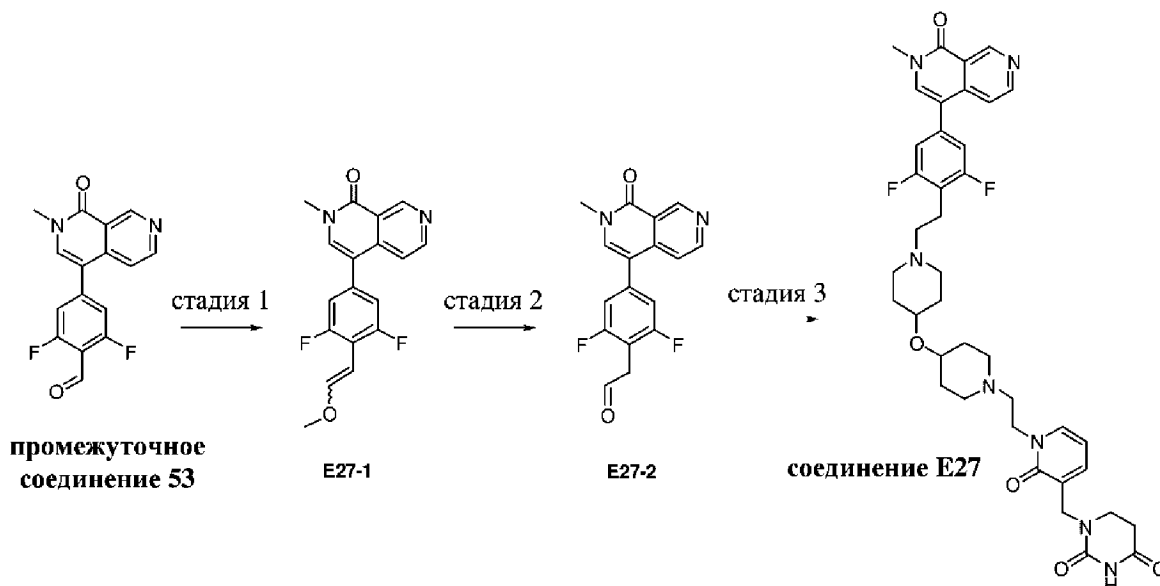
В раствор 2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)уксусной кислоты (**промежуточного соединения 74**, 26 мг, 0,09 ммоль) и DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (39 мг, 0,103 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли TFA-соль 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 67**, 60 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 24 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с

элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(2-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокс)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E25**, в виде твердого вещества (26 мг).

Способ LCMS_II1: $R_t=0,72$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=783$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,2$, 2,1 Гц, 1H), 6,89 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=8,5$, 2,7 Гц, 1H), 4,82-4,59 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,03 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,82 (m, 5H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,83-1,57 (m, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E27. 1-((1-(2-(4-((1-(2,6-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. (E, Z)-4-(3,5-Дифтор-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E27-1)

В раствор хлор(метоксиметил)трифенилфосфорана (1,34 г, 3,90 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли раствор t-BuOK (437,25 мг, 3,90 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивали RM при 0°C в течение 2 ч. Добавляли раствор 2,6-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида (**промежуточного соединения 53**, 900 мг) в THF (10 мл) и RM нагревали при 70°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали, остаток растирали в ACN (40 мл) и смесь фильтровали. Твердые вещества очищали путем препаративной HPLC на колонке Phenomenex Luna C18 (150×40 мм, 15 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 50%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением смеси указанного в заголовке соединения (E, Z)-4-(3,5-дифтор-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E27-1**, в виде масла (200 мг).

Способ LCMS WX3: Rt=0,94 мин.; [M+H]⁺=329,3.

Стадия 2. **2-(2,6-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегид (E27-2)**

В раствор (E, Z)-4-(3,5-дифтор-4-(2-метоксивинил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E27-1**, 200 мг, 0,609 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли водн. раствор HCl (2 M, 10 мл, 20 ммоль) и перемешивали RM при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, добавляли воду (15 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (5×20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **2-(2,6-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегида, E27-2**, в виде масла (200 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS WX3: Rt=0,84 мин.; [M+Na]⁺=333,3.

Стадия 3. **1-((1-(2-(4-((1-(2,6-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E27)**

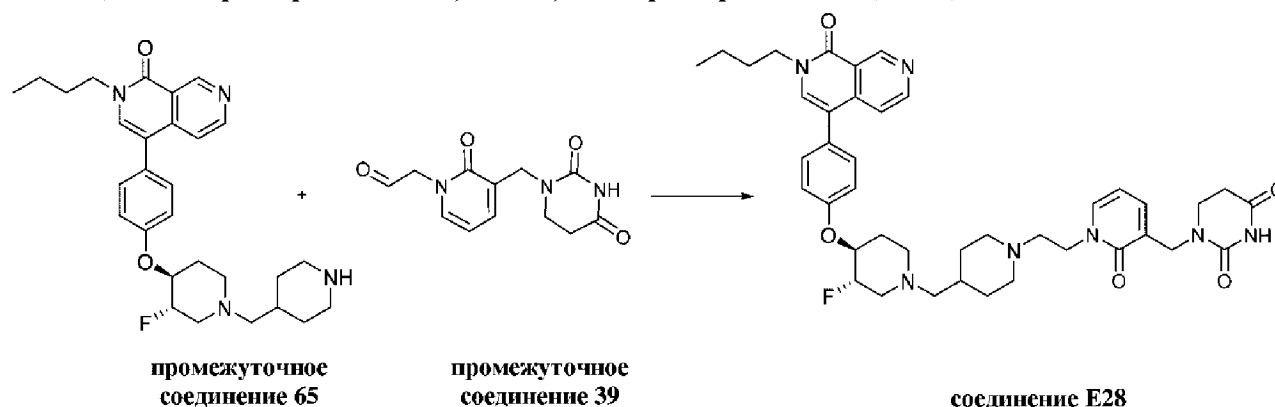
В раствор **2-(2,6-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил)ацетальдегида (E27-2, 200 мг)** и **1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (промежуточного соединения 40, 274,61 мг, 0,636 ммоль)** в смеси THF (2 мл) и EtOH (2 мл) добавляли DIEA (82,19 мг, 0,636 ммоль) и раствор ZnCl₂ (2 M) в THF (0,64 мл, 1,27 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 1 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (79,98 мг, 1,27 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали, остаток разбавляли с помощью MeOH (15 мл), смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке Phenomenex Luna C18 (150×25 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 50%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали, pH водн. фазы регулировали до pH=9 путем добавления водн. насыщ. раствора NaHCO₃ и водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **1-((1-(2-(4-((1-(2,6-дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, соединения E27**, в виде твердого вещества (24,83 мг).

Способ LCMS WX3: Rt=0,87 мин.; [M+H]⁺=730,7.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (dd, J=1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,20 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,99 (br t, J=6,4 Гц, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 4H), 2,87-2,81 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 4H), 2,60-2,56 (m, 2H),

2,18-2,09 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 4H).

Соединение E28. **1-((1-(2-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**

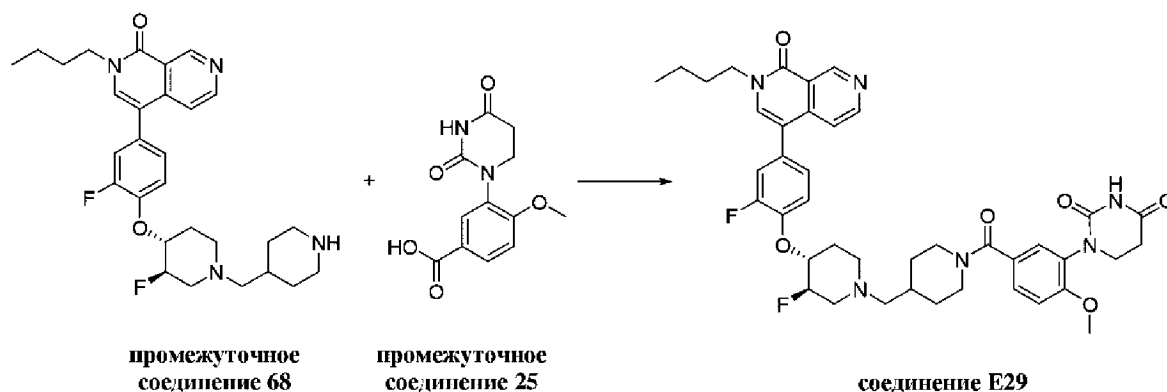


В смесь TFA-соли 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 65**, 93 мг, 0,126 ммоль), 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 39**, 48 мг, 0,182 ммоль) и TEA (0,070 мл, 0,502 ммоль) в смеси MeOH (1 мл) и DCM (1 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (0,350 мл, 0,175 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 18 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (15 мг, 0,239 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 24 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E28**, в виде твердого вещества (44 мг).

Способ LCMS_MLG3: $R_t=0,98$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=740$.

^1H ЯМР (600 МГц, хлороформ- d_3) δ 9,69 (s, 1H), 8,68 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,19 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,69 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,38-2,03 (m, 8H), 1,80 (m, 5H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 0,98 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E29. **1-(5-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**

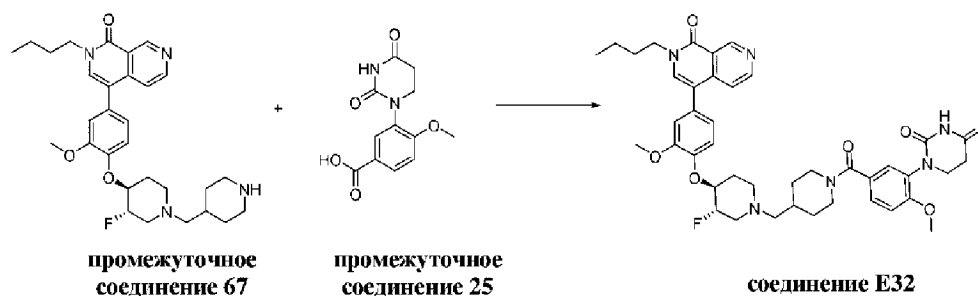


В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 39 мг, 0,148 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и HATU (60 мг, 0,158 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3-фтор-4-(((3R,4R)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 68**, 158 мг, 0,124 ммоль) и DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E29**, в виде твердого вещества (78 мг).

Способ LCMS_MLG9: $R_t=0,63$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=757$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,03 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,60 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,24-3,04 (m, 2H), 3,03-2,52 (m, 6H), 2,37-2,10 (m, 4H), 1,92-1,53 (m, 6H), 1,33 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Соединение E32. 1-(5-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

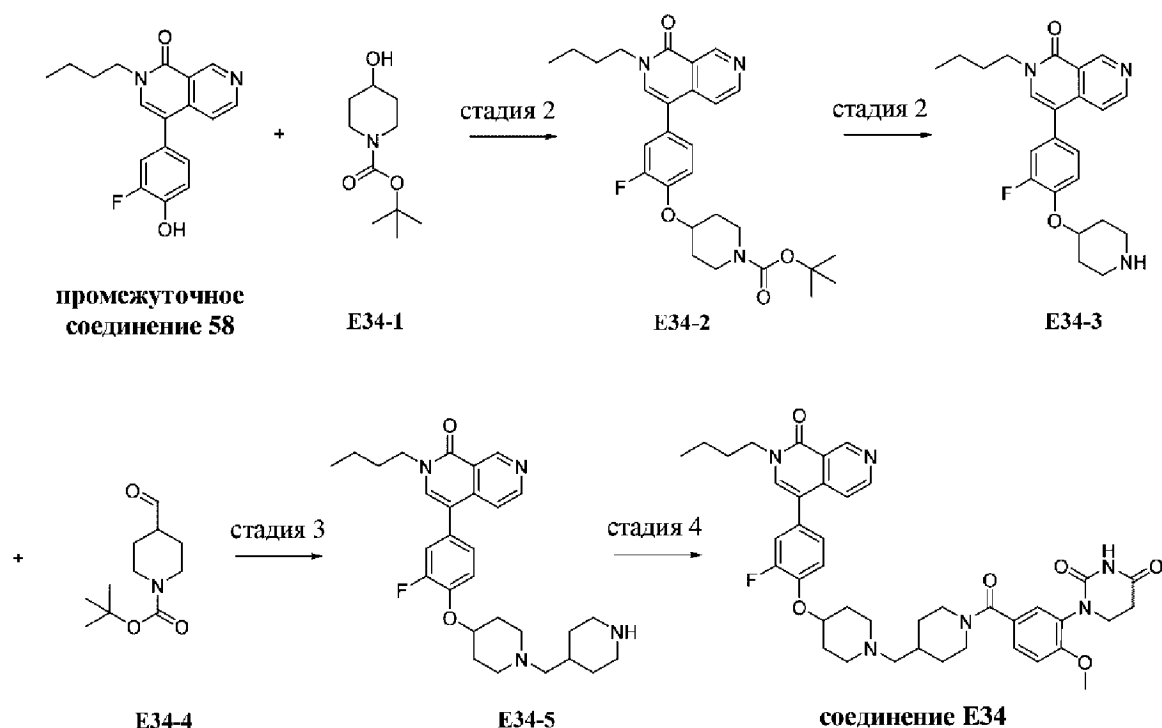


В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 34 мг, 0,13 ммоль) и DIEA (0,050 мл, 0,29 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли HATU (50 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(4-(((3S,4S)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 67**, 80,8 мг, 0,11 ммоль) и DIEA (0,050 мл, 0,29 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали путем SFC на колонке Waters Viridis 2-EP (250×30 мм, 130 Å, 5 мкм) с элюированием с помощью MeOH (от 16% до 24%) в сверхкритическом CO_2 с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-метоксифенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E32**, в виде твердого вещества (35 мг).

Способ LCMS_MLG1: $R_t=0,75$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=769$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=17,4, 8,4$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,2, 2,1$ Гц, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,04 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,01-2,65 (m, 5H), 2,29-2,05 (m, 5H), 1,90-1,52 (m, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,16-1,01 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E34. 1-(5-(4-(((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (E34-2)

В раствор 2-бутил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения 58, 150 мг, 0,480 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (E34-1, 108 мг, 0,526 ммоль) и PPh_3 (139 мг, 0,530 ммоль) в THF (4 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли DIAD (0,110 мл, 0,566 ммоль) при к. т. и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в толуоле (4 мл). Добавляли *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (E34-1, 108 мг, 0,528 ммоль) и PPh_3 (139 мг, 0,530 ммоль) в атмосфере аргона с последующим добавлением DEAD (0,090 мл, 0,568 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь добавляли в смесь EtOAc и водн. насыщ. раствора NaHCO_3 , органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 100%) в СНХ с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата, E34-2, в виде твердого вещества (659 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=1,32$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=496$.

Стадия 2. 2-Бутил-4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E34-3)

В раствор *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (E34-2, 639 мг, 0,093 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,200 мл, 2,60 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до

100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E34-3**, в виде TFA-соли (28 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,61 мин.; $[M+H]^+=396$.

Стадия 3. **2-Бутил-4-(3-фтор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E34-5)**

В смесь TFA-соли 2-бутил-4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E34-3**, 28 мг, 0,071 ммоль), TEA (0,030 мл, 0,212 ммоль) и *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (**E34-4**, 20 мг, 0,094 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли раствор $ZnCl_2$ (0,5 M) в THF (0,170 мл, 0,085 ммоль) и перемешивали RM в атмосфере аргона при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый $NaBH_3CN$ (8 мг, 0,127 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали, добавляли смесь DCM (1 мл) и TFA (0,150 мл, 1,95 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-фтор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E34-5**, в виде TFA-соли (20 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,47 мин.; $[M+H]^+=493$.

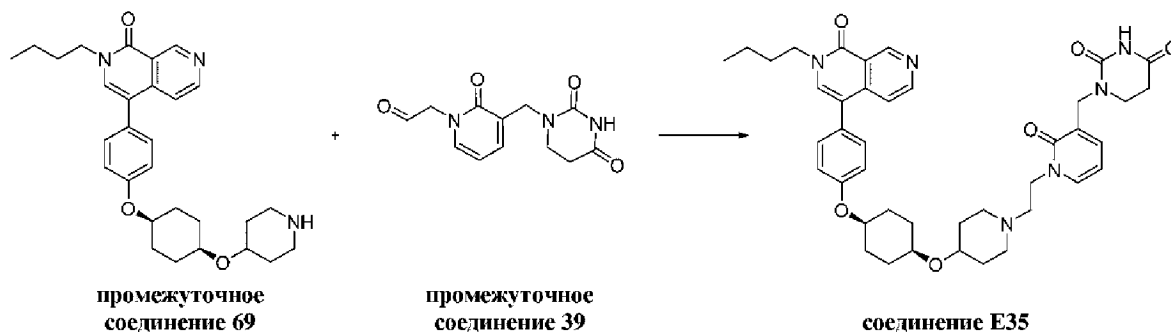
Стадия 5. **1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E34)**

В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 8 мг, 0,030 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,010 мл, 0,057 ммоль) и HATU (12 мг, 0,032 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3-фтор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E34-5**, 20 мг, 0,028 ммоль) и DIEA (0,020 мл, 0,115 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E34**, в виде твердого вещества (16 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,6 мин.; $[M+H]^+=739$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,42-7,29 (m, 4H), 7,21 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,02 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 7H), 1,33 (m, 2H), 1,16-1,01 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение E35. **1-((1-(2-(4-(((*цис*)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



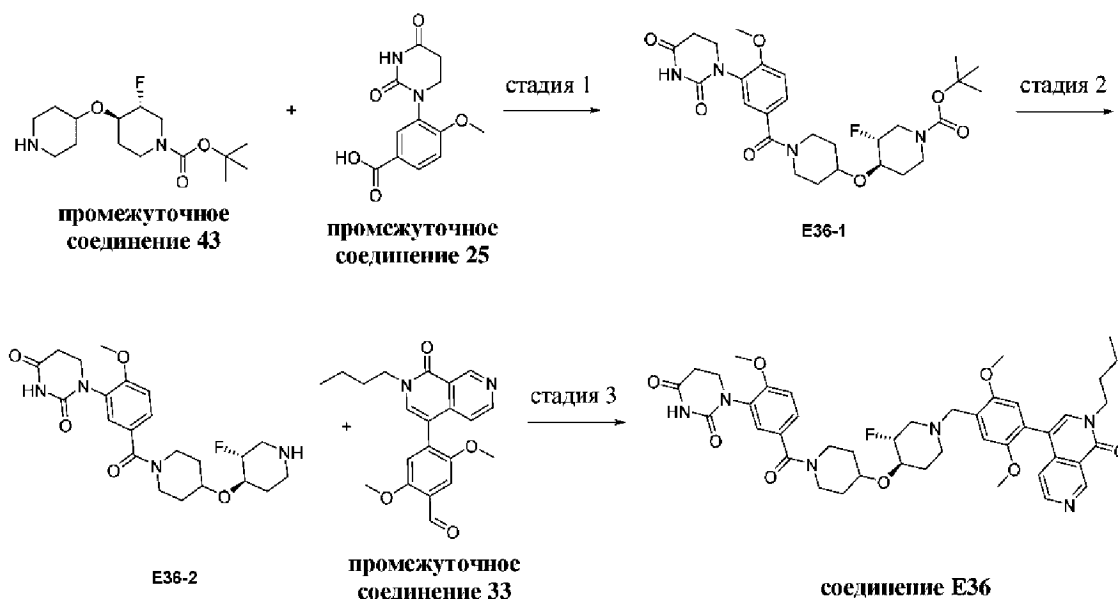
В смесь 2-бутил-4-(4-(((*цис*)-4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 69**, 135 мг, 0,233 ммоль), 2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 39**, 74 мг, 0,281 ммоль) и TEA (0,080 мл, 0,574 ммоль) в смеси MeOH (1 мл) и DCM (1 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,5 M) в THF (0,500 мл, 0,250 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 18 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (23 мг, 0,366 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 24 ч. Смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-(((*цис*)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)циклогексил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E35**, в виде твердого вещества (55 мг).

Способ LCMS_MLG4: Rt=3,40 мин.; [M+H]⁺=723.

Способ LCMS_MLG3: Rt=1,00 мин.; [M+H]⁺=723.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,18 (s, 1H), 9,45 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,73 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,11-3,95 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,59 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,93-1,55 (m, 14H), 1,36 (m, 4H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение E36. **1-(5-(4-(((3R,4R)-1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. *трет*-Бутил-(3R,4R)-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (E36-1)

В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 116 мг, 0,440 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли DIEA (0,200 мл, 1,145 ммоль) с последующим добавлением HATU (183 мг, 0,480 ммоль) и RM перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Добавляли соль *трет*-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат-4-метилбензолсульфоната (**промежуточного соединения 43**, 200 мг, 0,400 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, **E36-1**, в виде твердого вещества (185 мг).

Способ LCMS_MLG1: $R_t=0,94$ мин.; $[M+H]^+=549$.

Стадия 2. 1-(5-(4-(((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (E36-2)

В раствор *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**E36-1**, 180 мг, 0,295 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,7 мл, 9,09 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **E36-2**, в виде твердой TFA-соли (175 мг), которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG3: $R_t=0,53$ мин.; $[M+H]^+=449$.

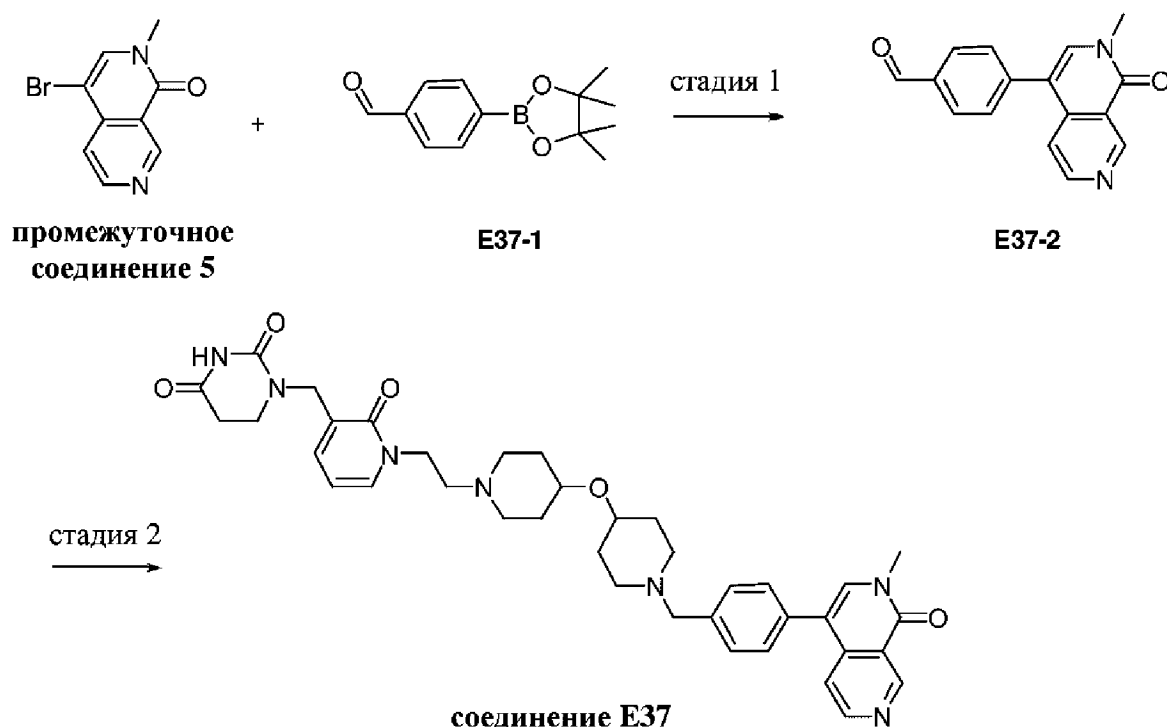
Стадия 3. 1-(5-(4-(((3R,4R)-1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E36)

В смесь 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензальдегида (**промежуточного соединения 33**, 136 мг, 0,349 ммоль), ТЕА (0,150 мл, 1,076 ммоль) и TFA-соли 1-(5-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**E36-2**, 175 мг, 0,296 ммоль) в MeOH (3,5 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,5 M) в THF (0,80 мл, 0,40 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 4 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (43 мг, 0,684 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, фильтровали через картридж PL-HCO₃ MP SPE, фильтраты объединяли и подвергали сублимационному высушиванию. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-(((3R,4R)-1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксибензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E36**, в виде твердого вещества (158 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=0,58 мин.; [M+H]⁺=799.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,64 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,05 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,55-4,34 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,72-3,47 (m, 10H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,28-2,12 (m, 2H), 2,04-1,76 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение E37. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. 4-(2-Метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (E37-2)

В раствор 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 5**, 3 г, 12,55 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (**E37-1**, 2,07 г, 13,8 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (25 мл) и воды (5 мл) в атмосфере азота добавляли Cs_2CO_3 (8,18 г, 25,10 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (918,19 мг, 1,25 ммоль) при 25°C. RM перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, твердые вещества растирали с EtOAc, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида, **E37-2**, в виде твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS WX2: $R_t=0,56$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=264$.

Стадия 2. 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-Метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E37)

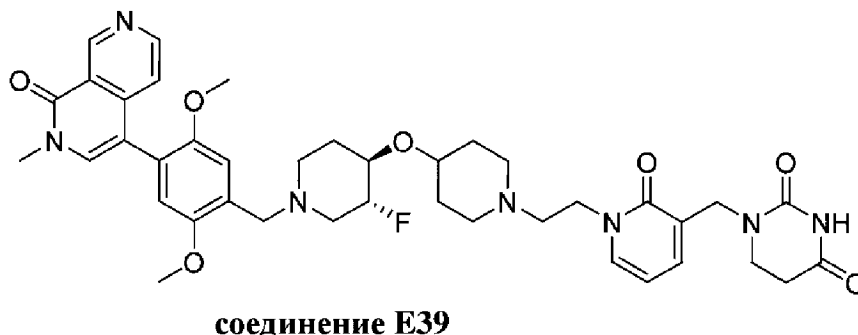
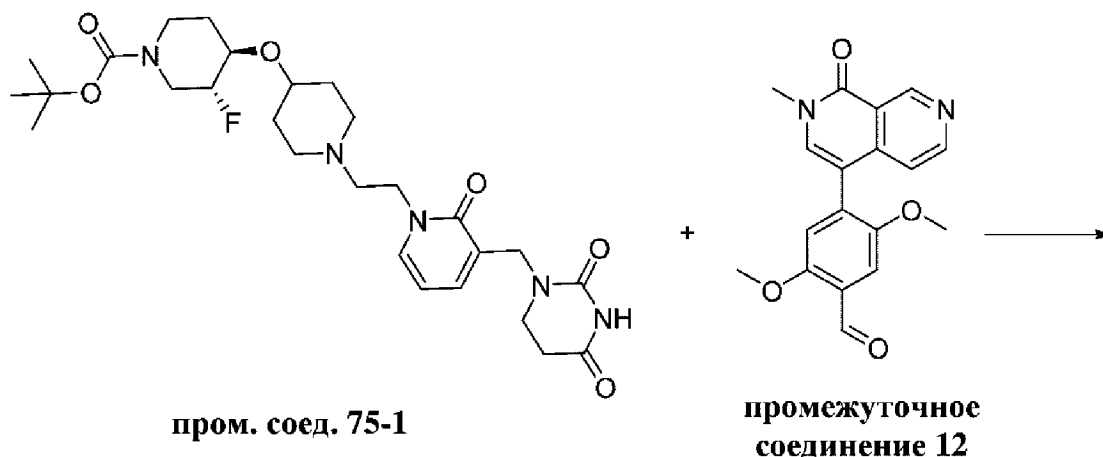
В раствор гидрохлорида 1-((2-оксо-1-(2-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточного соединения 40**, 300 мг, 0,69 ммоль) и 4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегида (**E37-2**, 183,73 мг, 0,69 ммоль) в смеси THF (2 мл) и EtOH (2 мл) добавляли DIEA (134,78 мг, 1,39 ммоль) и раствор ZnCl_2 (1 M) в THF (1,39 мл, 1,39 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (86,97 мг, 1,38 ммоль) и перемешивали RM при 25°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (10 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл),

высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке Phenomenex Luna C18 (150×40 мм, 15 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 45%) в водн. растворе TFA (0,1%) с последующей очисткой путем препаративной HPLC на колонке Waters XBridge (150×25 мм, 5 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 50%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,05%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-((1-(4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E37**, в виде твердого вещества (41,52 мг).

Способ LCMS WX3: $R_t=0,72$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=680$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,44 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (dd, $J=2,0, 6,6$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (m, 5H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,20 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,42 (m, $J=6,8$ Гц, 4H), 2,79-2,67 (m, 4H), 2,57 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,11 (m, $J=10,0$ Гц, 4H) 1,87-1,69 (m, 4H), 1,52-1,29 (m, 4H).

Соединение E39. 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



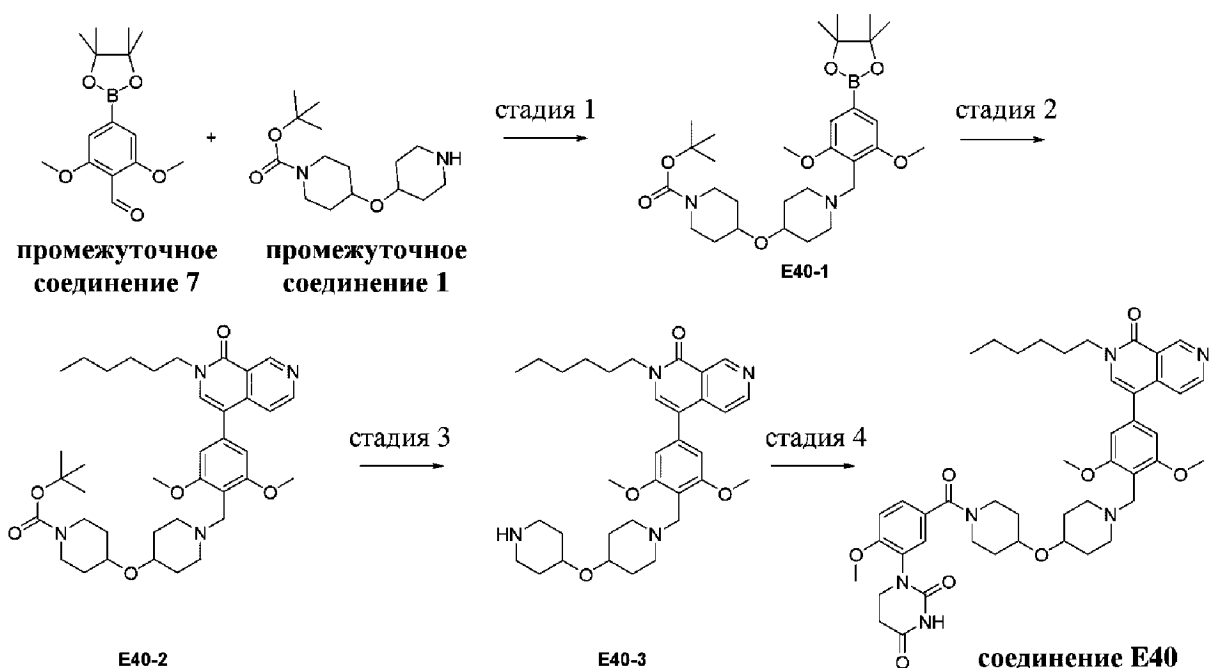
В раствор *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(2-(3-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**пром. соед. 75-1**, 155 мг, 0,282 ммоль) в DCM (3 мл) в атмосфере аргона

добавляли раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (1 мл, 4,0 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток суспендировали в смеси DCM (3 мл) и DMF (1 мл) при к. т. в атмосфере аргона. Добавляли TEA (78 мкл, 0,564 ммоль), 2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензальдегид (**промежуточное соединение 12**, 0,1 г, 0,308 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,179 г, 0,846 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали, остаток адсорбировали на ISOLUTE® HM-N и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (50 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе HCOOH (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (5,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 100%) в водн. растворе HCOOH (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (5,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе HCOOH (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-((1-(2-(4-(((3R,4R)-1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E39**, в виде твердой соли HCOOH (8 мг).

Способ LCMS_JL1: Rt=3,32 мин.; [M+H]⁺=758,6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,14 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H, HCOOH), 7,74 (s, 1H), 7,58 (dd, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,9, 1,9 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,21 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,53-4,32 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,00 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,41 (t, J=6,8 Гц, 3H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 3H), 2,59-2,54 (m, 3H), 2,28-2,09 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,54-1,33 (m, 3H).

Соединение E40. 1-(5-(4-((1-(4-(2-Гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (E40-1)

В раствор 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (**промежуточного соединения 7**, 400 мг, 1,37 ммоль) и *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточного соединения 1**, 500 мг, 1,76 ммоль) в DMSO (4 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl_2 (0,5 M) в THF (4 мл, 2,0 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (184 мг, 2,93 ммоль) и перемешивали RM при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой, водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, **E40-1** (832 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS-анализ показал пики, которые соответствуют бороновому сложному эфиру указанного в заголовке соединения и его соответствующему производному бороновой кислоты.

Способ LCMS_MLG1: $R_t=1,04$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=561$ и $R_t=0,86$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=479$.

Стадия 2. *трет*-Бутил-4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (E40-2)

В смесь 4-бром-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 48**, 70 мг, 0,215 ммоль), K_2CO_3 (89 мг, 0,645 ммоль) и *трет*-бутил-4-((1-(2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**E40-1**, 200 мг, 0,253 ммоль) в смеси ACN (2 мл) и воды (0,5 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,022 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на

колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, **E40-2**, в виде твердой TFA-соли (47 мг).

Способ LCMS_MLG1: Rt=1,02 мин.; [M+H]⁺=663.

Стадия 3. **4-(3,5-Диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E40-3)**

В раствор *трет*-бутил-4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**E40-2**, 47 мг, 0,057 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,100 мл, 1,298 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-(3,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E40-3**, в виде TFA-соли (59,8 мг), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG1: Rt=0,77 мин.; [M+H]⁺=563.

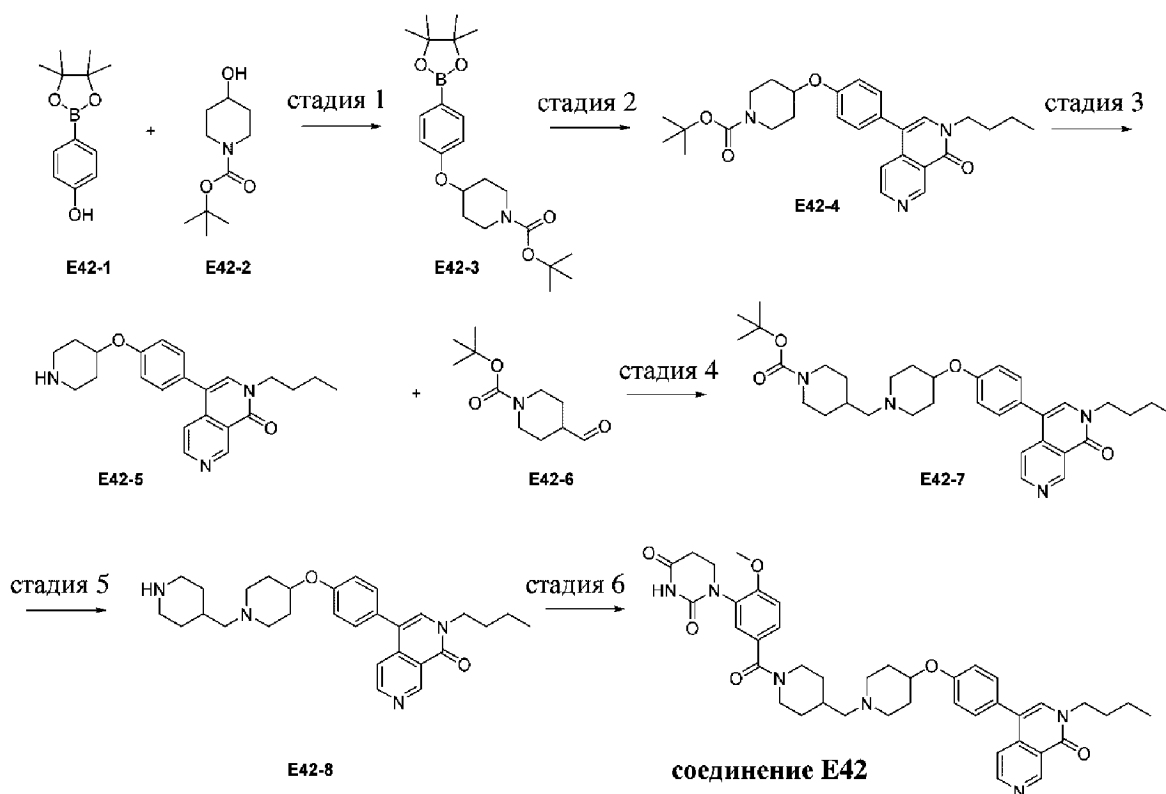
Стадия 4. **1-(5-(4-((1-(4-(2-Гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E40)**

В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 18 мг, 0,068 ммоль) и DIEA (0,030 мл, 0,172 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли HATU (27 мг, 0,071 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 4-(3,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-гексил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E40-3**, 59,8 мг, 0,057 ммоль) и DIEA (0,030 мл, 0,172 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение трех дней. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-((1-(4-(2-гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксибензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E40**, в виде твердого вещества (19 мг).

Способ LCMS_MLG1: Rt=0,87 мин.; [M+H]⁺=809.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,32 (s, 1H), 9,44 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45-7,26 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,17-3,44 (m, 19H), 3,19 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,34 (m, 10H), 0,86 (m, 3H).

Соединение E42. **1-(5-(4-((4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. **трет-Бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (E42-3)**

В смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (**E42-1**, 1,204 г, 5,47 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (**E42-2**, 1,0 г, 4,97 ммоль) и PPh_3 (1,955 г, 7,455 ммоль) в THF (30 мл) добавляли DEAD (1,731 г, 9,94 ммоль) при 0°C и перемешивали RM при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), органическую фазу промывали водой (30 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в PE с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата, **E42-3**, в виде твердого вещества (650 мг).

Способ LCMSA043: $R_t=2,65$ мин.; $[\text{M}-\text{Вос}+\text{H}]^+=348$.

Стадия 2. **трет-Бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (E42-4)**

В смесь трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (**E42-3**, 287 мг, 0,711 ммоль), 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (промежуточного соединения **32**, 200 мг, 0,711 ммоль) и твердого K_2CO_3 (196 мг, 1,422 ммоль) в смеси воды (5 мл) и 1,4-диоксана (15 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (82 мг, 0,0711 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, остаток разбавляли с помощью EtOAc (60 мл), органическую фазу промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с

элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 30%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата, **E42-4**, в виде твердого вещества (300 мг).

Способ LCMSA010: Rt=2,21 мин.; $[M+H]^+=478$.

Стадия 3. 2-Бутил-4-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E42-5)

В раствор *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (**E42-4**, 200 мг, 0,419 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (3,14 мл, 12,56 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. pH смеси регулировали до pH=9 путем добавления водн. раствора NaHCO₃, смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 33%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E42-5**, в виде твердого вещества (80 мг).

Способ LCMSA010: Rt=1,83 мин.; $[M+H]^+=378$.

Стадия 4. *трет*-Бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (E42-7)

В раствор 2-бутил-4-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E42-5**, 70 мг, 0,185 ммоль) и *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (**E42-6**, 47 мг, 0,222 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли раствор ZnCl₂ (1 M) в THF (0,37 мл, 0,371 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый NaBH₃CN (23 мг, 0,371 ммоль) и MeOH (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (3×15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 30%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, **E42-7**, в виде твердого вещества (75 мг).

Способ LCMSA043: Rt=2,62 мин.; $[M+H]^+=575$.

Стадия 5. 2-Бутил-4-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E42-8)

В раствор *трет*-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (**E42-7**, 75 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (0,65 мл, 2,6 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. pH смеси регулировали до pH=9 путем добавления водн. раствора NaHCO₃ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E42-8** (60 мг), которое применяли на следующей стадии без очистки.

Способ LCMSA022: Rt=0,86 мин.; $[M+H]^+=475$.

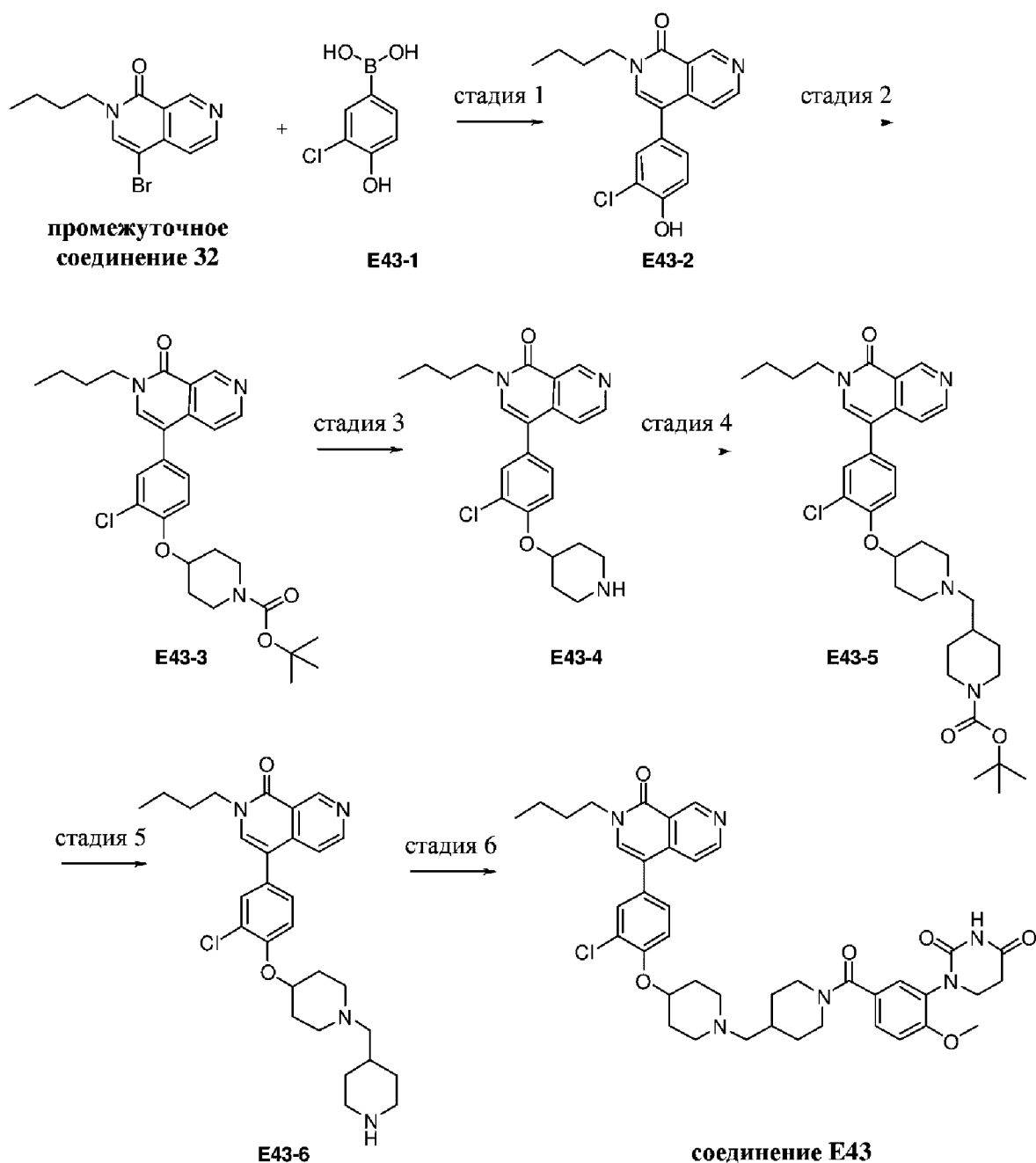
Стадия 6. **1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E42)**

В раствор 2-бутил-4-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E42-8**, 60 мг, 0,1264 ммоль) и DIEA (49 мг, 0,38 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 65 мг, 0,1517 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (60 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (3×20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E42**, в виде твердого вещества (29 мг).

Способ LCMSA043: Rt=1,95 мин.; [M+H]⁺=721.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,34 (s, 1H), 9,43 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,70 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (dd, J=5,6, 0,9 Гц, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,32 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 4,53-4,22 (m, 2H), 4,03 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,60 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,19-2,63 (m, 6H), 2,28-2,14 (m, 4H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,86-1,59 (m, 7H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,13-1,02 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение E43. **1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. 2-Бутил-4-(3-хлор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E43-2)

В смесь 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 32**, 200 мг, 0,71 ммоль), (3-хлор-4-гидроксифенил)бороновой кислоты (**E43-1**, 147 мг, 0,85 ммоль), твердого K_2CO_3 (196 мг, 1,42 ммоль) в смеси воды (5 мл) и 1,4-диоксана (10 мл) в атмосфере азота добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (82 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали RM при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (60 мл). Органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 30%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-хлор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E43-2**, в виде твердого вещества (658 мг).

Способ LCMSA027: $R_t=1,68$ мин.; $[M+H]^+=329$.

Стадия 2. *трет*-Бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (E43-3)

В раствор 2-бутил-4-(3-хлор-4-гидроксифенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E43-2**, 260 мг, 0,79 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (239 мг, 1,186 ммоль) и PPh_3 в THF (15 мл) при 0°C добавляли DEAD (275 мг, 1,58 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (40 мл), органическую фазу промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 20%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата, **E43-3**, в виде твердого вещества (300 мг).

Способ LCMSA010: $R_t=2,27$ мин.; $[M+H]^+=512$.

Стадия 3. 2-Бутил-4-(3-хлор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E43-4)

В раствор *трет*-бутил-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (**E43-3**, 300 мг, 0,586 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (2,93 мл, 11,72 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 3 ч. pH смеси регулировали до pH=9 путем добавления насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$ и смесь концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью MeOH (от 0% до 33%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-хлор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E43-4**, в виде твердого вещества (70 мг).

Способ LCMSA010: $R_t=1,99$ мин.; $[M+H]^+=412$.

Стадия 4. *трет*-Бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (E43-5)

В раствор 2-бутил-4-(3-хлор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E43-4**, 60 мг, 0,146 ммоль) и *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (47 мг, 0,175 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли раствор $ZnCl_2$ (1 M) в THF (0,29 мл, 0,29 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердый $NaBH_3CN$ (18 мг, 0,291 ммоль) и MeOH (1 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), органическую фазу промывали соевым раствором (3×15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 30%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, **E43-5**, в виде твердого вещества (70 мг).

Способ LCMSA043: $R_t=2,73$ мин.; $[M+H]^+=609$.

Стадия 5. 2-Бутил-4-(3-хлор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-

ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E43-6)

В раствор *трет*-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (**E43-5**, 65 мг, 0,107 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли раствор HCl (4 M) в 1,4-диоксане (0,53 мл, 2,14 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. pH смеси регулировали до pH=9 путем добавления насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3-хлор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E43-6**, в виде твердого вещества (60 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMSA022: Rt=0,88 мин.; [M+H]⁺=509.

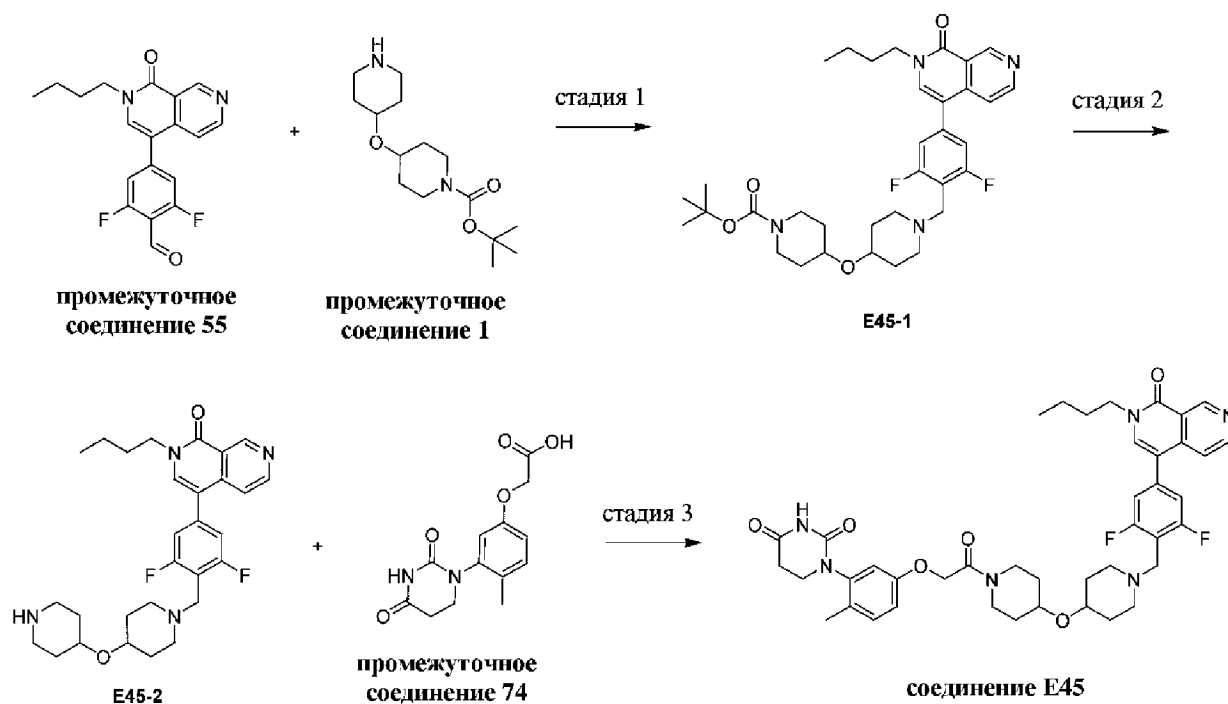
Стадия 6. **1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E43)**

В смесь 2-бутил-4-(3-хлор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E43-6**, 60 мг) и DIEA (46 мг, 0,354 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли перфторфенил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоат (**промежуточное соединение 26**, 61 мг, 0,141 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (60 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (3×20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 80%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,01 M) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E43**, в виде твердого вещества (29 мг).

Способ LCMSA043: Rt=2,04 мин.; [M+H]⁺=755.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,34 (s, 1H), 9,43 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,72 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=5,6, 0,9 Гц, 1H), 7,37 (dt, J=8,5, 1,9 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,02 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,60 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,23-2,56 (m, 6H), 2,28 (s, 2H), 2,18 (d, J=7,1 Гц, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,86-1,61 (m, 7H), 1,33 (h, J=7,4 Гц, 2H), 1,07 (qd, J=12,6, 12,3, 4,1 Гц, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение E45. **1-(5-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (E45-1)

В раствор 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензальдегида (**промежуточного соединения 55**, 400 мг, 1,17 ммоль), TEA (0,500 мл, 3,59 ммоль) и *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточного соединения 1**, 400 мг, 1,41 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,5 M) в THF (3 мл, 1,50 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (147 мг, 2,337 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата, **E45-1**, в виде твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,91 мин.; [M+H]⁺=611.

Стадия 2. 2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E45-2)

В раствор *трет*-бутил-4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**E45-1**, 1,17 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (3 мл, 38,9 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E45-2**, в виде твердой TFA-соли (449 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,34 мин.; [M+H]⁺=511.

Стадия 3. 1-(5-(2-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-

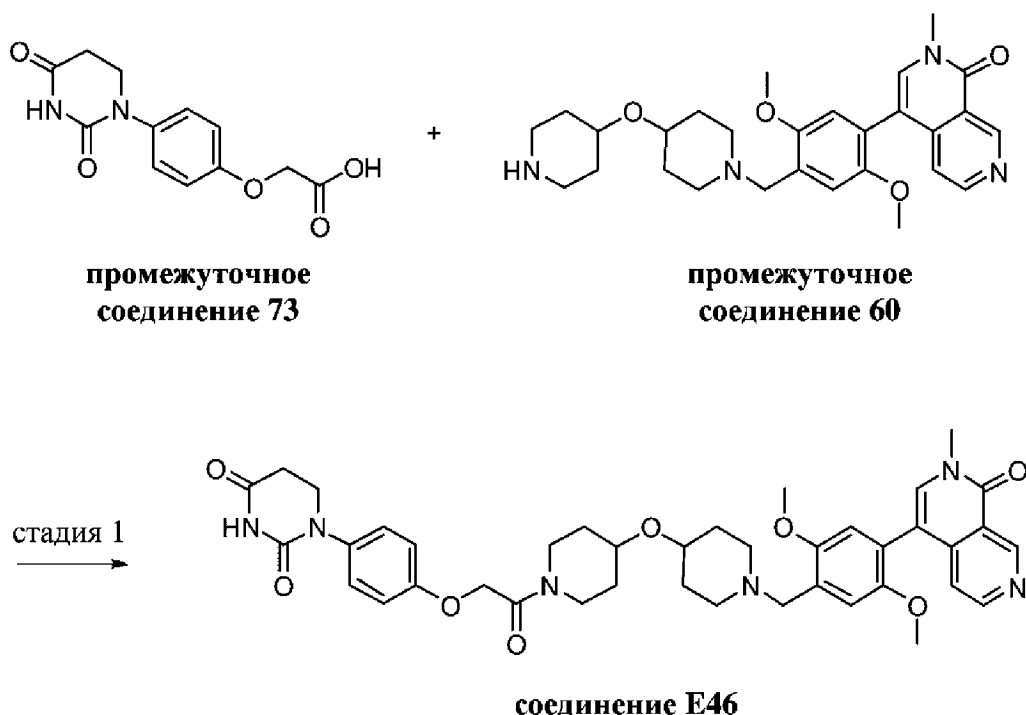
2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E45)

В раствор 2-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метилфенокси)уксусной кислоты (**промежуточного соединения 74**, 31 мг, 0,111 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) и HATU (46 мг, 0,121 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли твердую TFA-соль 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E45-2**, 95 мг, 0,129 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 2% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединения, объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(2-(4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E45**, в виде твердого вещества (73 мг).

Способ LCMS_MLG4: $R_t=2,67$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=772$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,77 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,04 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,89-3,42 (m, 9H), 3,26-3,15 (m, 3H), 2,82-2,56 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07-1,75 (m, 5H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,37-1,31 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E46. **1-(4-(2-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



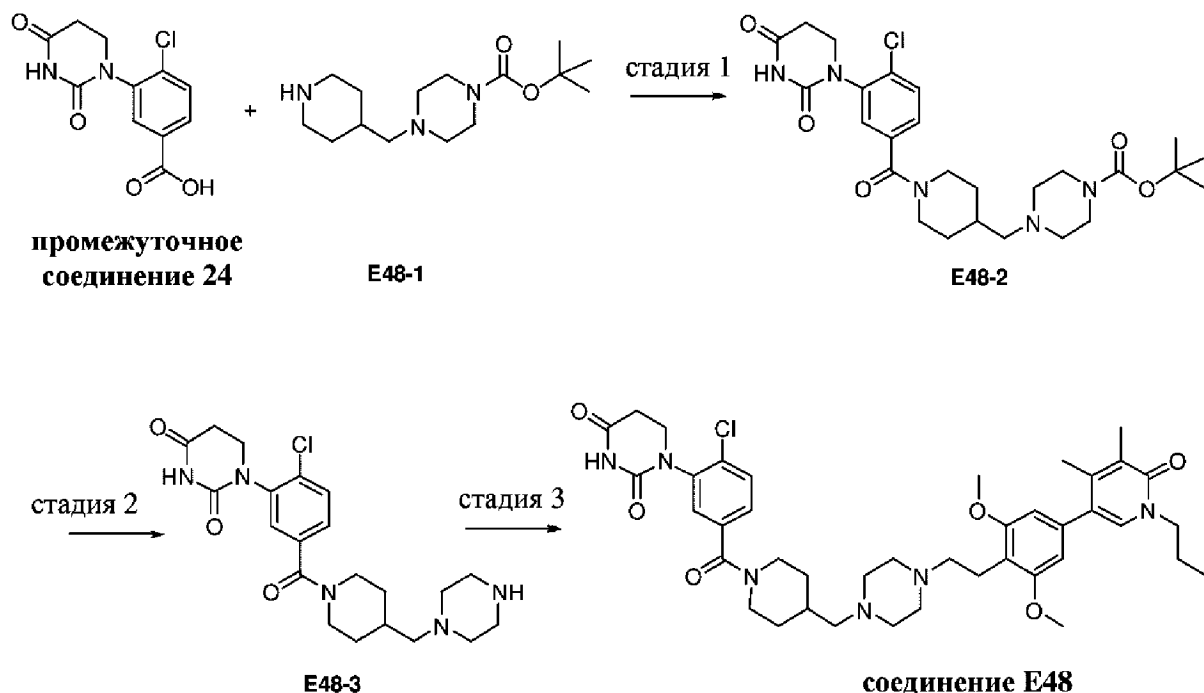
Стадия 1. **1-(4-(2-(4-((1-(2,5-Диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E46)**

В раствор 2-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокси)уксусной кислоты (**промежуточного соединения 73**, 90 мг, 0,34 ммоль), 4-(2,5-диметокси-4-((4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 60**, 200 мг, 0,34 ммоль) и DIEA (219 мг, 1,7 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (155 мг, 0,408 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь очищали путем препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (250×21,2 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 95%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,01 М) с получением указанного в заголовке соединения 1-(4-(2-(4-((1-(2,5-диметокси-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E46**, в виде твердого вещества (45 мг).

Способ LCMSA039: $R_t=1,63$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=739$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,31 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,65 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,9$ Гц, 3H), 4,81 (s, 2H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 10H), 3,57 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 3H), 3,22 (t, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,10 (t, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,69 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,56-1,28 (m, 4H).

Соединение E48. **1-(2-Хлор-5-(4-((4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (E48-2)

В раствор 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (**промежуточного соединения 24**, 400 мг, 1,49 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (385,13 мг, 2,98 ммоль) и HATU (680,61 мг, 1,79 ммоль) и перемешивали RM при 10°C в течение 1 ч. Добавляли *трет*-бутил-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**E48-1**, 506,37 мг, 1,79 ммоль) и перемешивали RM при 10°C в течение 11 ч. Смесь добавляли в воду (20 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растирали со смесью MeOH (15 мл) и DMSO (1 мл). Смесь фильтровали и твердые вещества собирали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата, **E48-2**, в виде твердого вещества (300 мг). Фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC на колонке Phenomenex Synergi C18 (150×25 мм, 10 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 10% до 40%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата, **E48-2**, в виде твердой TFA-соли (150 мг).

Способ LCMS WX2: Rt=0,96 мин.; [M+H]⁺=534.

Стадия 2. 1-(2-Хлор-5-(4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (E48-3)

В раствор TFA-соли *трет*-бутил-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**E48-2**, 150 мг, 0,256 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли раствор HCl (1 M) в 1,4-диоксане (10 мл, 10 ммоль) и

перемешивали RM при 10°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-(2-хлор-5-(4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **E48-3**, в виде твердой HCl-соли (130 мг), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS WX4: Rt=1,07 мин.; [M+H]⁺=434.

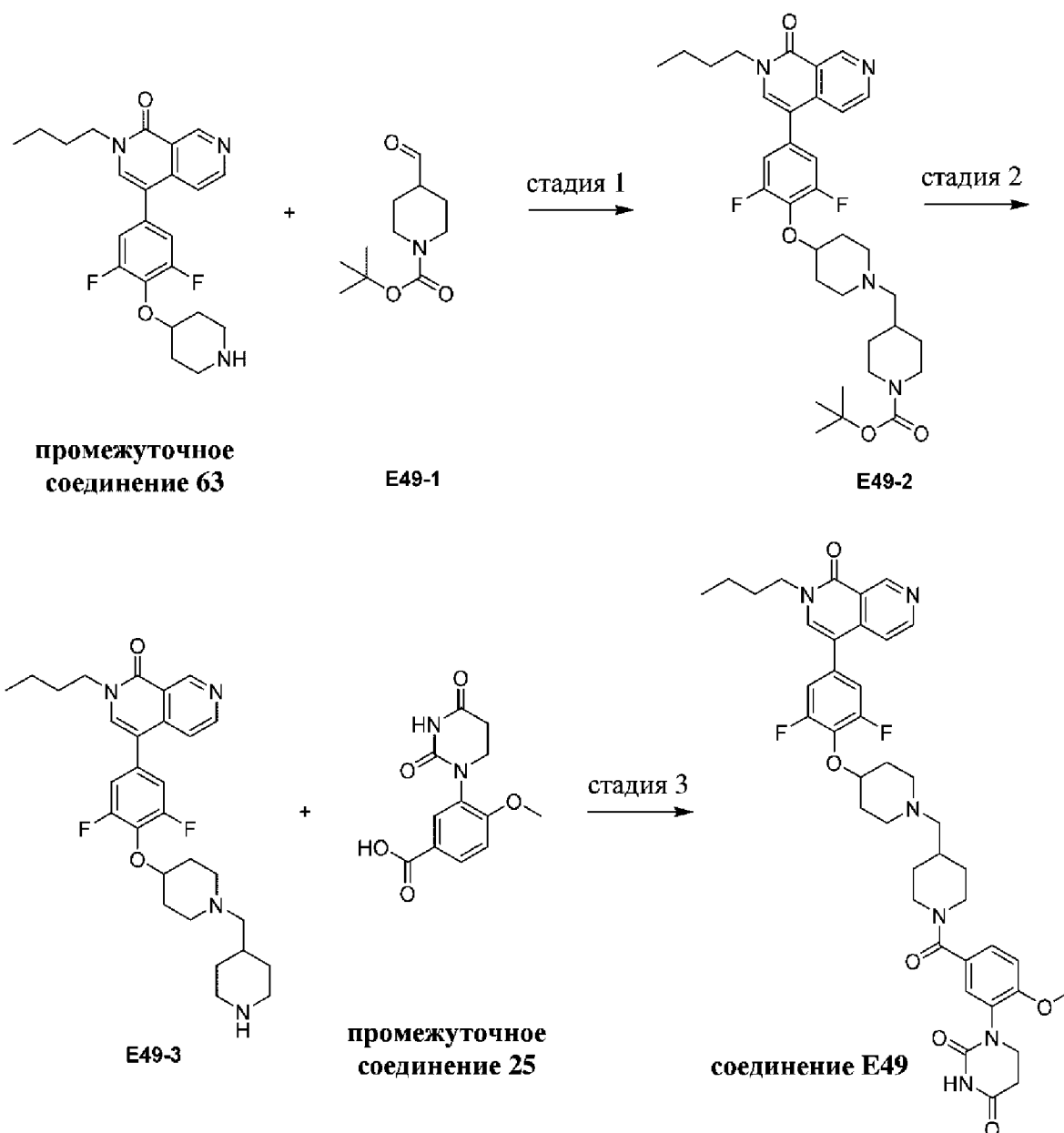
Стадия 3. **1-(2-Хлор-5-(4-((4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E48)**

В раствор 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 52**, 100 мг, 0,291 ммоль) и HCl-соли 1-(2-хлор-5-(4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**E48-3**, 126,3 мг, 0,291 ммоль) в смеси THF (2 мл) и EtOH (2 мл) добавляли DIEA (150,4 мг, 1,164 ммоль) и раствор ZnCl₂ (2 M) в THF (0,29 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали RM при 10°C в течение 1 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (36,60 мг, 0,582 ммоль) и перемешивали RM при 10°C в течение 15 ч. Смесь добавляли в воду (15 мл), водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной HPLC на колонке Phenomenex Luna C18 (150×40 мм, 15 мкм) с элюированием с помощью ACN (от 5% до 45%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. pH остатка регулировали до pH=8~9 путем добавления водн. раствора NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью DCM (4×15 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-(2-хлор-5-(4-((4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E48**, в виде твердого вещества (74,85 мг).

Способ LCMS WX2: Rt=0,76 мин.; [M+H]⁺=761.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,52 (br s, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,49-4,38 (m, 1H), 3,86 (br t, J=7,4 Гц, 2H), 3,77 (m, 7H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 1H), 2,85-2,61 (m, 6H), 2,36-2,27 (m, 4H), 2,14 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,24 (br s, 2H), 1,07 (br d, J=9,6Hz, 4H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение E49. **1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфеноксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (E49-2)

В смесь TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 63**, 85 мг, 0,162 ммоль), TEA (0,075 мл, 0,538 ммоль) и *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (**E49-1**, 44 мг, 0,206 ммоль) в MeOH (2 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,7 M) в THF (0,300 мл, 0,210 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (18 мг, 0,286 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата, **E49-2**, в виде твердого вещества (109 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ LCMS_MLG9: Rt=0,80 мин.; [M+H]⁺=611.

Стадия 2. **2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E49-3)**

В раствор *трет*-бутил-4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (**E49-2**, 99 мг, 0,162 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,350 мл, 4,54 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E49-3**, в виде твердой TFA-соли (110 мг).

Способ LCMS_MLG9: Rt=0,56 мин.; [M+H]⁺=511.

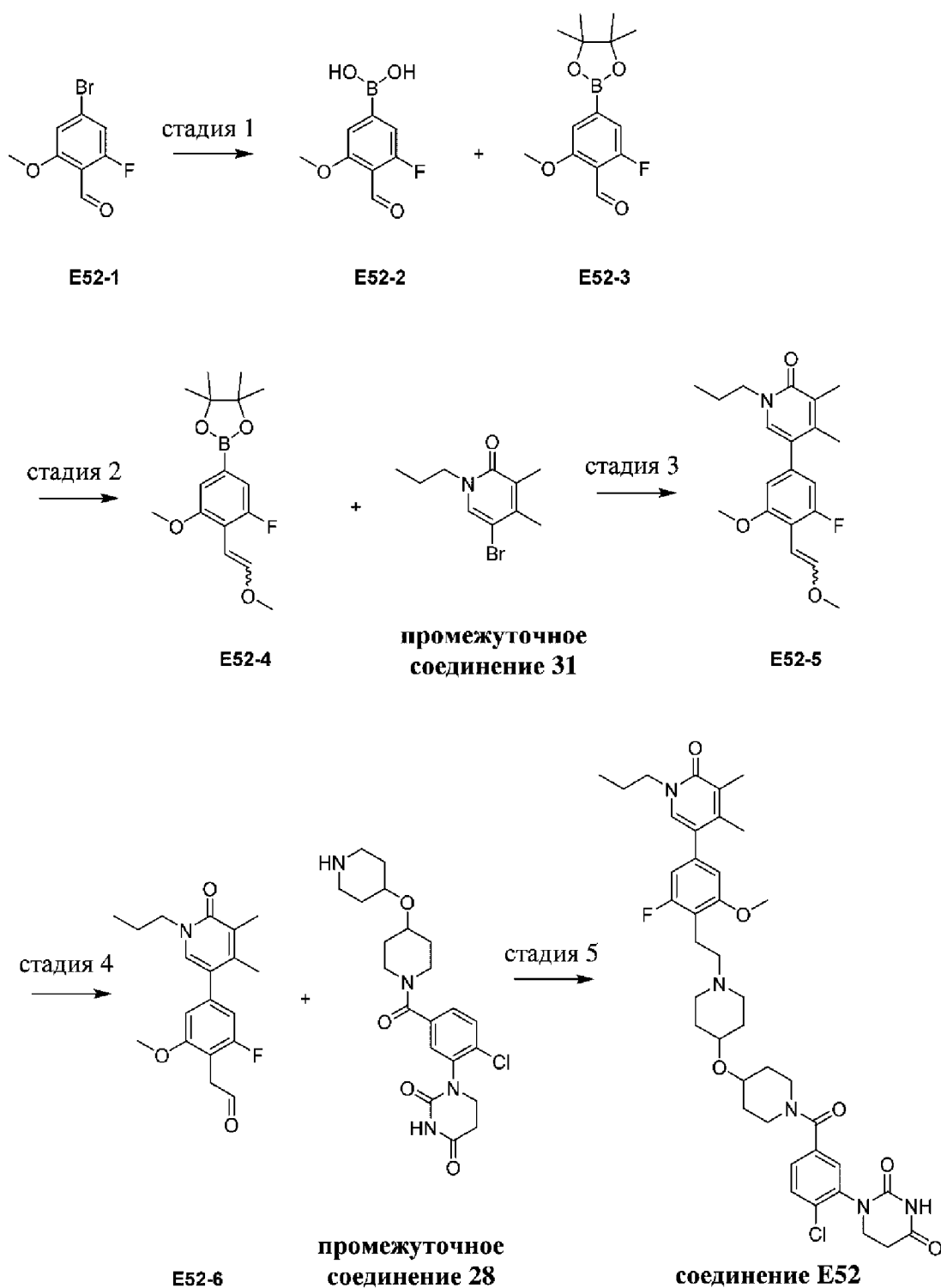
Стадия 3. **1-(5-(4-((4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E49)**

В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 45 мг, 0,170 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,075 мл, 0,429 ммоль) и HATU (70 мг, 0,184 ммоль) и перемешивали РМ при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E49-3**, 110 мг, 0,141 ммоль) и DIEA (0,075 мл, 0,429 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали РМ при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-((4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E49**, в виде твердого вещества (43 мг).

Способ LCMS_MLG2: Rt=0,66 мин.; [M+H]⁺=757.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,60 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,24-2,63 (m, 5H), 2,17 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,85-1,64 (m, 7H), 1,33 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение E52. **1-(2-Хлор-5-(4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-фтор-6-метоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. Смесь

(3-фтор-4-формил-5-метоксифенил)бороновой кислоты (E52-2)

и

2-фтор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (E52-3)

В смесь 4-бром-2-фтор-6-метоксибензальдегида (E52-1, 707 мг, 2,97 ммоль), BISPIN (906 мг, 3,57 ммоль), dppf (50 мг, 0,090 ммоль) и KOAc (875 мг, 8,92 ммоль) в 1,4-

диоксане (15 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (66 мг, 0,090 ммоль) и RM нагревали при 90°C в течение 2 дней. RM охлаждали до к. т., добавляли твердый $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (66 мг, 0,090 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через CELITE® и твердые вещества промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали водн. раствором HCl (0,1 М) и солевым раствором, органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке Isco REDISEP® на диоксиде кремния (40 г) с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 80%) в CHX с получением смеси указанных в заголовке соединений (3-фтор-4-формил-5-метоксифенил)бороновой кислоты, **E52-2**, и 2-фтор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида, **E52-3**, в виде твердого вещества (612 мг).

Способ LCMS_MLG1: $R_t=0,64$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=199$ (**E52-2**) и $R_t=1,30$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=281$ (**E52-3**).

Стадия 2. (Е, Z)-2-(3-Фтор-5-метокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**E52-4**)

В раствор хлорида метоксиметилтрифенилфосфония (1,13 г, 3,30 ммоль) в THF (10 мл) добавляли раствор tBuOK (1,0 М) в THF (4 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали RM при 0°C в течение 30 мин. Добавляли смесь (3-фтор-4-формил-5-метоксифенил)бороновой кислоты и 2-фтор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (**E52-2** и **E52-3**, 375 мг), RM перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и нагревали при 65°C в течение 2 дней. Смесь добавляли в воду и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , концентрировали и остаток очищали на колонке Isco REDISEP® на диоксиде кремния (40 г) с элюированием с помощью EtOAc (от 0% до 50%) в CHX с получением указанного в заголовке соединения (Е, Z)-2-(3-фтор-5-метокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, **E52-4**, в виде твердого вещества (33 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=1,27$ и 1,42 мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=309$.

Стадия 3. (Е, Z)-5-(3-Фтор-5-метокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-он (**E52-5**)

В смесь 5-бром-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (промежуточного соединения **31**, 27 мг, 0,111 ммоль), твердого K_2CO_3 (45 мг, 0,326 ммоль) и (Е, Z)-2-(3-фтор-5-метокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**E52-4**, 33 мг, 0,107 ммоль) в смеси ACN (2,0 мл) и воды (0,5 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8 мг, 0,011 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (Е, Z)-5-(3-фтор-5-метокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она, **E52-5**, в виде твердого вещества (26 мг).

Способ LCMS_MLG8: Rt=1,08 и 1,20 мин.; $[M+H]^+=346$.

Стадия 4. 2-(4-(4,5-Диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-метоксифенил)ацетальдегид (E52-6)

В раствор (E, Z)-5-(3-фтор-5-метокси-4-(2-метоксивинил)фенил)-3,4-диметил-1-пропилпиридин-2(1H)-она (**E52-5**, 26 мг, 0,73 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляли водн. раствор HCl (2,0 M, 0,300 мл, 0,600 ммоль) и RM нагревали при 65°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-метоксифенил)ацетальдегида, **E52-6**, в виде твердого вещества (26,6 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

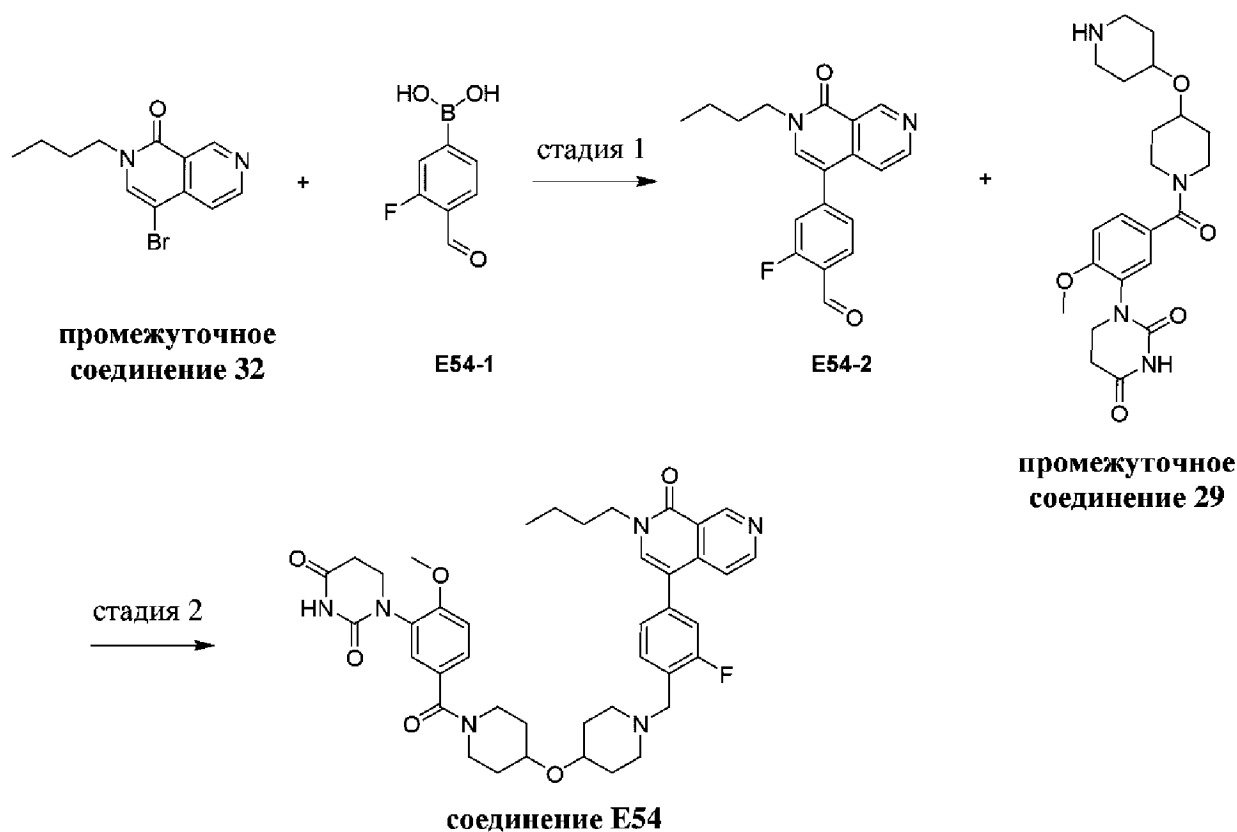
Способ LCMS_MLG8: Rt=0,96 мин.; $[M+H]^+=332$.

Стадия 5. 1-(2-Хлор-5-(4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-метоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E52)

В раствор 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-метоксифенил)ацетальдегида (**E52-6**, 24,2 мг, 0,073 ммоль), TEA (0,035 мл, 0,251 ммоль) и HCl-соли 1-(2-хлор-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**промежуточного соединения 28**, 44 мг, 0,088 ммоль) в MeOH (1 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl₂ (0,5 M) в THF (0,175 мл, 0,088 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Добавляли твердый NaBH₃CN (9 мг, 0,143 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH₄HCO₃ (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(2-хлор-5-(4-((1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-метоксифенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E52**, в виде твердого вещества (22 мг).

Способ LCMS_MLG4: Rt=0,63 мин.; $[M+H]^+=751$.

Соединение E54. 1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1. **4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторбензальдегид (E54-2)**

В раствор 4-бром-2-бутил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 32**, 300 мг, 1,07 ммоль), 3-фтор-4-формилфенилбороновой кислоты (**E54-1**, 200 мг, 1,28 ммоль) и Na_2CO_3 (339 мг, 3,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) в атмосфере аргона добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (79 мг, 0,107 ммоль) и RM нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через CELITE®, твердые вещества промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали. Добавляли MeOH, смесь фильтровали и твердые вещества высушивали с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторбензальдегида, **E54-2**, в виде твердого вещества (139 мг). Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторбензальдегида, **E54-2**, в виде твердого вещества (215 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,93$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=325$.

Стадия 2. **1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E54)**

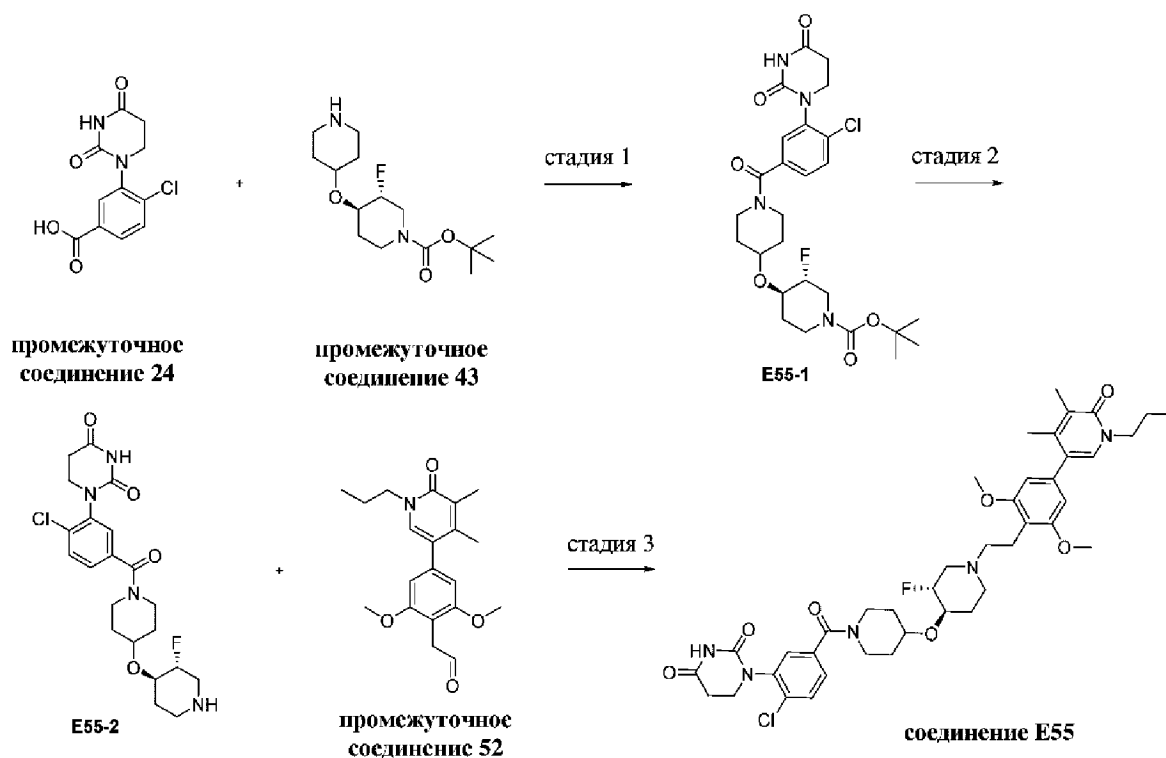
В раствор 4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторбензальдегида (**E54-2**, 66 мг, 0,151 ммоль), TEA (0,070 мл, 0,350 ммоль) и HCl-соли 1-(2-метокси-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-

2,4(1H,3H)-диона (**промежуточного соединения 29**, 100 мг, 0,180 ммоль) в DMSO (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор ZnCl_2 (0,5 М) в THF (0,350 мл, 0,175 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый NaBH_3CN (11 мг, 0,175 ммоль) и перемешивали RM при 50°C в течение 16 ч. Добавляли HOAc (0,050 мл, 0,873 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 дня. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке Isco REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с последующей очисткой посредством SFC на колонке Reprosphere PEI (250×30 мм, 5 мкм, 100 Å) с элюированием с помощью MeOH (от 20% до 28%) в сверхкритическом CO_2 с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-((1-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E54**, в виде твердого вещества (12,5 мг).

Способ LCMS_MLG8: $R_t=0,56$ мин.; $[\text{M}-\text{H}]^+=737$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 10,32 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,68 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E55. 1-(2-Хлор-5-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



Стадия 1.

трет-Бутил-(3R,4R)-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-

диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (E55-1)

В раствор 4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (**промежуточного соединения 24**, 150 мг, 0,557 ммоль) и DIEA (0,300 мл, 1,718 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (231 мг, 0,608 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли соль *трет*-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат-4-метилбензолсульфоната (**промежуточного соединения 43**, 253 мг, 0,506 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 4 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, **E55-1**, в виде твердого вещества (248 мг).

Способ LCMS_MLG10: Rt=0,95 мин.; [M-Вос+H]⁺=453.

Стадия 2. 1-(2-Хлор-5-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (E55-2)

В раствор *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((1-(4-хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперидин-4-ил)окси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**E55-1**, 248 мг, 0,439 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(2-хлор-5-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **E55-2**, в виде твердой TFA-соли (211 мг).

Способ LCMS_MLG3: Rt=0,58 мин.; [M+H]⁺=453.

Стадия 3. 1-(2-Хлор-5-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E55)

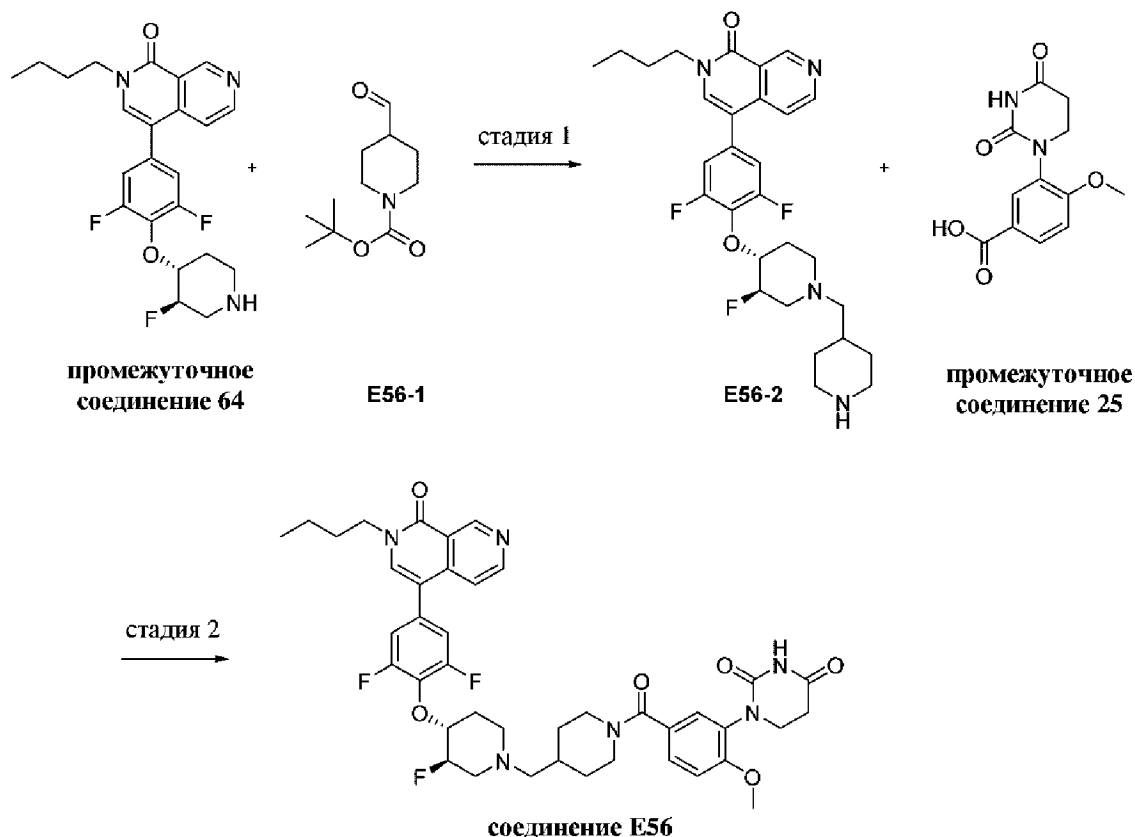
Смесь TFA-соли 1-(2-хлор-5-(4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**E55-2**, 162 мг, 0,286 ммоль), НОАс (0,020 мл, 0,343 ммоль) и NaOAc (31 мг, 0,378 ммоль) в DCM (1,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли раствор 2-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенил)ацетальдегида (**промежуточного соединения 52**, 108 мг, 0,314 ммоль) в DMF (1,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 1,5 ч. Добавляли твердый NaBH(OAc)₃ (121 мг, 0,571 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 20 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 0% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции,

содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(2-хлор-5-(4-(((3R,4R)-1-(4-(4,5-диметил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,6-диметоксифенэтил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E55**, в виде твердого вещества (225 мг).

Способ LCMS_MLG2: $R_t=0,66$ мин.; $[\text{M}+\text{H}]^+=780$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,50 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=8,2, 2,0$ Гц, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,77 (m, 8H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,14 (m, 3H), 2,81-2,68 (m, 5H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,15-2,03 (m, 7H), 1,98-1,73 (m, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 3H), 0,86 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Соединение E56. **1-(5-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион**



Стадия 1. **2-Бутил-4-(3,5-дифтор-4-(((3R,4R)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (E56-2)**

В смесь TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**промежуточного соединения 64**, 218 мг, 0,160 ммоль), *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (**E56-1**, 44 мг, 0,206

ммоль) и TEA (0,075 мл, 0,538 ммоль) в MeOH (4 мл) в атмосфере аргона добавляли раствор $ZnCl_2$ (0,7 M) в THF (0,300 мл, 0,210 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 7 ч. Добавляли твердый $NaBH_3CN$ (18 мг, 0,286 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью DCM (1,5 мл). Добавляли TFA (0,350 мл, 4,54 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-(((3R,4R)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она, **E56-2**, в виде твердой TFA-соли (136 мг).

Способ LCMS_MLG9: $R_t=0,55$ мин.; $[M+H]^+=529$.

Стадия 2. 1-(5-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение E56)

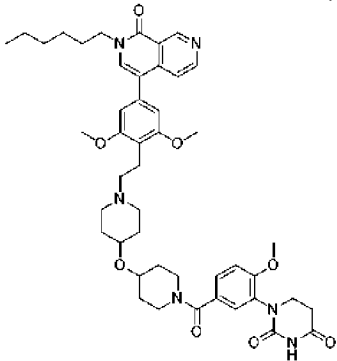
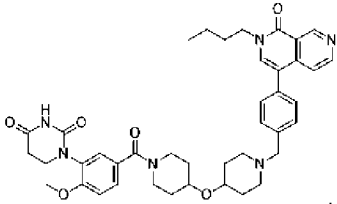
В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (**промежуточного соединения 25**, 18 мг, 0,068 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,030 мл, 0,172 ммоль) и NATU (27 мг, 0,071 ммоль) и перемешивали RM при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор TFA-соли 2-бутил-4-(3,5-дифтор-4-(((3R,4R)-3-фтор-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (**E56-2**, 50 мг, 0,059 ммоль) и DIEA (0,030 мл, 0,172 ммоль) в DMF (0,5 мл) и перемешивали RM при к. т. в течение 2 ч. Смесь очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе TFA (0,1%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой на колонке REDISEP® Gold HP C18 (15,5 г) с элюированием с помощью ACN (от 1% до 100%) в водн. растворе NH_4HCO_3 (0,1%) с получением указанного в заголовке соединения 1-(5-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2-бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, **соединения E56**, в виде твердого вещества (26 мг).

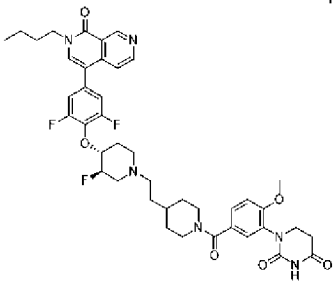
Способ LCMS_MLG9: $R_t=0,65$ мин.; $[M+H]^+=775$.

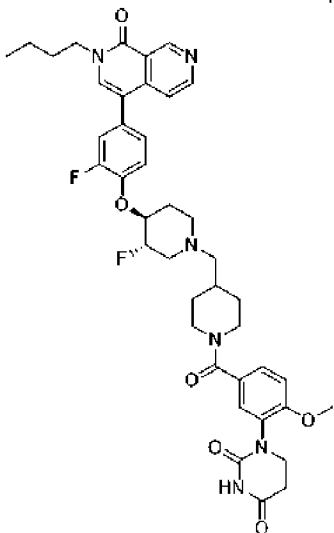
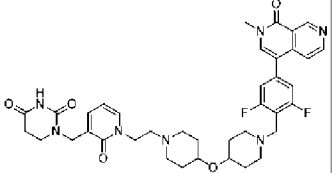
^1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,74 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,16 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,60 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,11 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,84-1,67 (m, 6H), 1,33 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

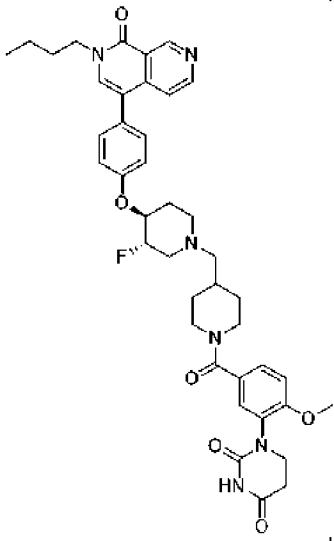
В **таблице 1** обобщен синтез иллюстративных соединений с применением способов, аналогичных примерам, описанным выше.

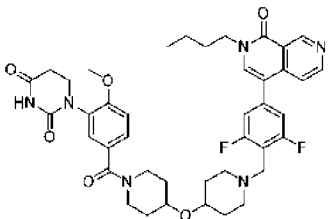
№	Структура	Химическое	Аналитические	Схема

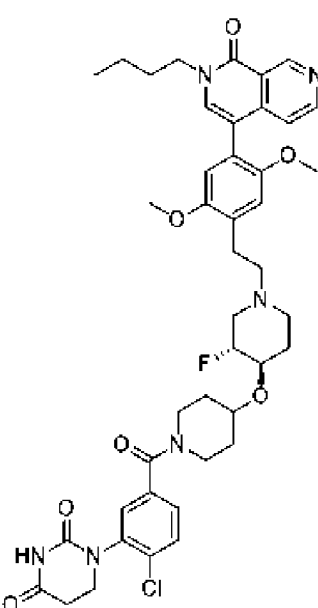
соед.		название	данные	синтеза
E4		1-(5-(4-((1-(4-(2-Гексил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметокси-фенэтил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG8: Rt=0,79 мин.; [M+H] ⁺ =823. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,82 (m, 9H), 3,78-3,53 (m, 5H), 3,44 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,84-2,63 (m, 6H), 2,34 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 2H), 1,77 (m, 6H), 1,48-1,25 (m, 10H), 0,85 (m, 3H).	Аналогично синтезу соединений E15
E13		1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG8: Rt=0,57 мин.; [M+H] ⁺ =721. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48-7,30	Аналогично синтезу соединений E54

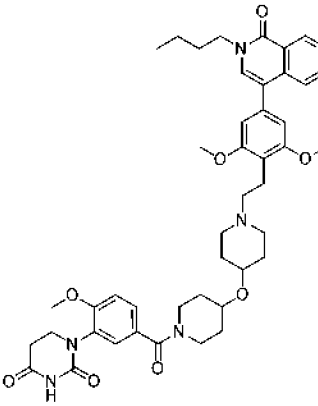
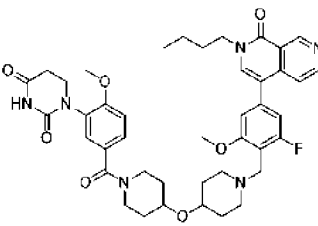
		2,4(1H,3H)-дион	(m, 7H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,84 (m, 4H), 3,69 (m, 1H), 3,59 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,39 (m, 6H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H).	
E14		1-(5-(4-(2-((3R,4R)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-дифторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG9: Rt=0,66 мин.; [M+H]⁺=789. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,73 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (dd, J=5,7, 0,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,60 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,69 (m, 6H), 2,32 (t,	Аналогично синтезу соединения E6

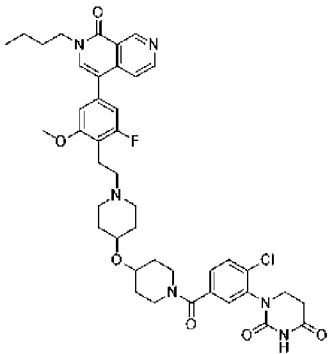
			J=7,4 Гц, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,82-1,51 (m, 7H), 1,40 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H).	
E16		1-(5-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG2: Rt=0,73 мин.; [M+H] ⁺ =757. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,70 (m, 7H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H).	Аналогично синтезу соединений E34
E18		1-((1-(2-(4-((1-(2,6-Дифтор-4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фторфенокси)-3-фторпиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG9: Rt=0,39 мин.; [M+H] ⁺ =716.	Аналогично синтезу соединений E24

			(t, J=6,5 Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,71 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 3H).	
E31		1-(5-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)фенокси)-3-фторпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG2: Rt=0,68 мин.; [M+H]⁺=739. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,43 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,70 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,32 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 4,57-4,21 (m, 2H), 4,03 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,60 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,07-2,65 (m, 6H), 2,22 (m, 5H), 1,82 (m, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (t,	Аналогично синтезу соединения E32

			J=7,4 Гц, 3H).	
E33		1-(5-(4-((1-(4-(2- Бутил-1-оксо-1,2- дигидро-2,7- нафтиридин-4-ил)- 2,6- дифторбензил)пипе ридин-4- ил)окси)пиперидин- 1-карбонил)-2- метоксифенил)диги дропиримидин- 2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG1: Rt=0,68 мин.; [M+H]⁺=757. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,32 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,03 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,63- 3,56 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,89-1,65 (m, 6H), 1,38 (m, 6H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).	Аналогично синтезу соединения E54

E47		1-(5-(4-(((3R,4R)-1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметоксифенэтил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-хлорфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG-new- 2 Rt=0,78 мин.; [M+H]⁺=817. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,51 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,63 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,75 (m, 5H), 3,63 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,29-3,08 (m, 3H), 2,85-2,69 (m, 5H), 2,59 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55- 1,38 (m, 3H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H).	Аналогично синтезу соединения E55

E50		1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2,6-диметоксифенэтил)-пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG4: Rt=2,87 мин.; [M+H]⁺=795. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,33 (s, 1H), 9,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,71 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (dd, J=5,7, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,04 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,84 (m, 9H), 3,71 (m, 2H), 3,60 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,27-3,15 (m, 5H), 2,86 (m, 6H), 2,68 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,96-1,77 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,65-1,38 (m, 4H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H).	Аналогично синтезу соединений E12
E51		1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фтор-6-метоксибензил)-пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG1: Rt=0,71 мин.; [M+H]⁺=769. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]	Аналогично синтезу соединений E64

		пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	10,32 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,73 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,09-6,85 (m, 2H), 4,12-3,99 (m, 3H), 3,86 (m, 7H), 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,26-3,13 (m, 4H), 2,68 (m, 3H), 2,18 (br. s, 1H), 1,94-1,64 (m, 6H), 1,54-1,28 (m, 6H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).	
E53		1-(5-(4-((1-(4-(2-Бутил-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-ил)-2-фтор-6-метоксифенэтил)-пиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-2-хлорфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион	Способ LCMS_MLG1: Rt=0,78 мин.; [M-H]⁻=785. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,51 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (d, J=10,2 Гц,	Аналогично синтезу соединения E52

			2H), 4,03 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,79- 3,44 (m, 5H), 3,21 (m, 2H), 2,75 (m, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,87-1,63 (m, 6H), 1,49-1,26 (m, 6H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H).	

Пример 3. Биологические данные по биологическим анализам деградации белка BRD9

Сокращения, используемые в описании биологического анализа:

Amax максимальный дозозависимый ответ

BRD бромодомен

CHYSEL гидролазный элемент, действующий в цис-положении

DC₅₀ константа деградации

Deg деградация

DEST целевое положение

DMEM среда Игла, модифицированная по Дульбекко

FCS фетальная телячья сыворотка

FSC прямое светорассеяние

GFP зеленый флуоресцентный белок

НЕК эмбриональная почка человека

Ires участок внутренней посадки рибосомы

Lenti лентивирусный

мкл микролитр

NaPyr пируват натрия

NEAA заменимые аминокислоты

нг нанограмм

ORF открытая рамка считывания

PBS фосфатно-солевой буферный раствор

SSC боковое светорассеяние

мкл микролитр

w/o без

Описание анализа

Соединения по настоящему изобретению тестировали посредством следующих клеточных анализов. Полученные данные представлены в таблице 1. Термины, используемые в таблице 1, определены следующим образом: DC50 относится к концентрации, при которой наблюдали 50% от максимальной деградации; deg Amax

представляет собой степень деградации и данное значение относится к % оставшегося белка, присутствующего в концентрации, при которой наблюдается максимальная деградация.

Определение содержания белка BRD9-GFP посредством анализа проточной цитометрии клеток HEK293A

Деградацию BRD9 измеряли в клетках HEK293A, экспрессирующих BRD9-GFP и mCherry из стабильно интегрированной бицистронной конструкции второго поколения BRD9-GFP-CHYSELmCherry. Снижение уровня сигнала GFP, измеренное посредством проточной цитометрии, служило в качестве показателя для деградации BRD9 после обработки средством, вызывающим деградацию.

i) Клонирование сенсорного вектора pLenti6-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry

Сенсор содержания белка BRD9 основан на бицистронной конструкции второго поколения, где 2 рамки считывания BRD9 и контроля mCherry разделены посредством гидролазного элемента, действующего в цис-положении (см. Lo et al., 2015 Cell Reports 13, 2634), заменяющего Ires из вектора первого поколения.

Бицистронная конструкция BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry основана на каркасе вектора pLenti6-DEST, где кассету GFP-CHYSEL-mCherry синтезировали и вставляли после кассеты DEST путем сборки по Гибсону, что обеспечивало в результате получение нового Gateway-совместимого вектора pLenti6-DEST-GFP-CHYSEL-mCherry, позволяющего осуществлять Gateway-клонирование с использованием pENTR221-BRD9 (без ATG) с получением конечной сенсорной конструкции pLenti6-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry.

Последовательность синтезированной конструкции (участки XhoI обозначены жирным шрифтом, mCherry-ORF обозначена 30 строчными буквами):

GATATCCAGCACAGTGGCGGCCG**CTCGAG**cATGGTGAGCAAGGGCGAGGAG
 CTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCA
 CAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCC
 TGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCA
 CCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCAC
 GACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTC
 AAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCT
 GGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGG
 GGCACAAGCTGGAGTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAG
 CAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAG
 CGTGACGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGC
 TGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAAC
 GAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTC
 GGCATGGACGAGCTGTACAAGGGAAGCGGAGCGACGAATTTTAGTCTACTGAAACA
 AGCGGGAGACGTGGAGGAAAACCCTGGACCTatggtgagcaagggcgaggaggataaacatggccatcatc
 aaggagtcatgcgcttcaaggtgcacatggagggctccgtgaacggccacgagttcgagatcgagggcgagggcgagggcgcccccct

acgagggcaccagaccgccaagctgaaggtgaccaaggggtggcccccctgcccttcgcctgggacatcctgtccccctcagttcatgtacg
gctccaaggcctacgtgaagcaccgccgacatccccgactacttgaagctgtccttccccgagggcctcaagtgggagcgcgtgatga
acttcgaggacggcggcggtggtgacctgaccaggaactcctcctgcaggacggcgagttcatctacaaggtgaagctgcgcggcacc
aacttccccctccgacggccccgtaatgcagaagaagacatgggctgggagggcctcctccgagcggatgtacccccgaggacggcgccc
tgaagggcgagatcaagcagaggctgaagctgaaggacggcgccactacgacgctgaggtcaagaccacctacaaggccaagaagc
ccgtgcagctccccggcgctacaacgtcaacatcaagttggacatcacctcccacaacgaggactacaccatcgtggaacagtacgaac
gcgccgagggccgcccactccaccggcgcatggacgagctgtacaagtag**CTCGAGTCTAGAGGGCCCCGCGGT**
TAAC (SEQ ID NO: 1)

ii) Конструирование клеток, стабильно экспрессирующих сенсор HEK293A-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry

Клетки, экспрессирующие сенсор HEK293A-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry, получали путем трансдукции лентивирусным вектором с применением сенсорной конструкции pLenti6-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry, описанной ранее. Лентивирусные частицы получали в клетках HEK293FT (Invitrogen R70007) посредством котрансфекции 500 нг pLenti6-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry, 500 нг delta8.71 и 200 нг pVSVG, разбавленных в 100 мкл бессывороточной среды OptiMEM (Invitrogen, № 11058-021), которую смешивали после 5 минут предварительной инкубации с 3 мкл липофектамина 2000 (Invitrogen, № 11668-019) в 97 мкл бессывороточной среды OptiMEM. Смесь инкубировали в течение дополнительных 20 минут при к. т и затем добавляли к 1 мл свежеприготовленной суспензии клеток HEK293FT в лунке 6-луночного планшета (концентрация $1,2 \times 10^6$ клеток/мл). Через 1 день после трансфекции среду заменяли на 1,5 мл полной среды для роста (DMEM с высоким содержанием глюкозы+10% FCS+1% L-глутамин+1% NEAA+1% NaPyr). Через 48 ч после трансфекции надосадочную жидкость, содержащую трансдуцирующие вирусные частицы, собирали и замораживали при -80°C . За два дня до трансдукции вирусными частицами 1×10^5 клеток HEK293A (Invitrogen, R70507) высевали в 2 мл среды для роста в лунке 6-луночного планшета. Инфицирование проводили с помощью 90 мкл собранной надосадочной жидкости, содержащей трансдуцирующие вирусные частицы, в 1 мл среды, предусматривающей полибрен к концентрации 8 мкг/мл. Через 24 ч после инфицирования стабильно трансфицированные клетки отбирали с помощью бластицидина в концентрации 8 мкг/мл.

iii) Процедуры количественного измерения содержания BRD9-GFP

Стабильно экспрессирующие HEK293A-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry клетки поддерживали в полной среде для роста (DMEM с высоким содержанием глюкозы+10% FCS+1% L-глутамин+1% NEAA+1% NaPyr) с осуществлением пересева дважды в неделю. В день 0 клетки с HEK293A-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry высевали в количестве 10000 клеток/лунка в 96-луночный титрационный микропланшет в 260 мкл готовой среды. В день 1 клетки обрабатывали в двух повторностях 10-кратными серийными разведениями 1:3 соединения с применением цифрового диспенсера HP D300 (Tecan). Концентрации DMSO нормализовали для всего планшета до 0,1%. В день 2 после 24 ч инкубации при 37°C среду для обработки удаляли, клетки промывали с помощью PBS в концентрации

100 мкл/лунка и затем отделяли с применением 40 мкл трипсин/лунка в течение 5 мин. Трипсин нейтрализовали с применением PBS в концентрации 100 мкл/лунка+20% FCS). Образцы подвергали проточной цитометрии с применением проточного цитометра Beckman Coulter CytoFLEX. Затем проводили идентификацию клеток с применением графиков прямого (FSC) относительно бокового светорассеяния (SSC). Установление различий между отдельными клетками проводили с применением графиков ширины импульса FSC (FSC-W) относительно высоты импульса FSC (FSC-H). Медианные значения соотношения GFP/mCherry для 5000 отдельных клеток применяли для определения уровней содержания BRD9. Медианные значения соотношений GFP/mCherry, полученные для HEK293A-mCherry, применяли в качестве фонового сигнала, которые таким образом определяли сигнал, соответствующий 0% BRD9. Медианные значения соотношения GFP/mCherry, полученные для обработанных DMSO HEK293A-BRD9-GFP-CHYSEL-mCherry, применяли для определения сигнала, соответствующего 100% BRD9, для последующих кривых DC50 (концентрация при деградации 50% BRD9). Кривые концентрация-ответ, нанесенные на график зависимости относительного снижения сигнала, соответствующего GFP/mCherry (измеренного с помощью проточной цитометрии), относительно 10 концентраций соединения (начиная от концентрации 10 мкМ, 3-кратные шаги разбавления) обеспечили получение значений DC50. Данные представлены в таблицах 2 и 3, в которых DC50 относится к концентрации, при которой наблюдали 50% от максимальной деградации; deg Amax представляет собой степень деградации и значение относится к % оставшегося белка, присутствующего в концентрации, при которой наблюдается максимальная деградация.

Таблица 2 обобщает данные анализа *in vitro*, относящиеся к деградации BRD9 в присутствии иллюстративных соединений.

№ соединения	DC50 BRD9 (мкМ)	Deg Amax BRD9, %
A1	0,054	10,72
A2	0,063	13,39
A3	0,068	12,29
A4	0,004	14,01
A5	0,019	18,64
A6	0,003	12,25
A7	0,060	21,30
A8	0,070	16,25
A9	0,002	20,62
A10	0,002	18,93
A11	0,012	19,45
A12	0,002	13,46

A13	0,015	18,05
A14	0,003	33,06
A15	0,049	29,47
A16	0,032	6,37
A17	0,011	32,92
A18	0,015	11,83
A19	0,003	17,02
A20	0,014	9,75
A21	0,001	12,12
A22	0,006	11,18
A23	0,016	10,64
A24	0,027	13,31
A25	0,010	18,22
A26	0,110	14,36
A27	0,049	12,02
A28	0,002	22,70
A29	0,034	15,75
A30	0,016	13,99
A31	0,010	15,11
A32	0,006	16,20
A33	0,034	13,30
A34	0,037	13,80
A35	0,031	13,19
A36	0,039	18,42
A37	0,002	13,01
A38	0,001	15,53
A39	0,021	16,72
A40	0,004	14,20
A41	0,060	13,54
A42	0,098	13,53
B1	0,002	11,90
B2	0,002	13,73
B3	0,027	10,95
B4	0,003	14,82

B5	0,004	13,14
B6	0,001	16,75
B7	0,007	17,54
B8	0,003	17,89
B9	0,001	14,33
B10	0,006	16,55
C1	0,029	13,59
C2	0,029	11,95
C3	0,077	17,50
C4	0,017	19,82

Таблица 3 обобщает данные анализа *in vitro*, относящиеся к деградации BRD9 в присутствии иллюстративных соединений.

№ соединения	DC50 BRD9 (мкМ)	Deg Amax BRD9, %
D1	0,016	14,78
D2	0,015	13,05
D3	0,047	17,62
D4	0,003	16,34
E1	0,006	19,40
E2	0,035	12,45
E3	0,002	18,38
E4	0,034	19,61
E5	0,005	14,46
E6	0,009	21,29
E7	0,004	18,57
E12	0,030	33,47
E13	0,002	13,06
E14	0,001	18,10
E15	0,017	19,85
E16	0,001	16,58
E17	0,005	18,79
E18	0,019	16,66
E22	0,034	39,25
E23	0,011	14,27
E24	0,042	17,08

E25	0,001	13,02
E27	0,033	22,28
E28	0,021	23,20
E29	0,001	19,48
E30	0,003	11,19
E31	0,001	16,43
E32	0,001	17,58
E33	0,005	14,29
E34	0,002	13,08
E35	0,006	15,90
E36	0,006	12,80
E37	0,009	13,77
E39	0,004	14,60
E40	0,029	10,51
E42	0,004	17,34
E43	0,003	17,45
E45	0,007	15,28
E46	0,033	15,69
E47	0,049	32,89
E48	0,002	15,41
E49	0,007	19,41
E50	0,008	13,47
E51	0,007	11,66
E52	0,004	14,99
E53	0,004	16,11
E54	0,004	18,33
E55	0,005	18,12
E56	0,001	19,65

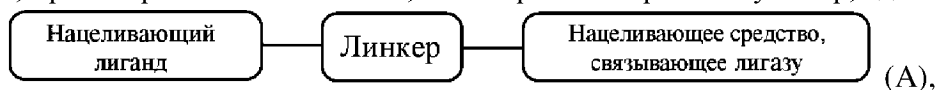
Таким образом, после описания нескольких аспектов нескольких вариантов осуществления специалистам в данной области техники должны быть понятны различные изменения, модификации и улучшения. Предполагается, что такие изменения, модификации и улучшения являются частью настоящего изобретения и находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, вышеприведенное описание и графические материалы приведены только в качестве примера.

Специалистам в данной области будут понятны многочисленные эквиваленты

конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, или же путем проведения всего лишь обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

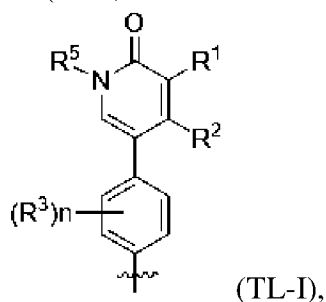


нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9;

линкер представляет собой группу, которая ковалентно связывает нацеливающий лиганд с нацеливающим средством, связывающим лигазу;

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с лигазой (например, цереблон-содержащей убиквитинлигазой E3).

2. Соединение по п. 1, где нацеливающий лиганд представляет собой соединение формулы (TL-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

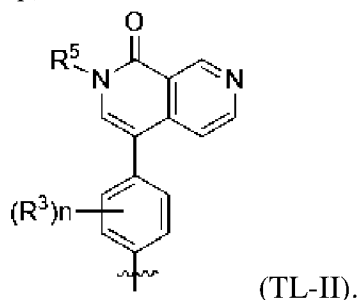
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

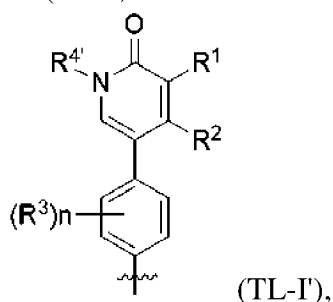
n равняется 0, 1 или 2.

3. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где нацеливающий лиганд представляет собой соединение формулы (TL-II):



4. Соединение по п. 1, где нацеливающий лиганд представляет собой соединение

формулы (TL-I'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

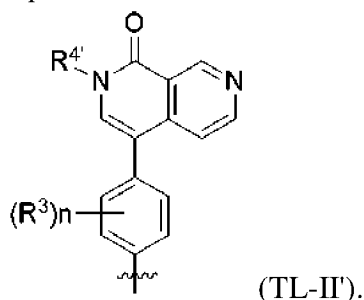
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

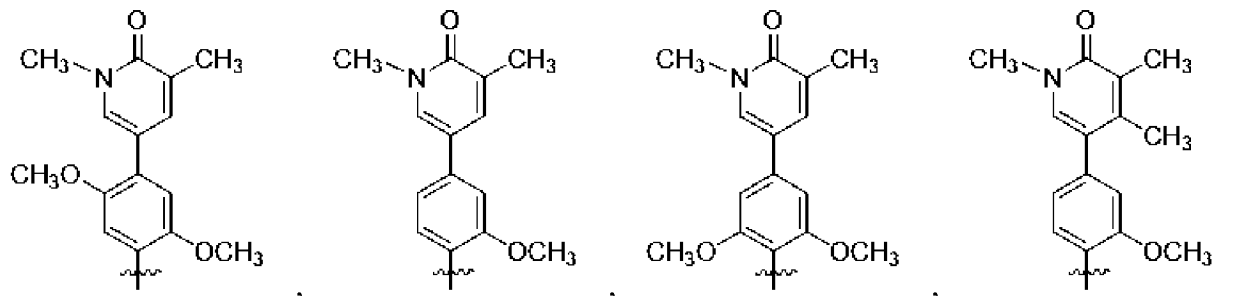
$R^{4'}$ выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

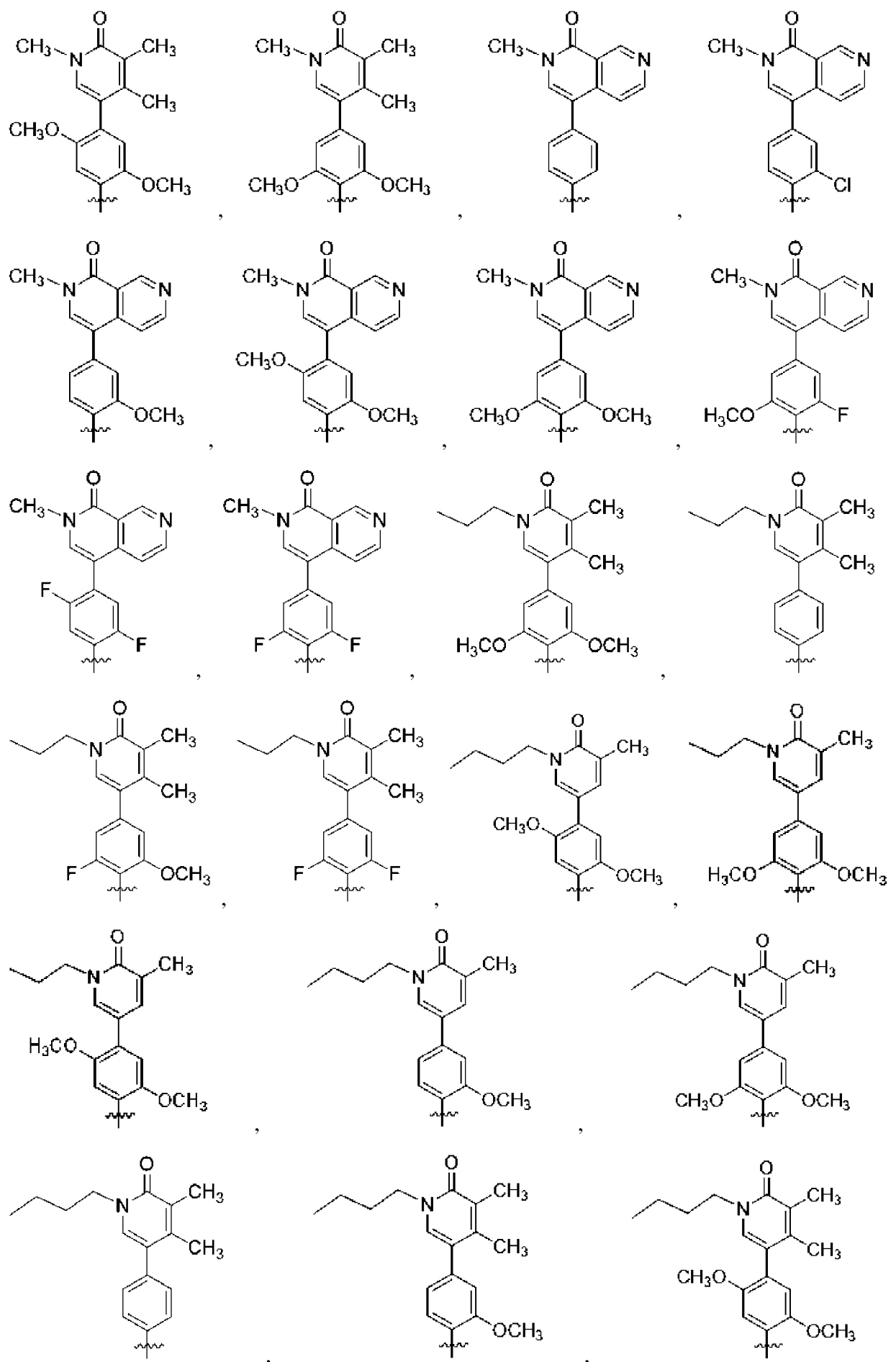
n равняется 0, 1 или 2.

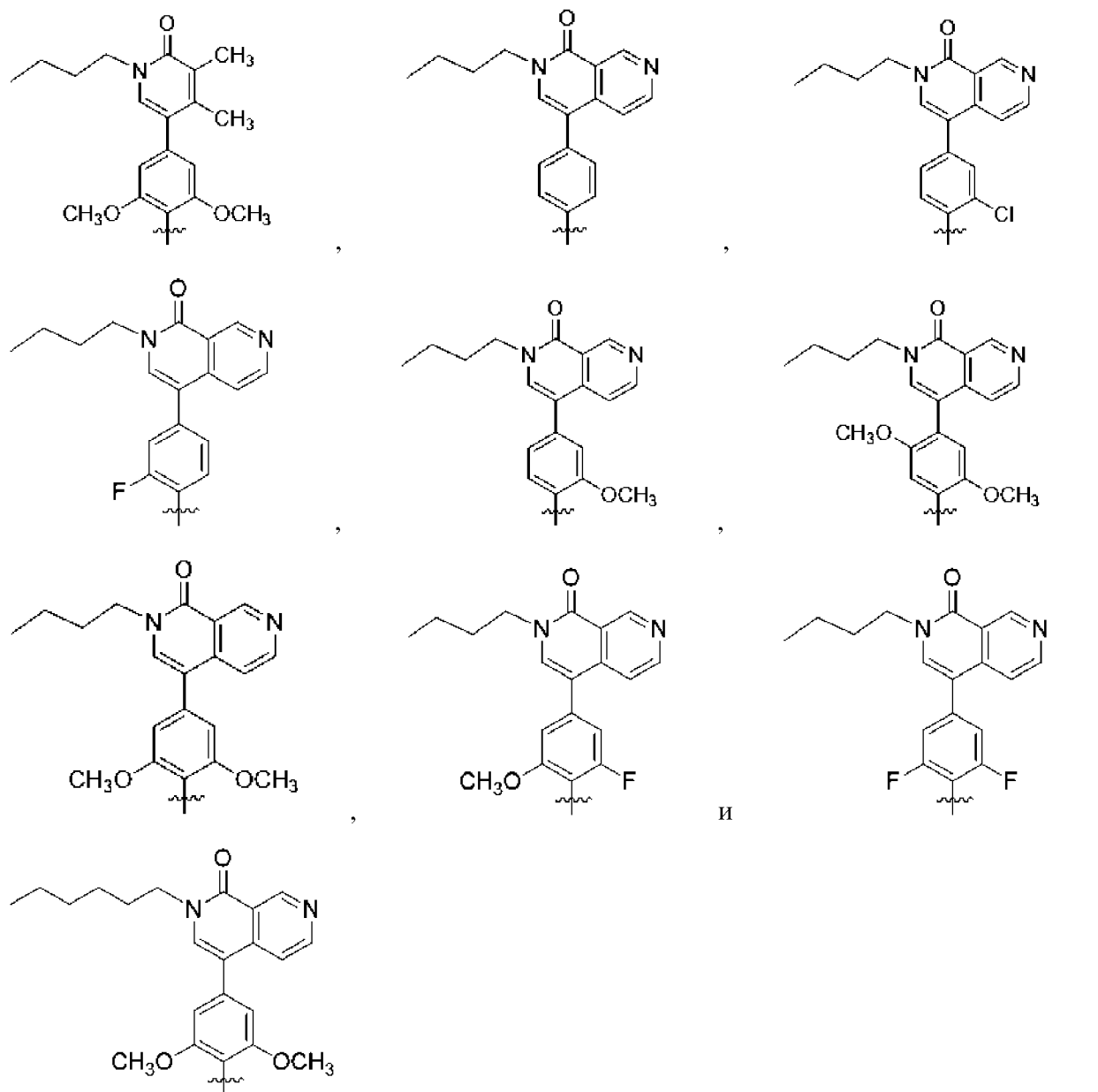
5. Соединение по п. 1 или п. 4 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где нацеливающий лиганд представляет собой соединение формулы (TL-II'):



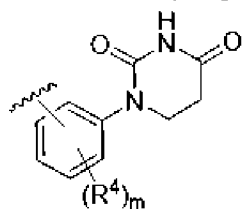
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где нацеливающий лиганд выбран из группы, состоящей из







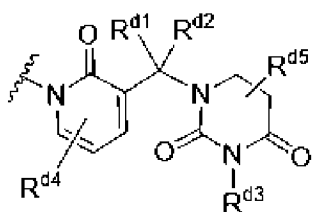
7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-I):



(TLB-I), или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкоксила и галогена; и m равняется 0, 1 или 2.

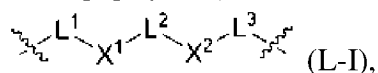
8. Соединение по любому из пп. 1-6, где нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой соединение формулы (TLB-I):



(TLB-I), или его фармацевтически приемлемые соль,

гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; R^{d3} представляет собой H; R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; и R^{d5} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где линкер представляет собой соединение формулы (L-I):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду;

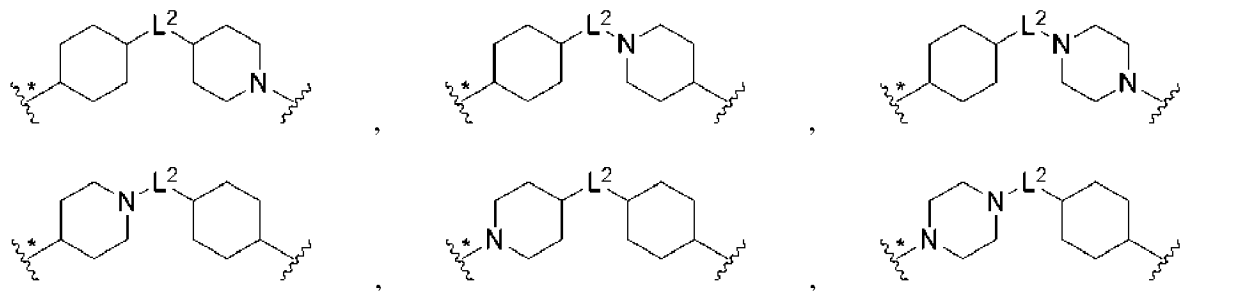
каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

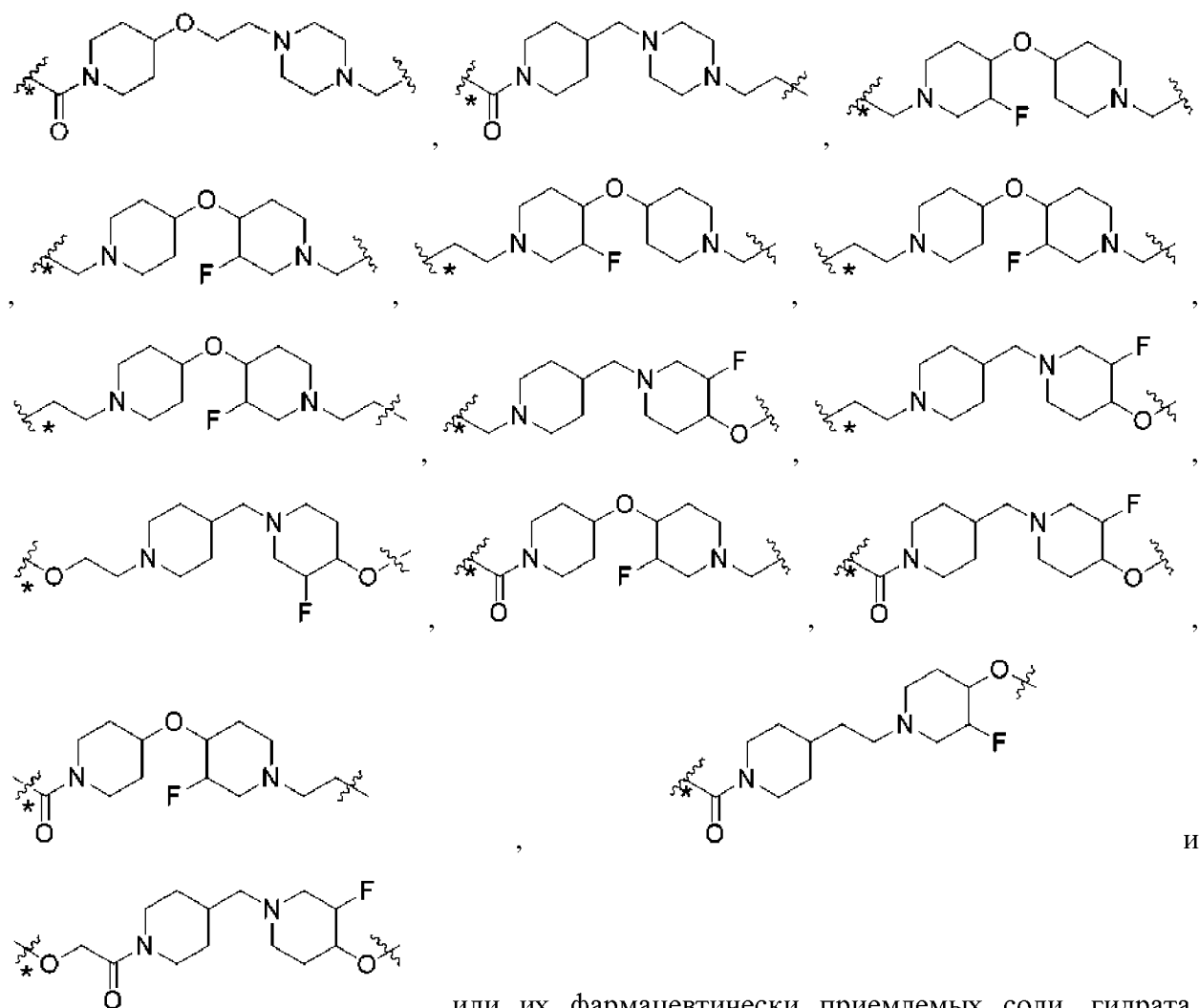
L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил; и

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (L-I); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь.

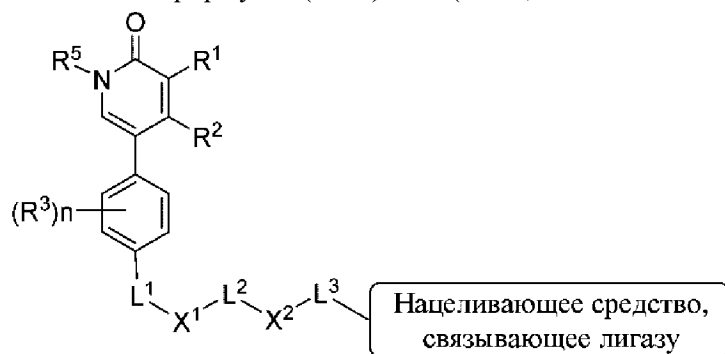
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из





, или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера, при этом * обозначает точку присоединения к нацеливающему средству, связывающему лигазу.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-I) или (BF-I'):



(BF-I),

или



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-I) или (BF-I');;

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-I) или (BF-I'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

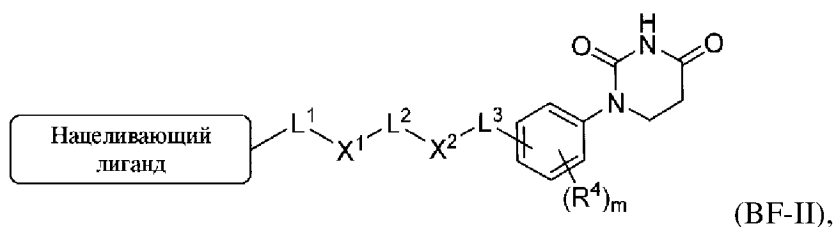
$R^{4'}$ выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2; и

нацеливающее средство, связывающее лигазу, представляет собой группу, которая способна к связыванию с убиквитинлигазой, например, убиквитинлигазой E3, такой как предусматривающая цереблон.

13. Соединение по любому из пп. 1-3, 6, 7 и пп. 9-12, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-II):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду в формуле (BF-II);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоцикла и гетероцикла, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-II); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

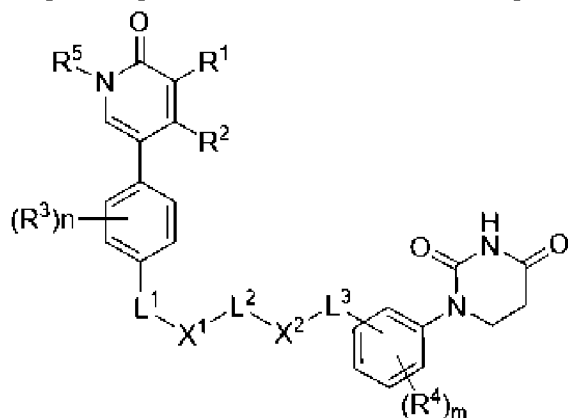
R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

m равняется 0, 1 или 2; и

нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9.

14. Соединение по любому из пп. 1-3, 6, 7 и пп. 9-13, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-III) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где



формула (BF-III),

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III);

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, O, $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R^4 выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2.

15. Соединение по любому из пп. 1-3, 6, 7 и пп. 9-14, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-III) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

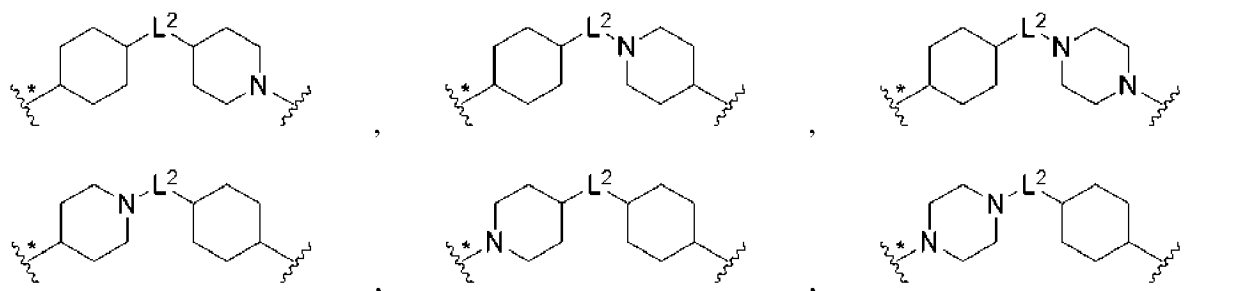
где

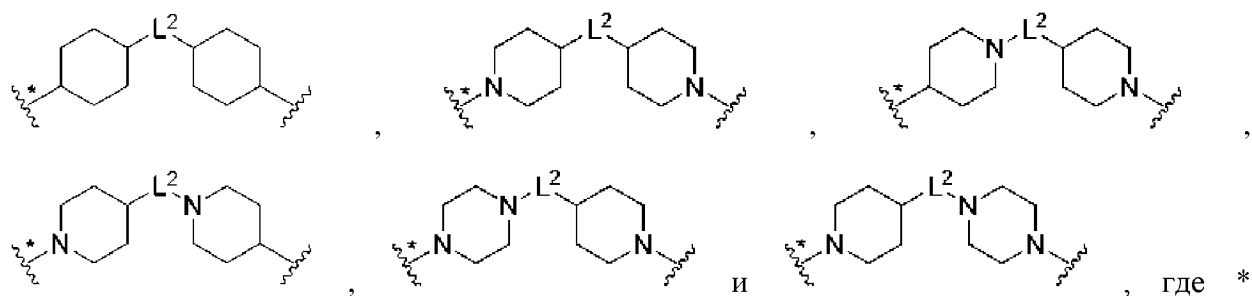
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^1 выбран из группы, состоящей из O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена, $C(O)-C_{1-6}$ алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III);

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из





обозначает точку присоединения к L^1 , и где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a представляет собой галоген;

L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена;

L^3 выбран из группы, состоящей из O, C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена и *C(O)- C_{1-6} алкилен-O, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

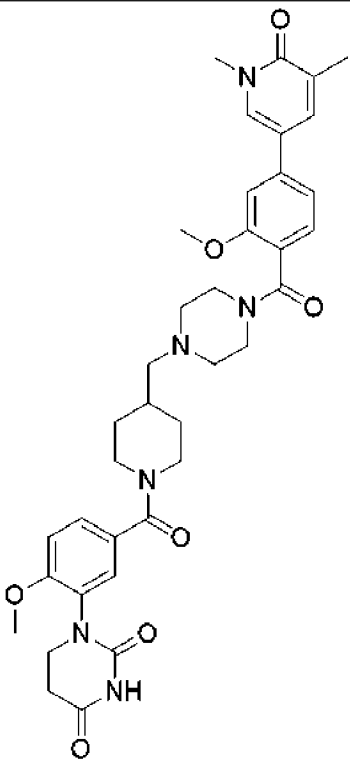
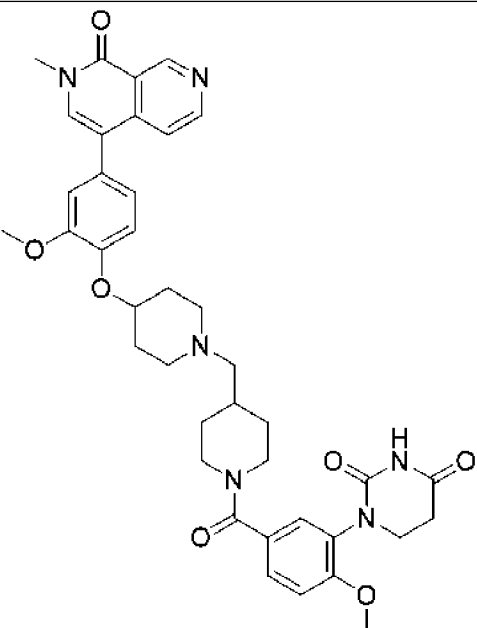
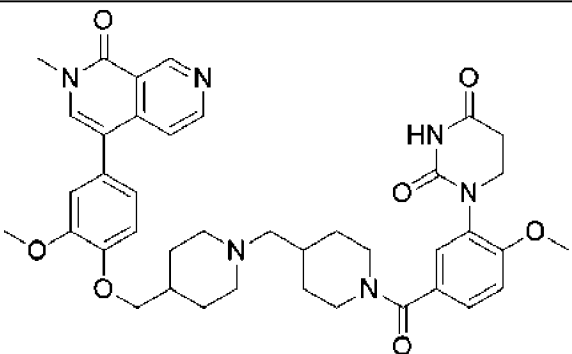
R^4 выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

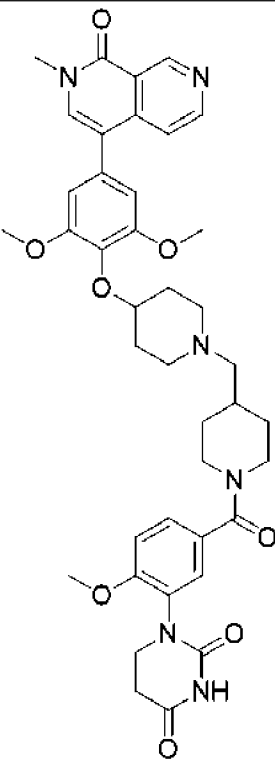
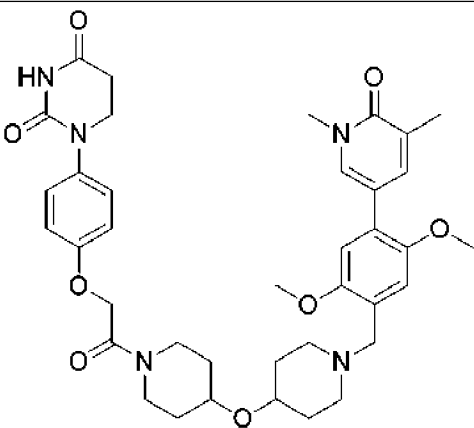
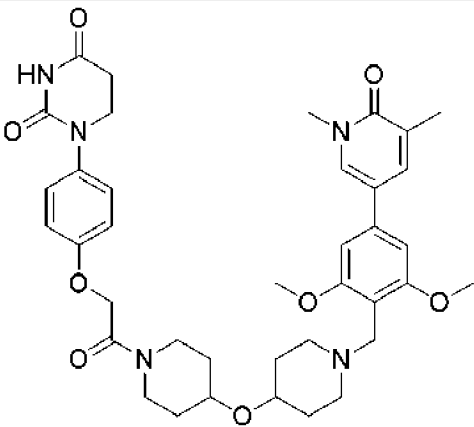
R^5 представляет собой C_{1-6} алкил; и

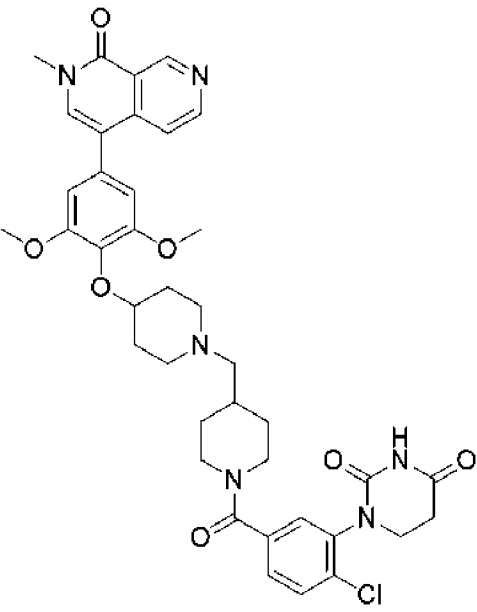
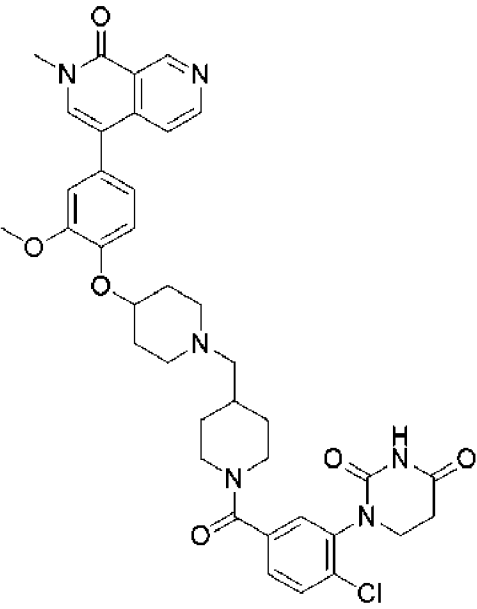
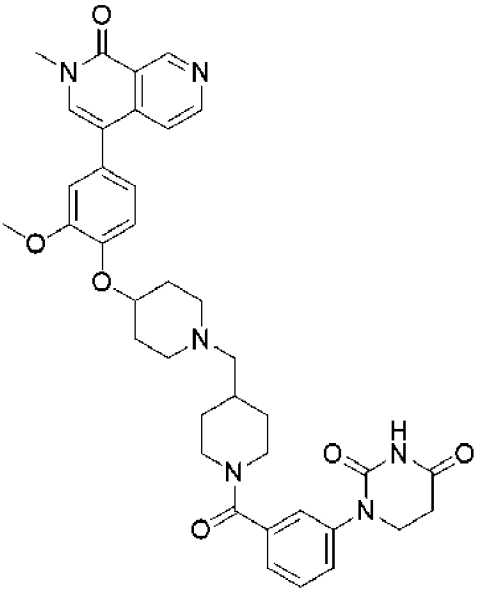
каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2.

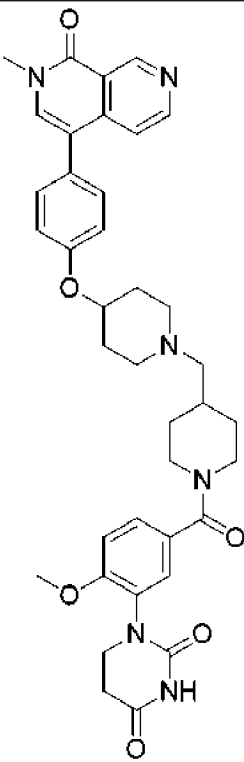
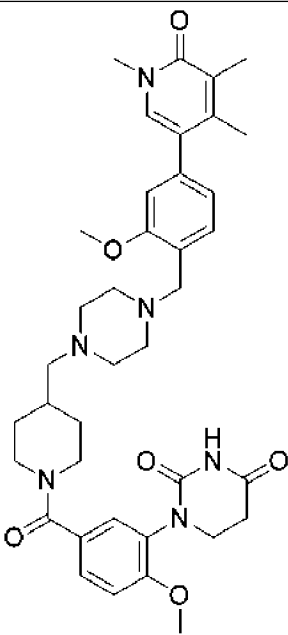
16. Соединение по любому из пп. 1-3, 6, 7 и пп. 9-15 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, выбранные из группы, состоящей из

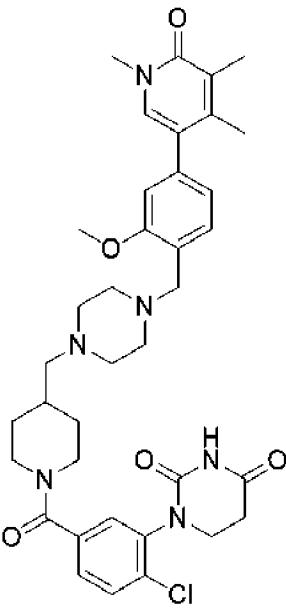
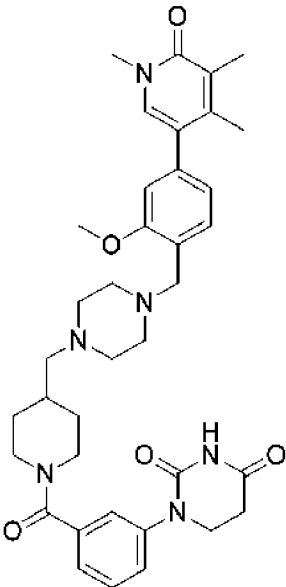
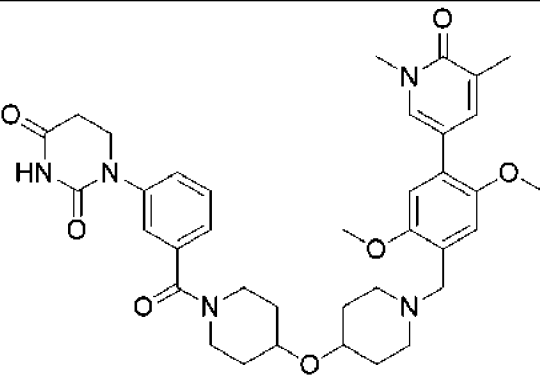
Номер соединения	Структура соединения
A1	
A2	

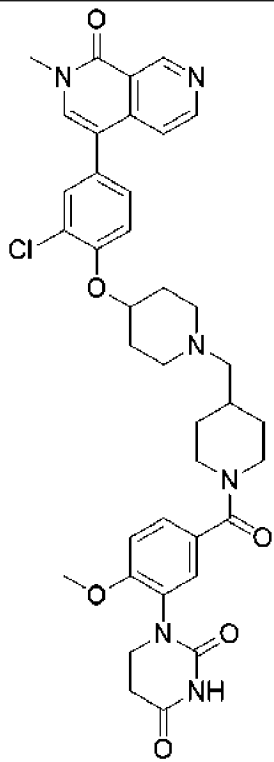
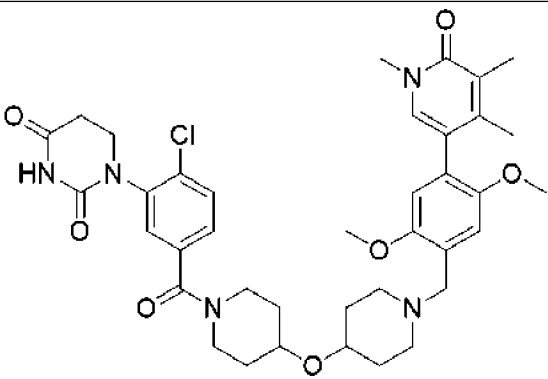
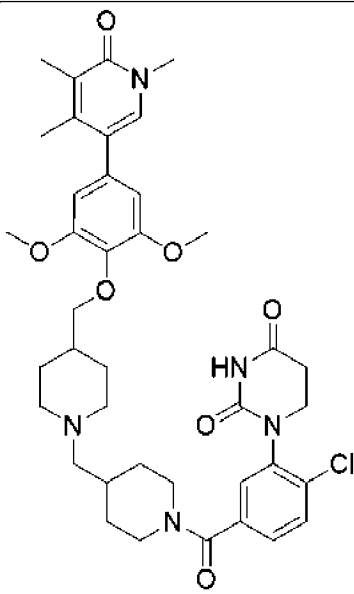
A3	 <chem>Cc1cc(C(=O)c2ccc(OC)c2CNCCNCC(=O)c3ccc(OC)c3C(=O)c4ccc(OC)c4C(=O)c5ccc(OC)c5)ccn1</chem>
A4	 <chem>Cc1cc(C(=O)c2ccc(OC)c2CNCCNCC(=O)c3ccc(OC)c3C(=O)c4ccc(OC)c4C(=O)c5ccc(OC)c5)ccn1</chem>
A5	 <chem>Cc1cc(C(=O)c2ccc(OC)c2CNCCNCC(=O)c3ccc(OC)c3C(=O)c4ccc(OC)c4C(=O)c5ccc(OC)c5)ccn1</chem>

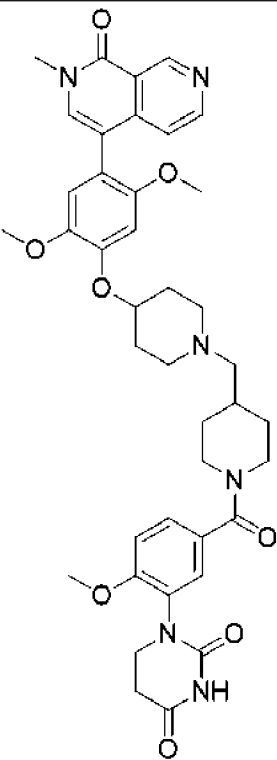
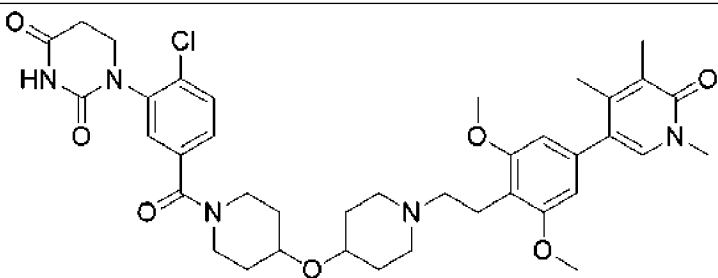
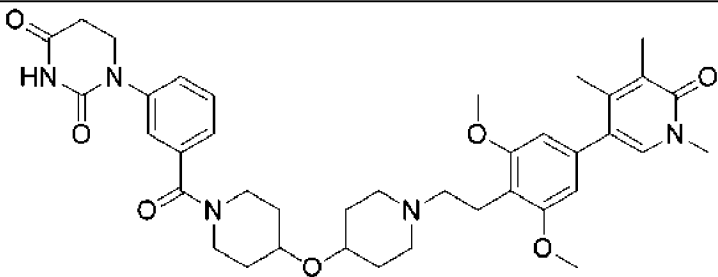
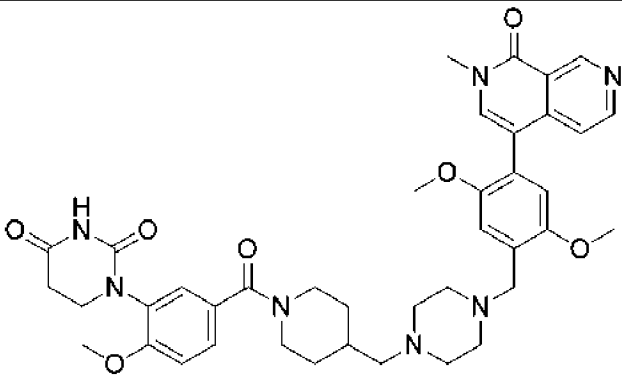
A6	 <chem>CN1C=CC2=C(N1)N=CN=C2c3cc(OC)c(OC)cc3Oc4ccncc4CNc5ccncc5C(=O)c6cc(OC)ccc6N7C(=O)NCCC7=O</chem>
A7	 <chem>CN1C(=O)NCCC1=Oc2ccc(OCC(=O)N3CCOCC3Oc4ccncc4CNc5cc(OC)c(OC)cc5C6=C(NC)C(=O)N(C)C=C6)cc2</chem>
A8	 <chem>CN1C(=O)NCCC1=Oc2ccc(OCC(=O)N3CCOCC3Oc4ccncc4CNc5cc(OC)c(OC)cc5C6=C(NC)C(=O)N(C)C=C6)cc2</chem>

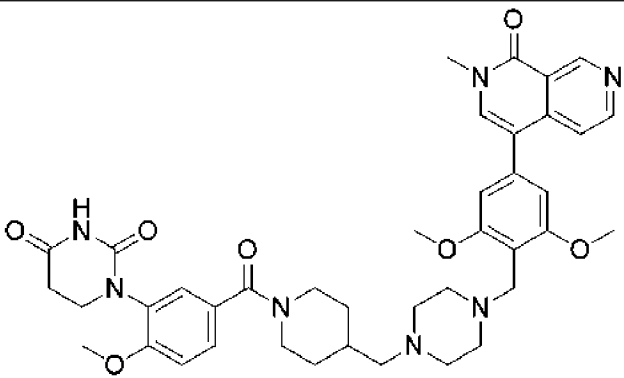
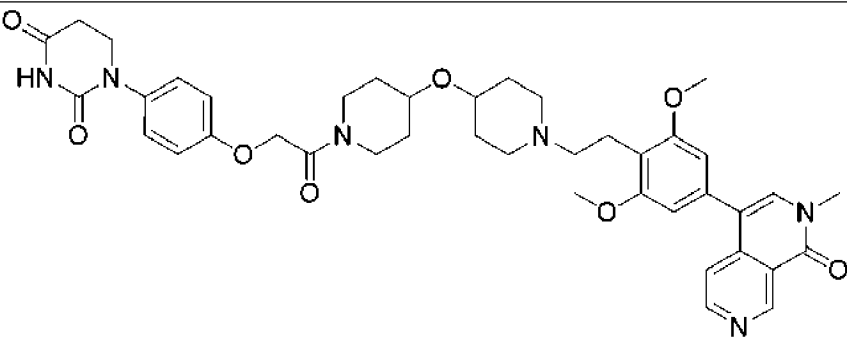
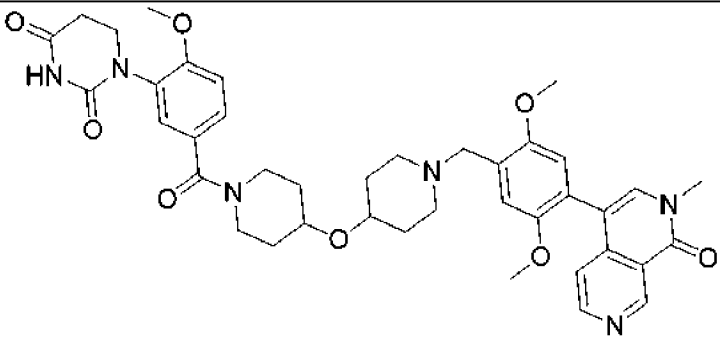
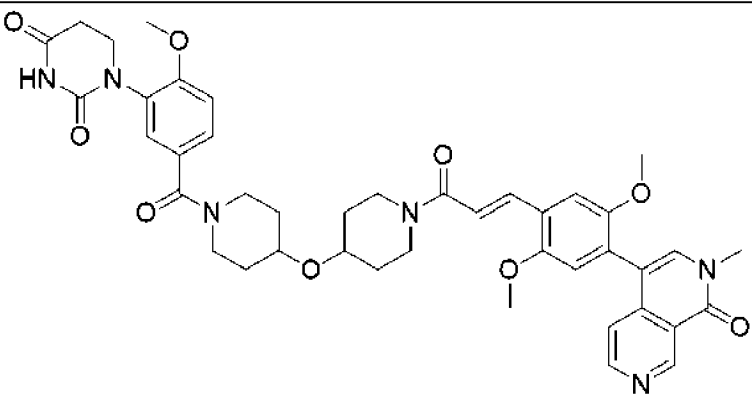
A9	 Chemical structure A9: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a methyl group on the nitrogen and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 6-position. This phenyl group is connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a methylene bridge to another piperidine ring. This second piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is part of a 2-chlorophenyl ring. The 2-chlorophenyl ring is also substituted with a 1,3-dioxane-2-carboxamide group.
A10	 Chemical structure A10: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a methyl group on the nitrogen and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 6-position. This phenyl group is connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a methylene bridge to another piperidine ring. This second piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is part of a 2-chlorophenyl ring. The 2-chlorophenyl ring is also substituted with a 1,3-dioxane-2-carboxamide group.
A11	 Chemical structure A11: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a methyl group on the nitrogen and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 6-position. This phenyl group is connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a methylene bridge to another piperidine ring. This second piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is part of a 2-chlorophenyl ring. The 2-chlorophenyl ring is also substituted with a 1,3-dioxane-2-carboxamide group.

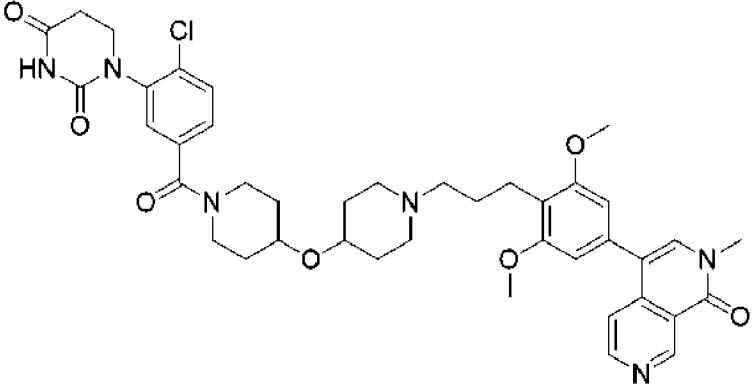
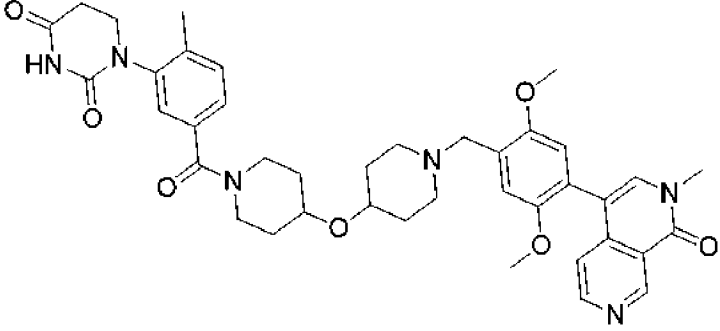
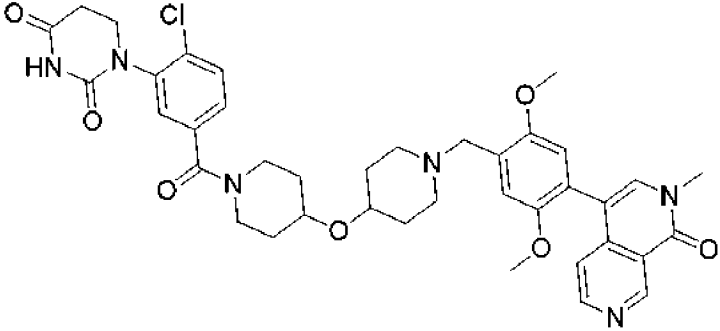
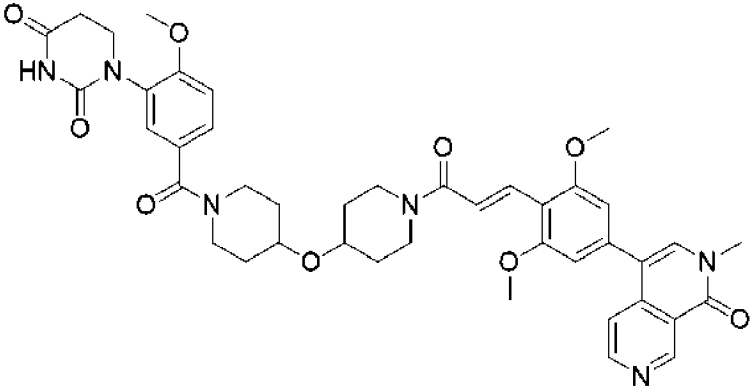
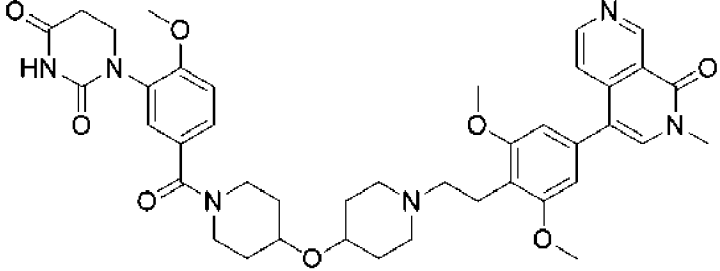
A12	 Chemical structure A12: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a methyl group on the nitrogen and a phenyl ring at the 2-position. The phenyl ring is connected via an ether linkage to a piperidine ring. This piperidine ring is further connected via a methylene bridge to another piperidine ring, which is substituted with a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a benzimidazole ring system, which is substituted with a methoxy group.
A13	 Chemical structure A13: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a methyl group on the nitrogen and a phenyl ring at the 2-position. The phenyl ring is connected via an ether linkage to a piperidine ring. This piperidine ring is further connected via a methylene bridge to another piperidine ring, which is substituted with a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a benzimidazole ring system, which is substituted with a methoxy group.

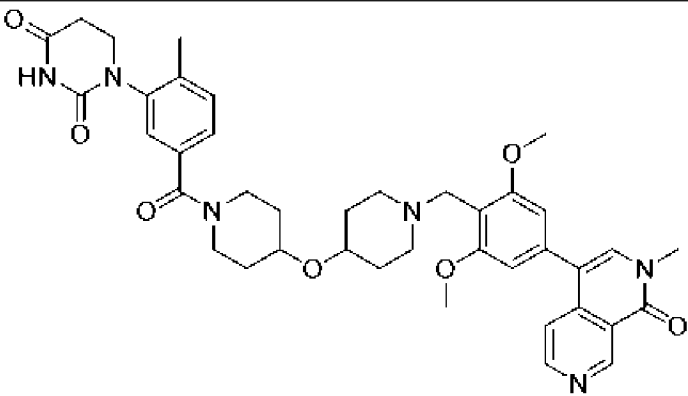
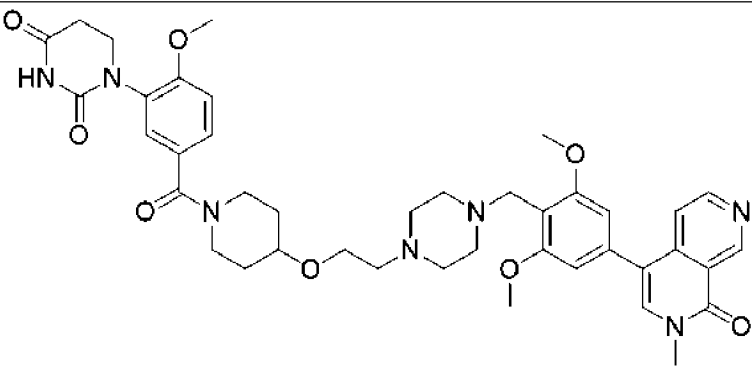
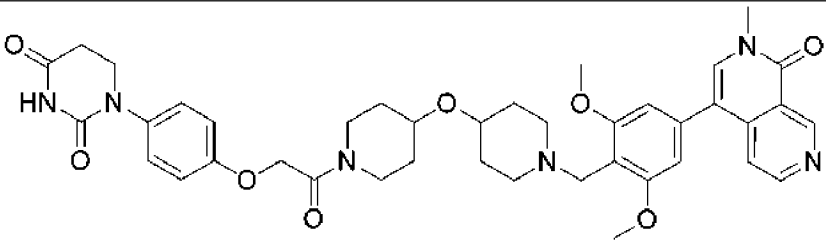
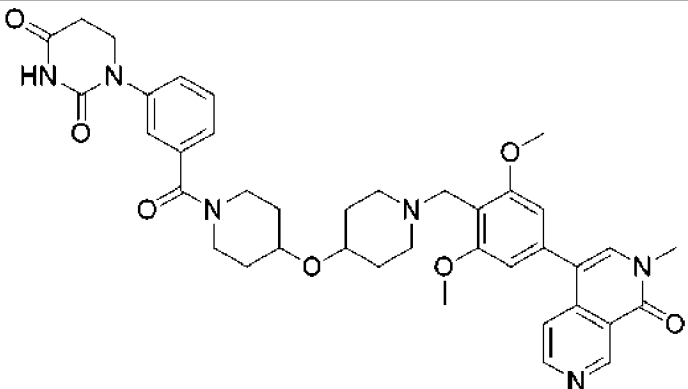
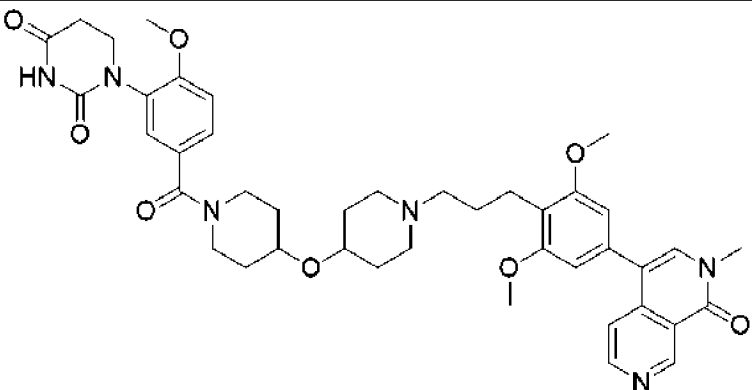
A14	 Chemical structure A14: A complex molecule featuring a 2-chlorophenyl ring substituted with a piperidine-4-carbonyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-isoindol-1-one group. The piperidine ring is further substituted with a (4-methoxyphenyl)methyl group, which is connected via a methylene bridge to a 2,4,6-trimethylpyrimidin-5-yl group.
A15	 Chemical structure A15: A complex molecule featuring a phenyl ring substituted with a piperidine-4-carbonyl group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-isoindol-1-one group. The piperidine ring is further substituted with a (4-methoxyphenyl)methyl group, which is connected via a methylene bridge to a 2,4,6-trimethylpyrimidin-5-yl group.
A16	 Chemical structure A16: A complex molecule featuring a central piperidine ring substituted with a (4-methoxyphenyl)methyl group and a (4-methoxyphenyl)methyl group. The piperidine ring is further substituted with a (4-methoxyphenyl)methyl group, which is connected via a methylene bridge to a 2,4,6-trimethylpyrimidin-5-yl group.

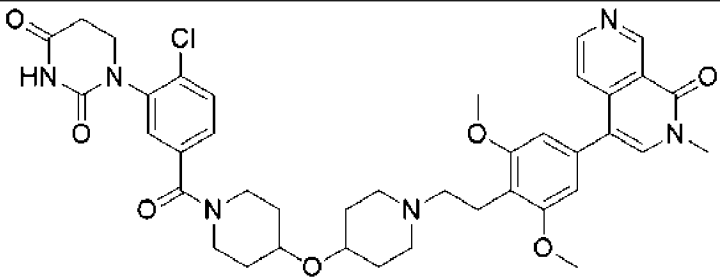
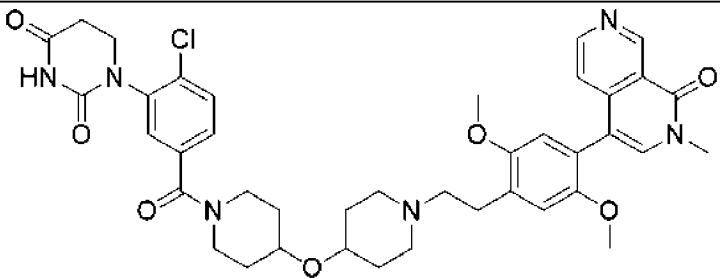
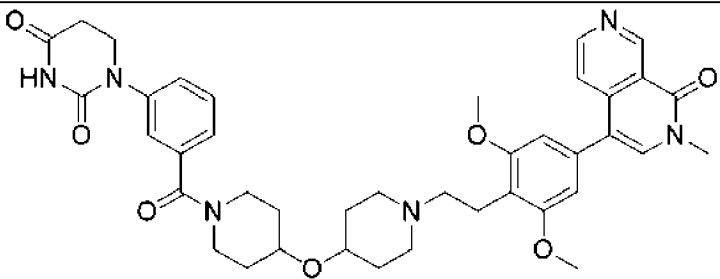
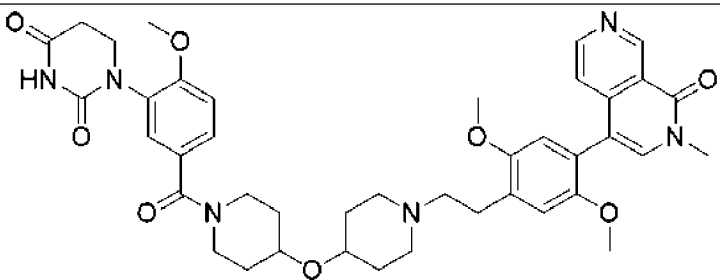
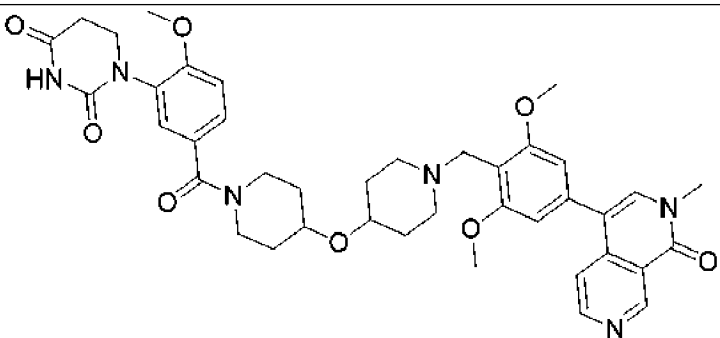
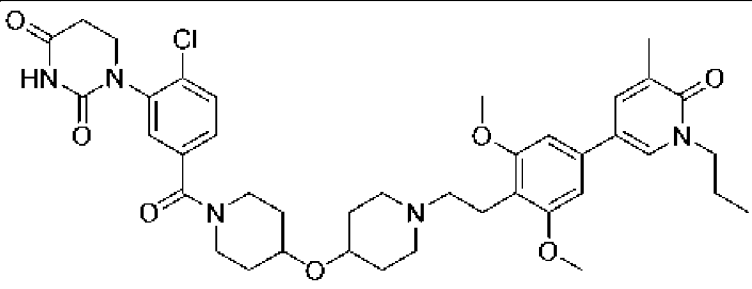
A17	 <chem>Cc1cc(C)c2c(c1)nc(=O)n2C3=CC=C(C=C3)OC4CCN(CC4)CC5CCN(CC5)C(=O)C6=CC=C(C=C6)OC7C(=O)NCC(=O)N7C8=CC=C(C=C8)C9=C(N1C=CC=CC=C1N1C=CC=CC=C1C9=O)C</chem>
A18	 <chem>Cc1cc(C)c2c(c1)nc(=O)n2C3=CC=C(C=C3)OC4CCN(CC4)CC5CCN(CC5)C(=O)C6=CC=C(C=C6)OC7C(=O)NCC(=O)N7C8=CC=C(C=C8)C9=C(N1C=CC=CC=C1N1C=CC=CC=C1C9=O)C</chem>
A19	 <chem>Cc1cc(C)c2c(c1)nc(=O)n2C3=CC=C(C=C3)OC4CCN(CC4)CC5CCN(CC5)C(=O)C6=CC=C(C=C6)OC7C(=O)NCC(=O)N7C8=CC=C(C=C8)C9=C(N1C=CC=CC=C1N1C=CC=CC=C1C9=O)C</chem>

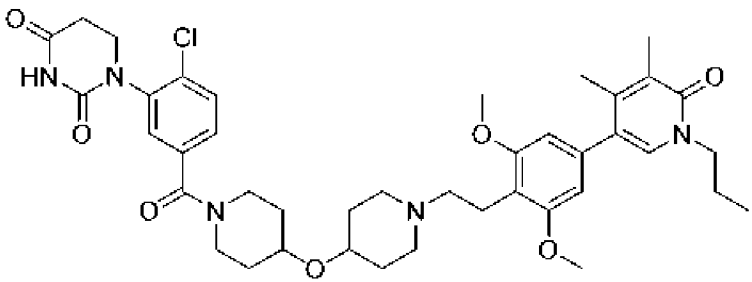
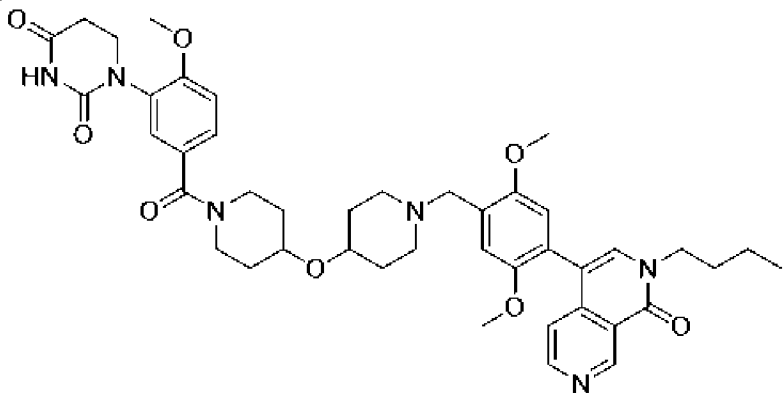
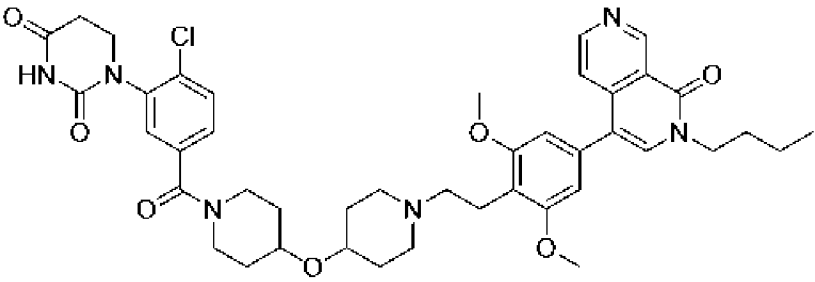
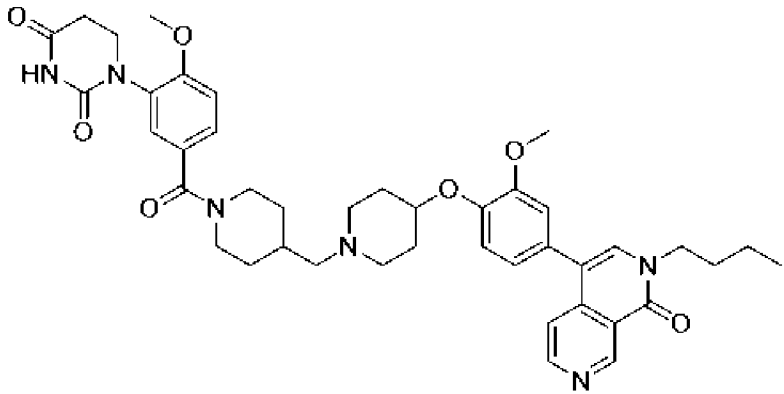
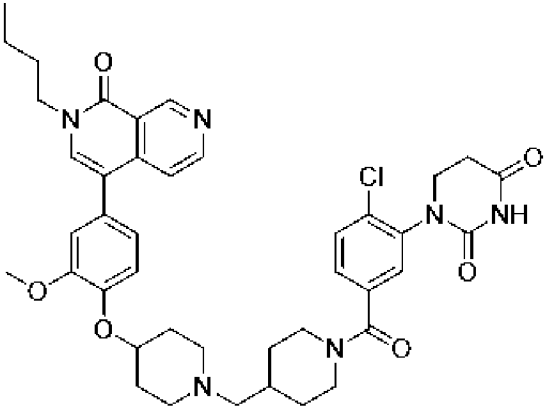
A20	
A21	
A22	
A23	

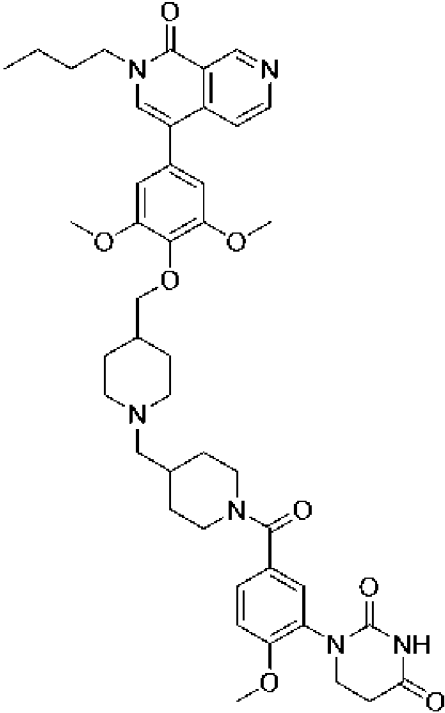
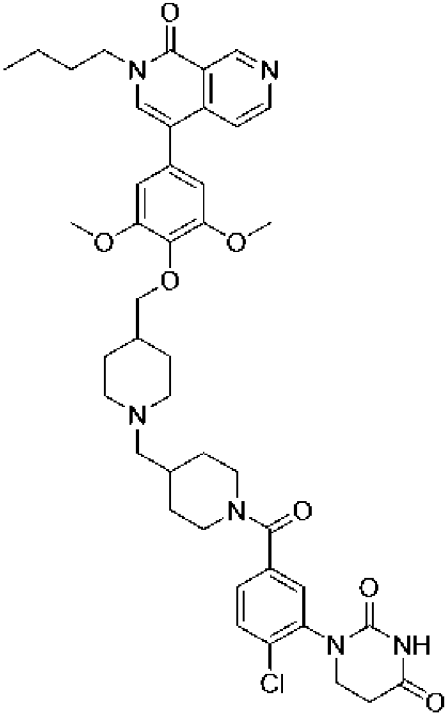
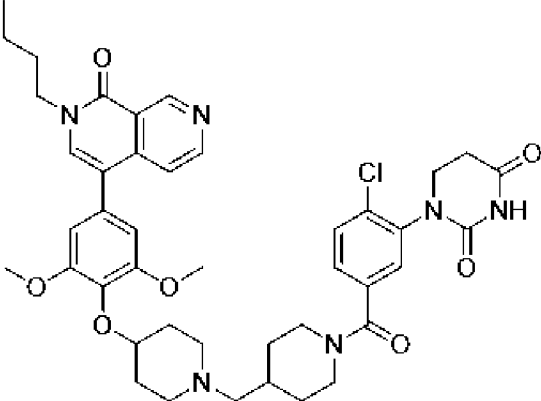
A24	
A25	
A26	
A27	

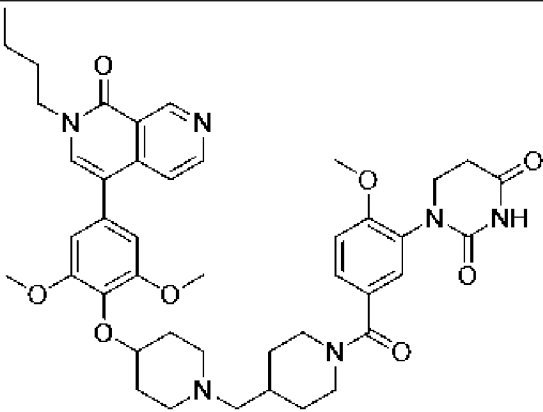
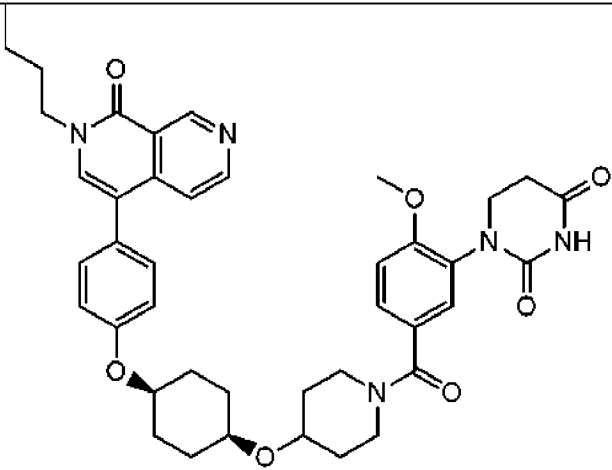
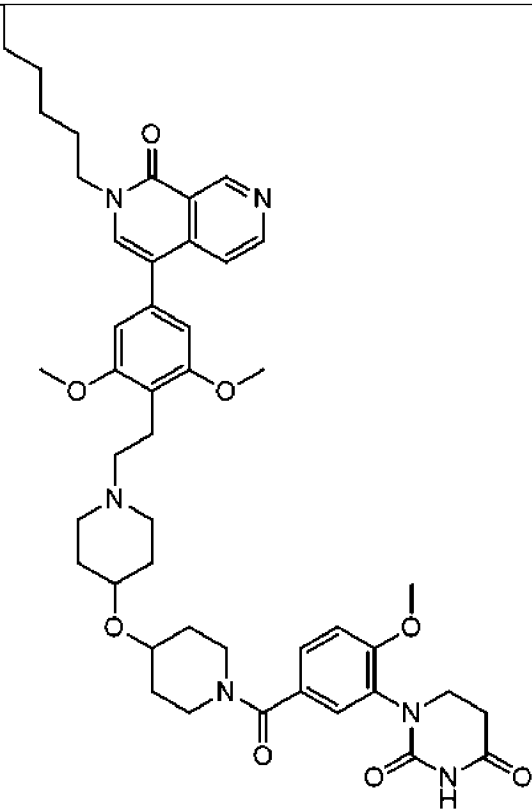
A28	
A29	
A30	
A31	
A32	

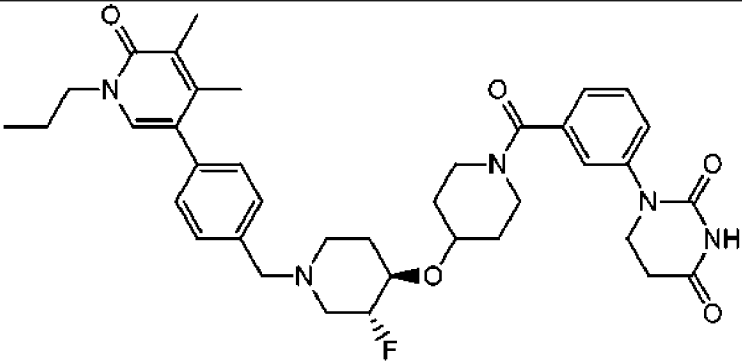
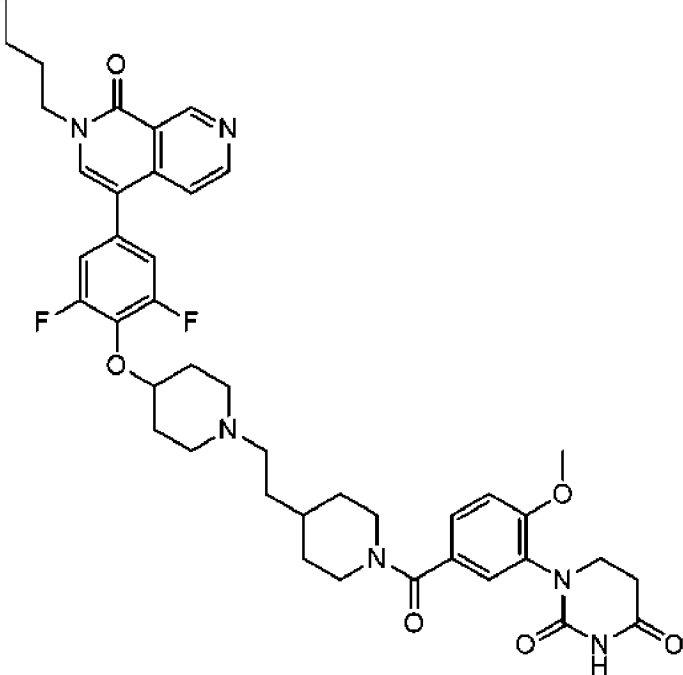
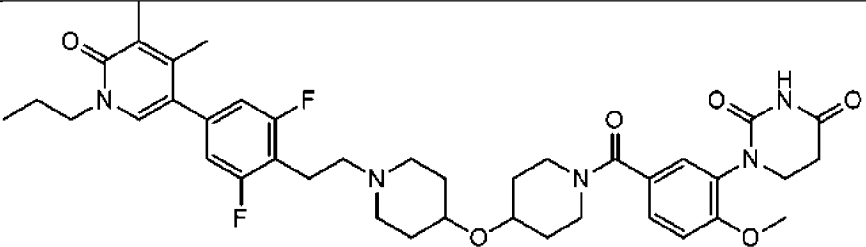
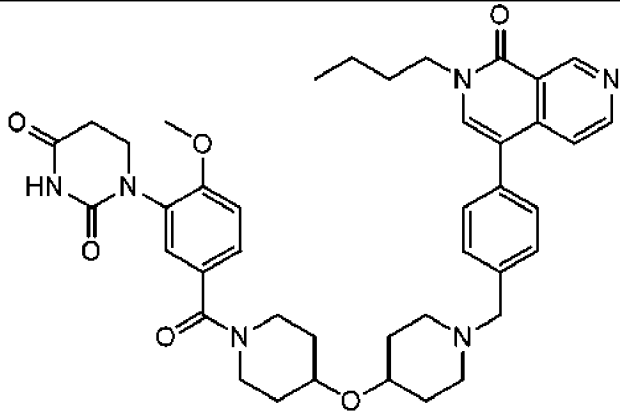
A33	
A34	
A35	
A36	
A37	

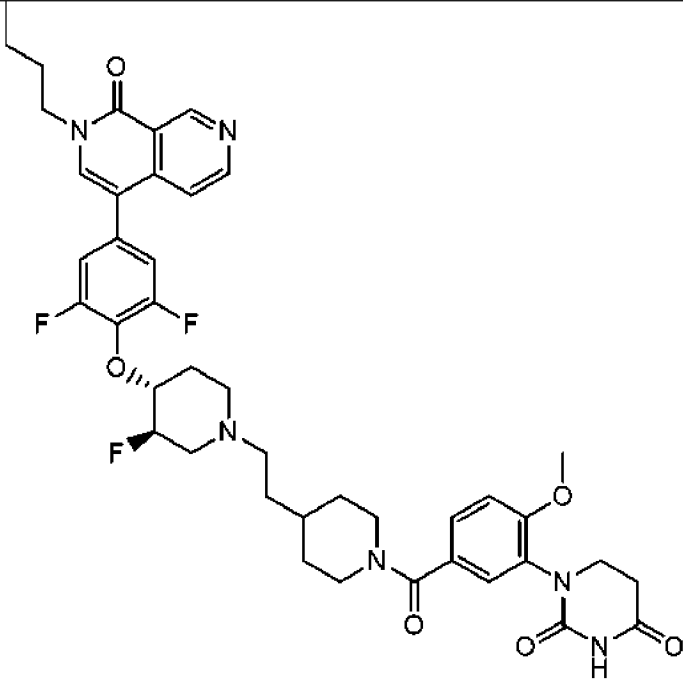
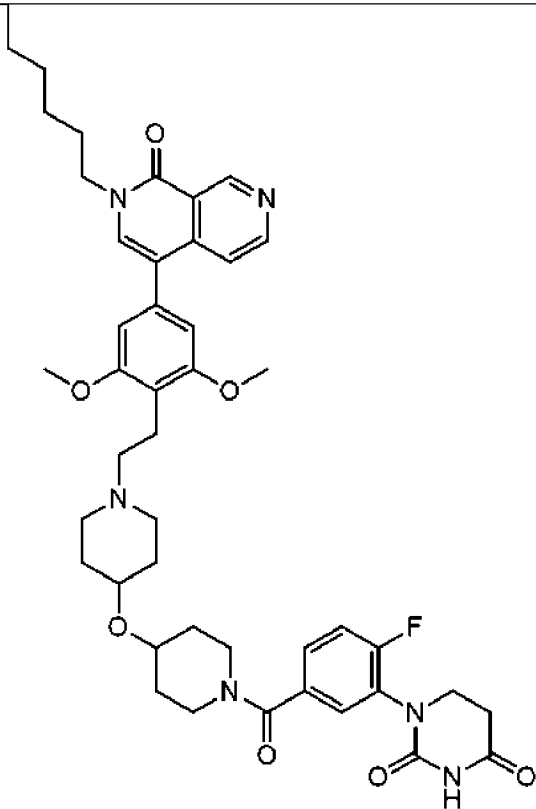
A38	
A39	
A40	
A41	
A42	
B1	

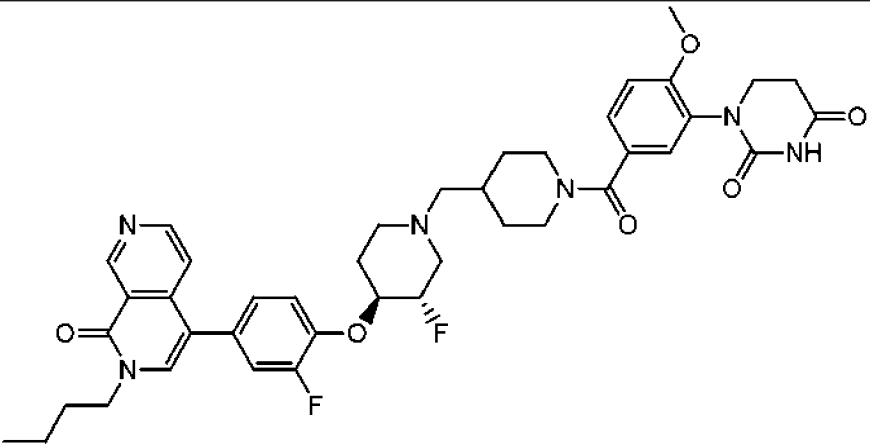
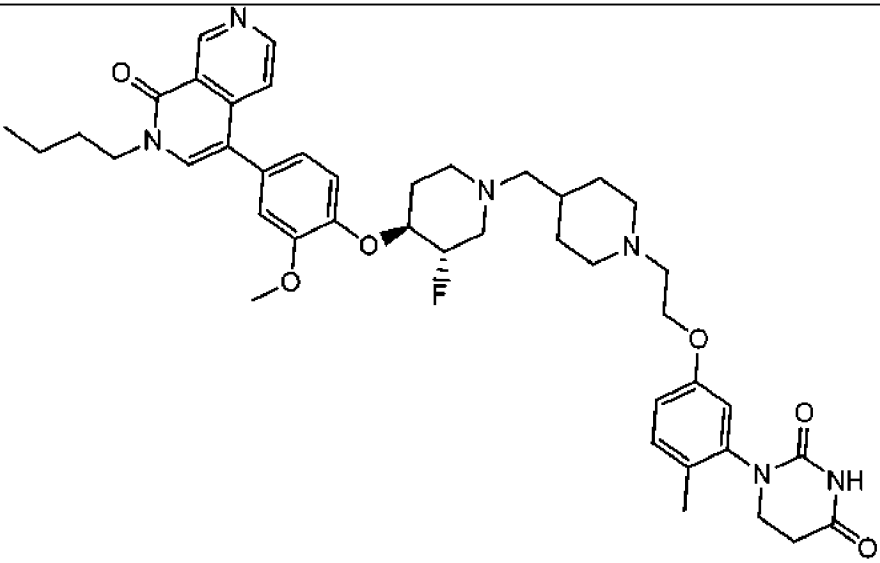
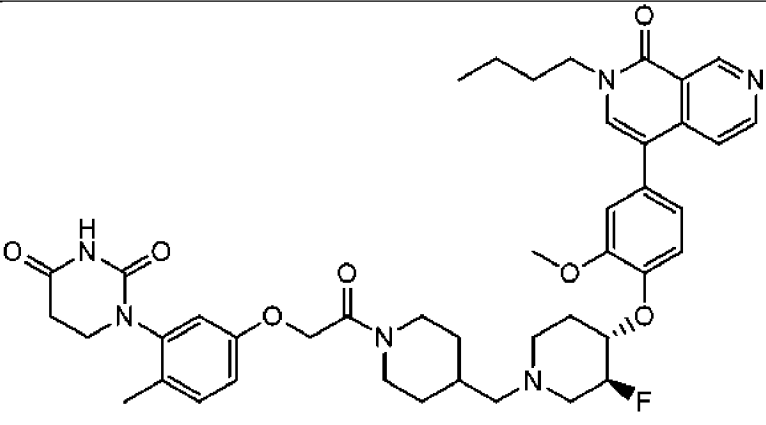
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	

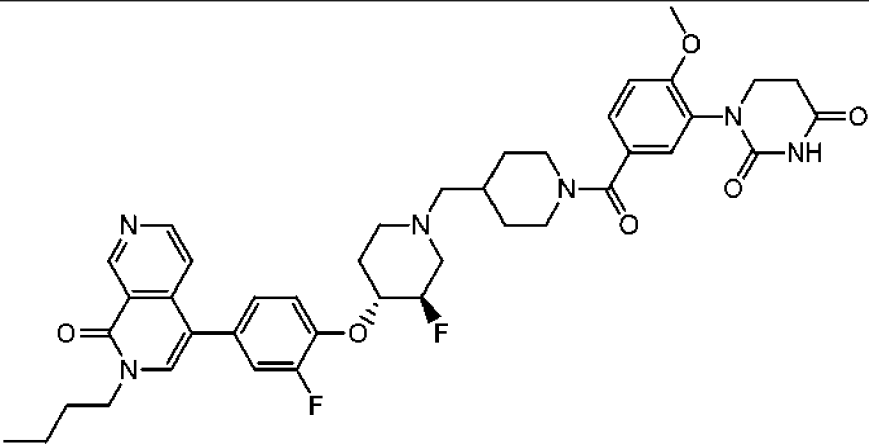
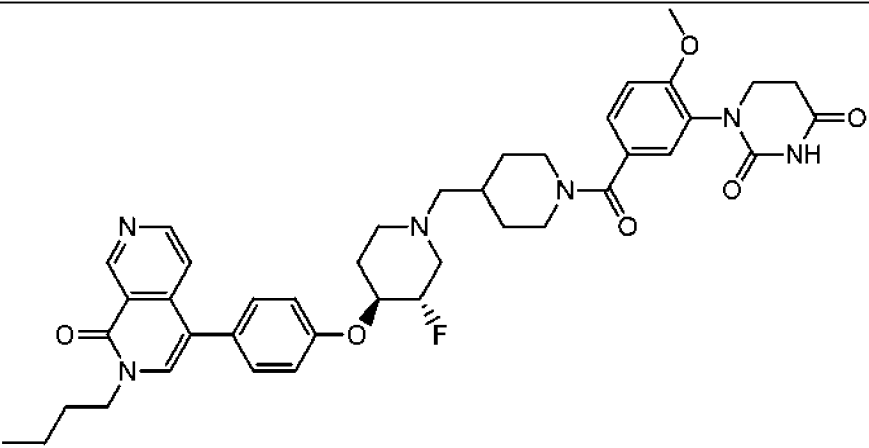
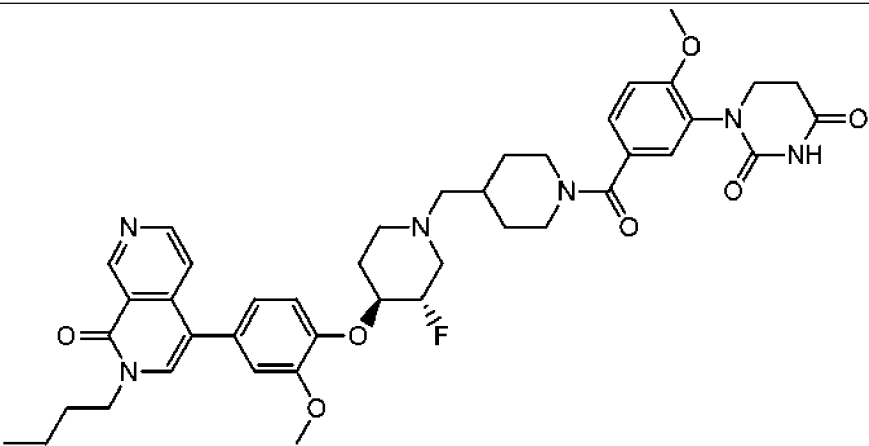
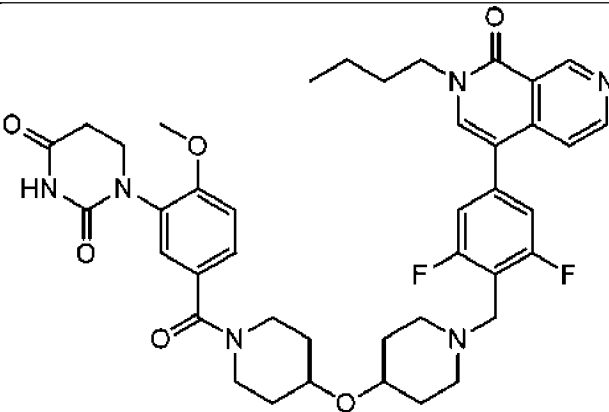
B7	 Chemical structure B7: A complex molecule featuring a quinoline-2(1H)-one core. The quinoline ring is substituted with a propyl group at the 3-position and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 4-position. The 3,5-dimethoxyphenyl group is linked via an ether bond to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via its nitrogen atom to a second piperidine ring. The second piperidine ring is linked via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is in turn linked to a 3-methoxyphenyl group. The 3-methoxyphenyl group is also linked via its nitrogen atom to a 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.
B8	 Chemical structure B8: A complex molecule featuring a quinoline-2(1H)-one core. The quinoline ring is substituted with a propyl group at the 3-position and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 4-position. The 3,5-dimethoxyphenyl group is linked via an ether bond to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via its nitrogen atom to a second piperidine ring. The second piperidine ring is linked via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is in turn linked to a 3-chlorophenyl group. The 3-chlorophenyl group is also linked via its nitrogen atom to a 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.
B9	 Chemical structure B9: A complex molecule featuring a quinoline-2(1H)-one core. The quinoline ring is substituted with a propyl group at the 3-position and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 4-position. The 3,5-dimethoxyphenyl group is linked via an ether bond to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via its nitrogen atom to a second piperidine ring. The second piperidine ring is linked via its nitrogen atom to a carbonyl group, which is in turn linked to a 3-chlorophenyl group. The 3-chlorophenyl group is also linked via its nitrogen atom to a 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl group.

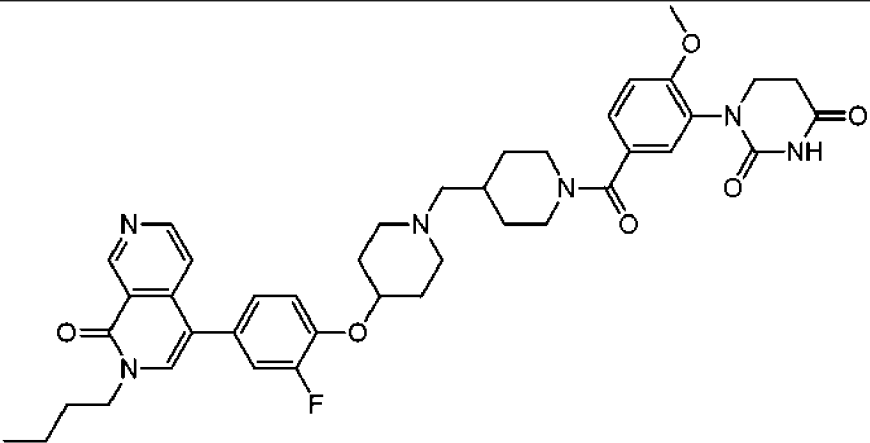
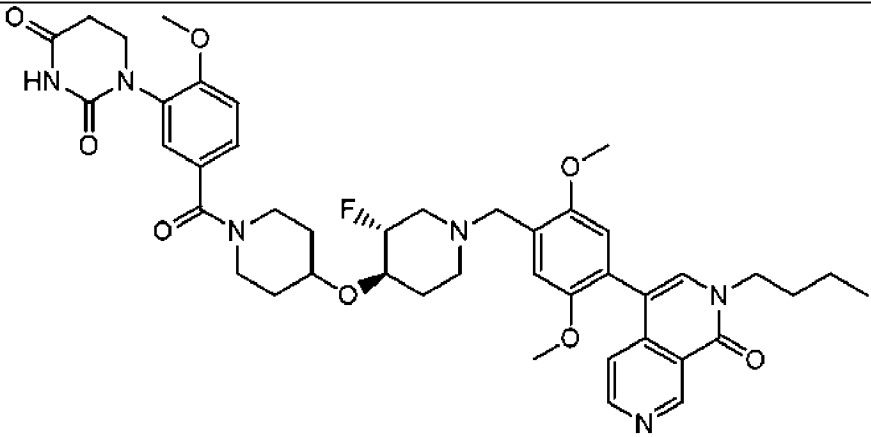
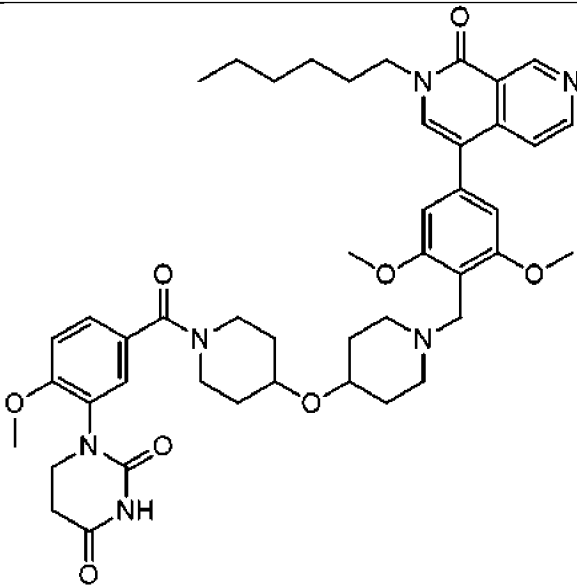
B10	 Chemical structure B10: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 2-position. This phenyl group is linked via an oxygen atom to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a methoxy group and a carbonyl group, which is connected to a 4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is also substituted with a carbonyl group and a 1,3-dioxane-2-carboxamide group.
E3	 Chemical structure E3: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 4-phenoxyphenyl group at the 2-position. The phenoxy group is linked via an oxygen atom to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is further substituted with a carbonyl group, which is connected to a piperidine ring. The piperidine ring is also substituted with a carbonyl group and a 1,3-dioxane-2-carboxamide group.
E4	 Chemical structure E4: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 3,5-dimethoxyphenyl group at the 2-position. This phenyl group is linked via an oxygen atom to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a methoxy group and a carbonyl group, which is connected to a 4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is also substituted with a carbonyl group and a 1,3-dioxane-2-carboxamide group.

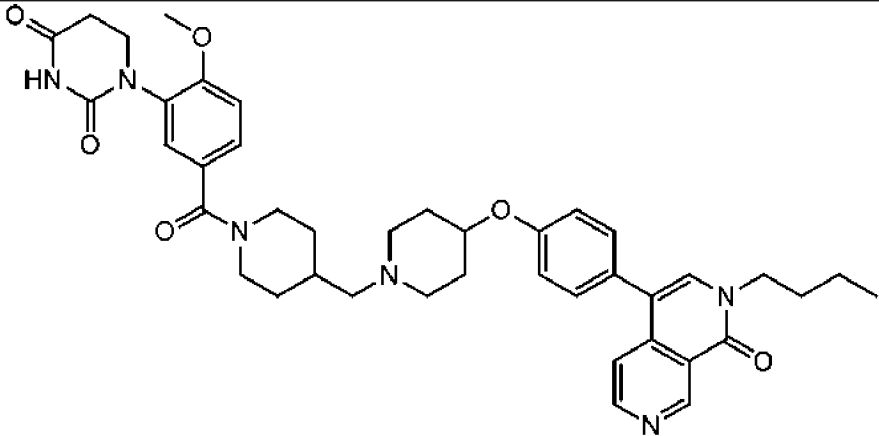
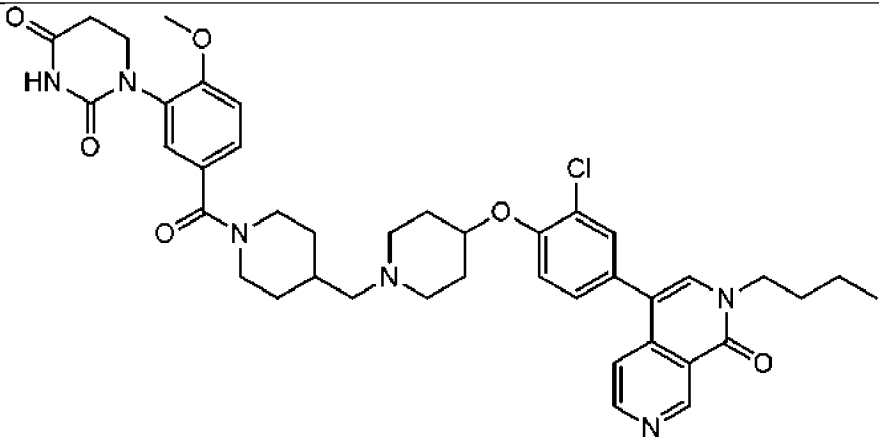
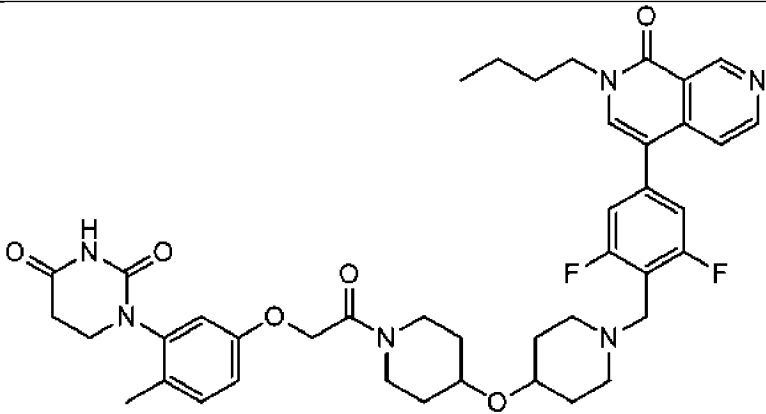
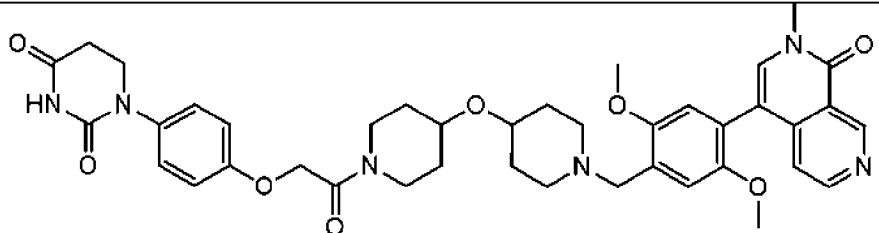
E5	 Chemical structure of compound E5: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-(4-(2-(2-fluoro-2-(2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl)benzoyl)oxy)ethyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety. The central piperidine ring is substituted with a fluorine atom and an ether linkage to a 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group.
E6	 Chemical structure of compound E6: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-(4-(2-(2-fluoro-2-(2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl)benzoyl)oxy)ethyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety. The central piperidine ring is substituted with a fluorine atom and an ether linkage to a 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group.
E12	 Chemical structure of compound E12: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-(4-(2-(2-fluoro-2-(2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl)benzoyl)oxy)ethyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety. The central piperidine ring is substituted with a fluorine atom and an ether linkage to a 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group.
E13	 Chemical structure of compound E13: A complex molecule featuring a 4-ethyl-2-methyl-6-(4-(2-(2-fluoro-2-(2-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl)benzoyl)oxy)ethyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-5(1H)-one moiety. The central piperidine ring is substituted with a fluorine atom and an ether linkage to a 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl group.

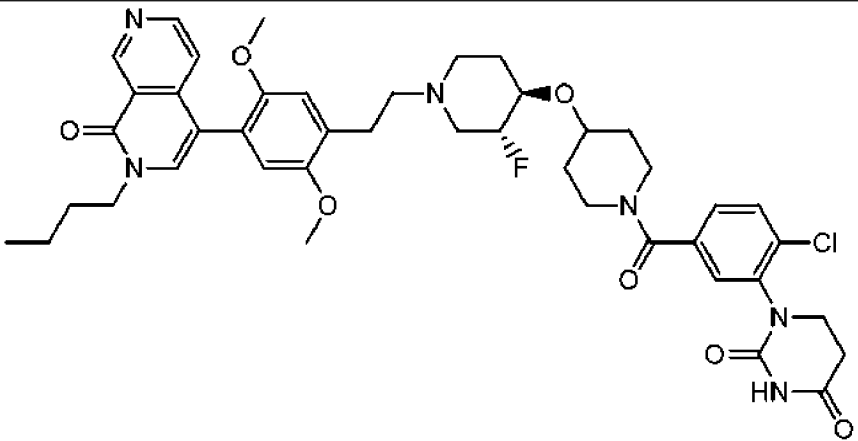
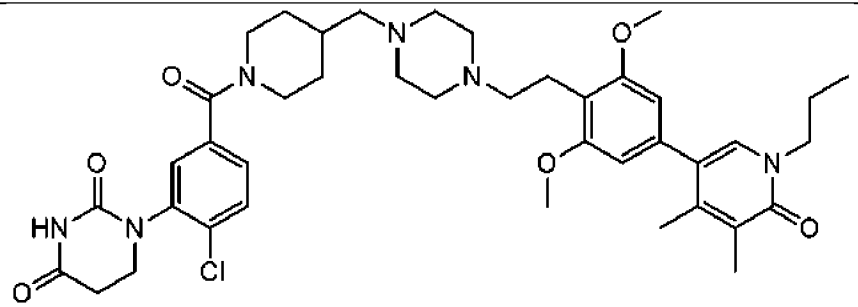
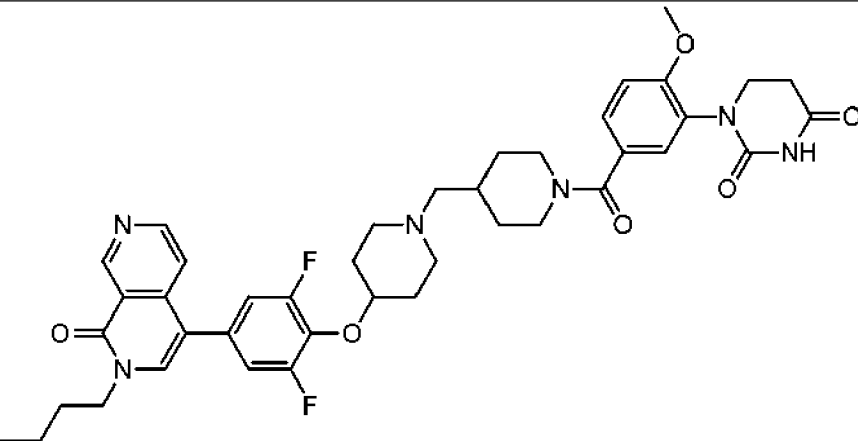
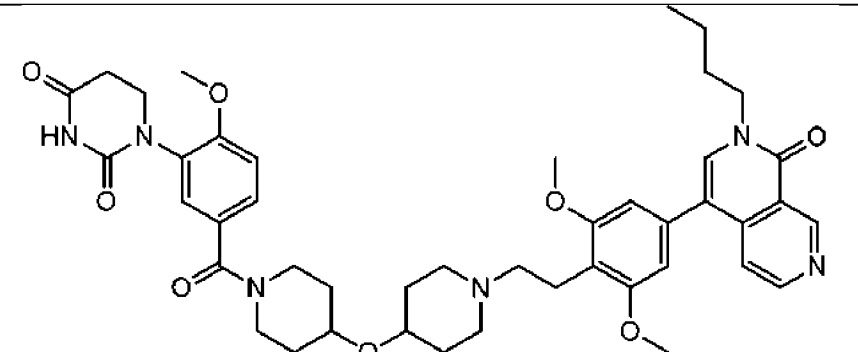
E14	 Chemical structure of compound E14: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 2,6-difluoro-4-(2-fluoro-2-methylpiperidin-1-yl)phenoxy group at the 6-position. The piperidine ring is further substituted with a 4-methoxyphenyl group via a carbonyl linkage, and a 2-methyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrimidin-4-yl group at the 1-position.
E15	 Chemical structure of compound E15: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a propyl group on the nitrogen and a 2,6-dimethoxy-4-(2-methoxy-2-methylpiperidin-1-yl)phenoxy group at the 6-position. The piperidine ring is further substituted with a 4-fluorophenyl group via a carbonyl linkage, and a 2-methyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrimidin-4-yl group at the 1-position.

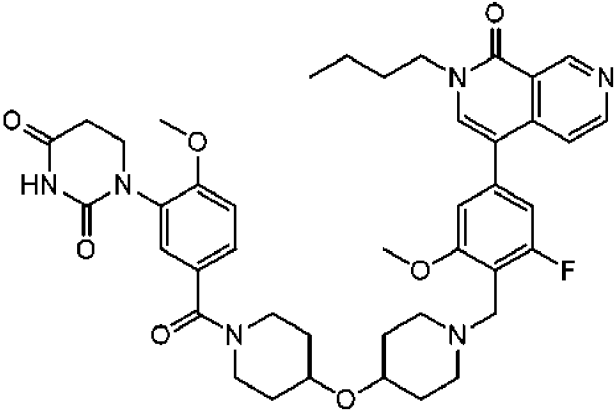
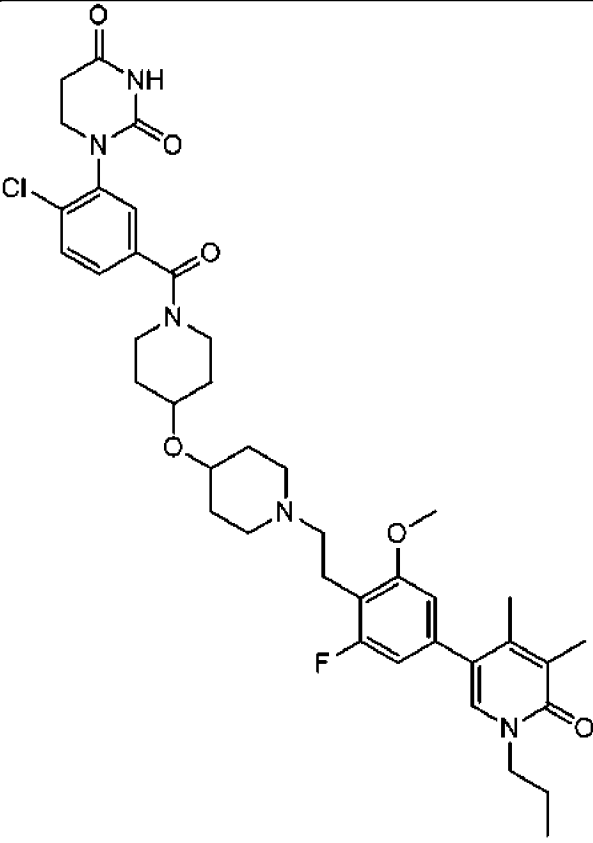
E16	 Chemical structure of E16: A complex molecule featuring a quinoline-2-carboxamide core. The quinoline ring is substituted with a butyl group at position 4 and a 4-fluorophenyl group at position 6. The 4-fluorophenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene group to another piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazine-5-yl group.
E22	 Chemical structure of E22: A complex molecule featuring a quinoline-2-carboxamide core. The quinoline ring is substituted with a butyl group at position 4 and a 4-methoxyphenyl group at position 6. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene group to another piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazine-5-yl group.
E25	 Chemical structure of E25: A complex molecule featuring a quinoline-2-carboxamide core. The quinoline ring is substituted with a butyl group at position 4 and a 4-methoxyphenyl group at position 6. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bond to a 2-fluoropiperidine ring. This piperidine ring is further linked via a methylene group to another piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a 2,6-dioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazine-5-yl group.

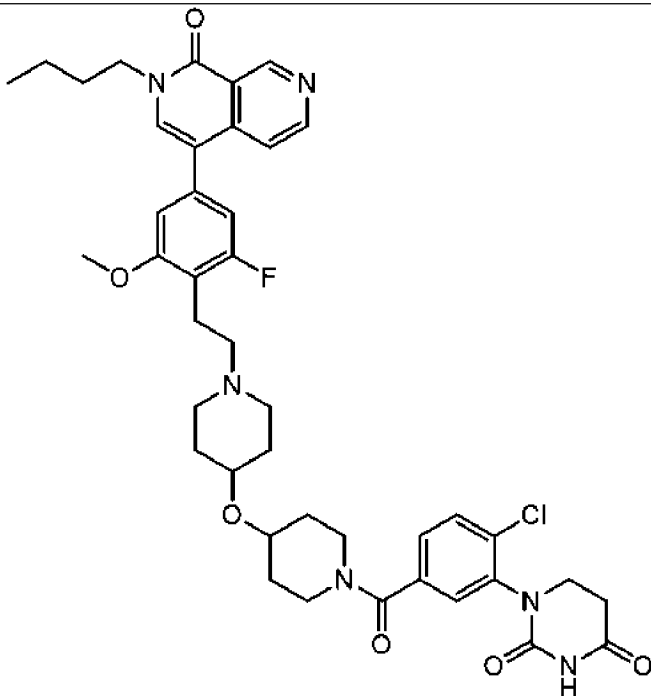
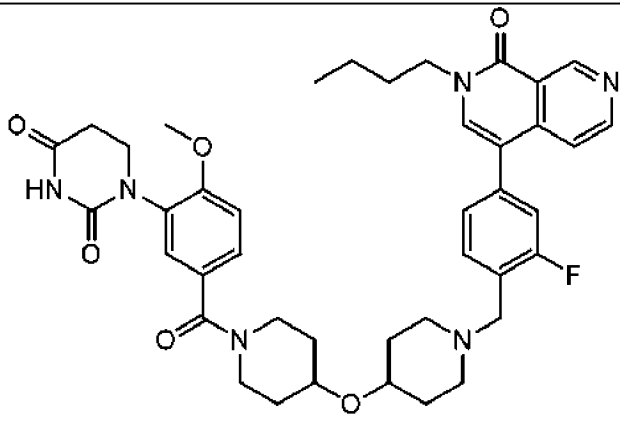
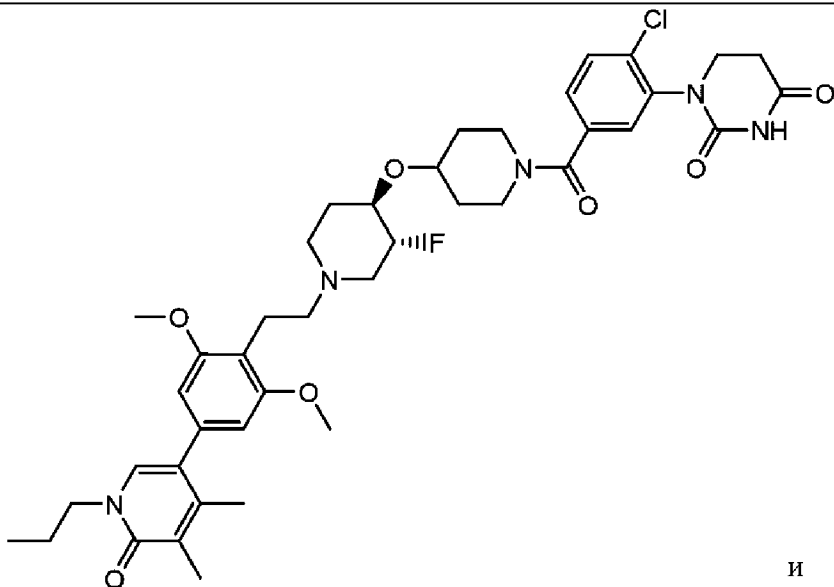
E29	
E31	
E32	
E33	

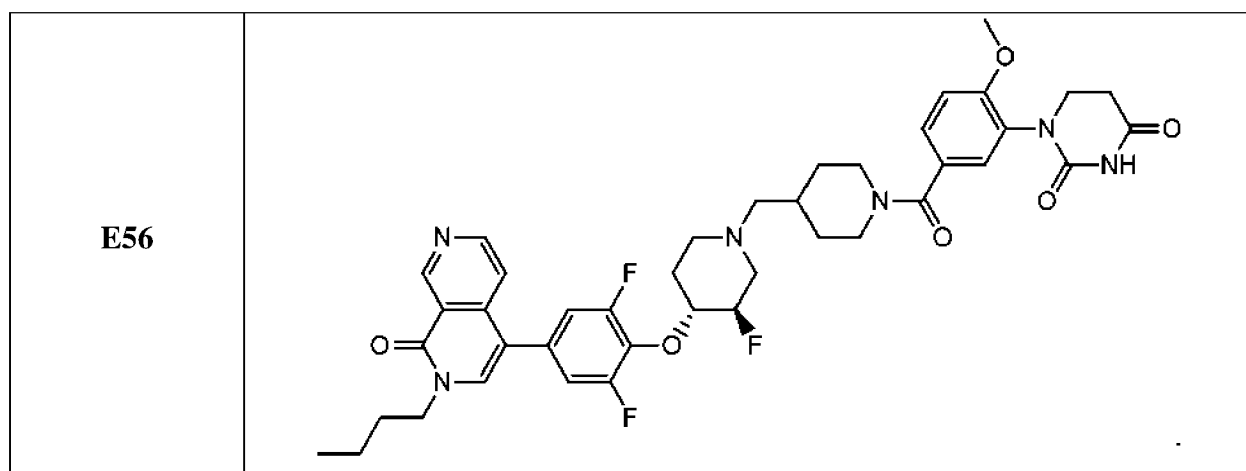
E34	 Chemical structure of E34: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-fluorophenyl group at the 3-position. The 4-fluorophenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via another ether bridge to a second piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a morpholine ring at the 1-position.
E36	 Chemical structure of E36: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-methoxyphenyl group at the 3-position. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via another ether bridge to a second piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a morpholine ring at the 1-position.
E40	 Chemical structure of E40: A complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline is substituted with a butyl group at the 2-position and a 4-methoxyphenyl group at the 3-position. The 4-methoxyphenyl group is linked via an ether bridge to a piperidine ring. This piperidine ring is further linked via another ether bridge to a second piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a 4-methoxyphenyl ring, which is also substituted with a morpholine ring at the 1-position.

E42	
E43	
E45	
E46	

E47	
E48	
E49	
E50	

E51	 Chemical structure of compound E51: A complex molecule featuring a central 1,4-bis(piperidin-4-yloxy)piperidine core. One piperidine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group, which is further linked to a 2,6-dimethyl-4-ethylquinolin-3(1H)-one moiety. The other piperidine ring is substituted with a 4-methoxy-2-fluorophenyl group, which is linked to a 2,6-dimethyl-4-ethylquinolin-3(1H)-one moiety. The molecule also contains a 2,6-dimethyl-4-ethylquinolin-3(1H)-one moiety.
E52	 Chemical structure of compound E52: A complex molecule featuring a central 1,4-bis(piperidin-4-yloxy)piperidine core. One piperidine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group, which is further linked to a 2,6-dimethyl-4-ethylquinolin-3(1H)-one moiety. The other piperidine ring is substituted with a 4-methoxy-2-fluorophenyl group, which is linked to a 2,6-dimethyl-4-ethylquinolin-3(1H)-one moiety. The molecule also contains a 2,6-dimethyl-4-ethylquinolin-3(1H)-one moiety.

E53	
E54	
E55	



17. Соединение по любому из пп. 1-3, 6, 7 и пп. 9-15 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-III) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

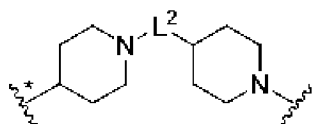
где

R^1 и R^2 представляют собой метил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил;

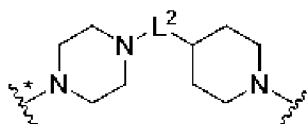
R^3 выбран из группы, состоящей из метокси, хлора и фтора;

L^1 выбран из группы, состоящей из O и C_{1-3} алкилена;

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



и



, где * обозначает точку

присоединения к L^1 , и где гетероцикл замещен 0 или 1 вариантом R^a , при этом каждый R^a представляет собой фтор;

L^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкилена и O;

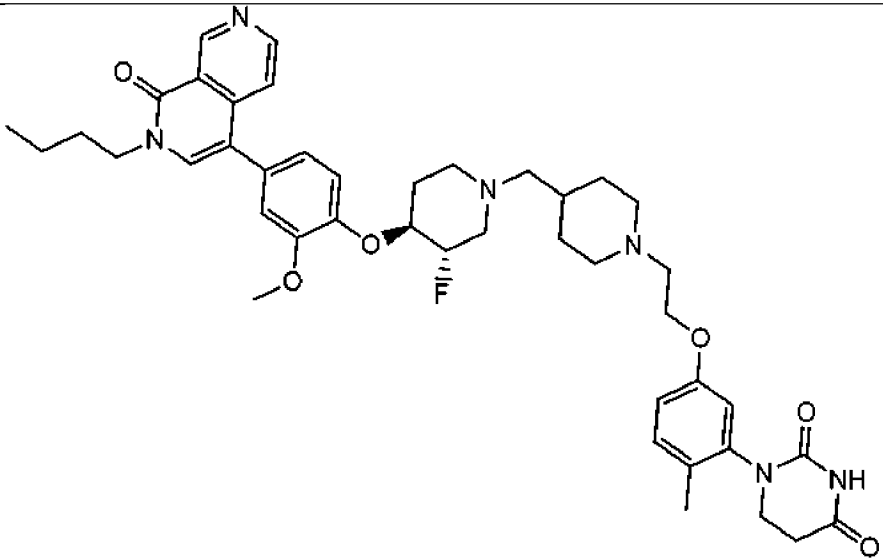
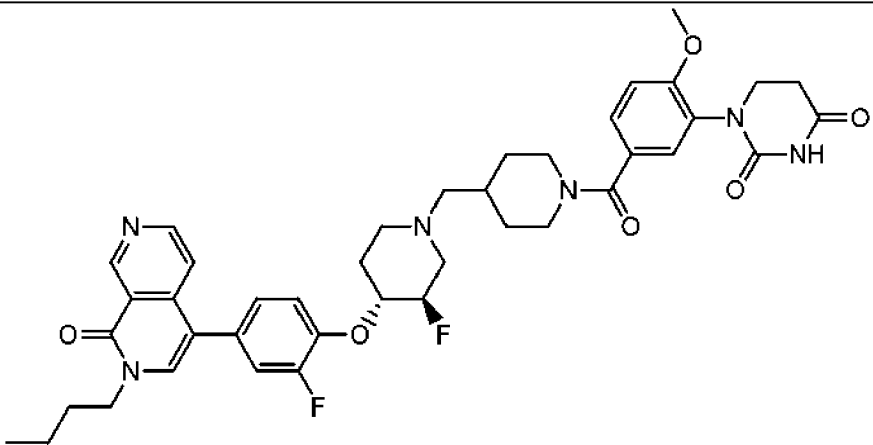
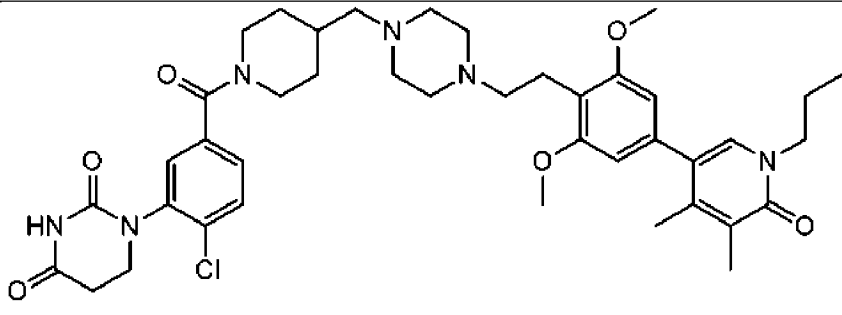
L^3 выбран из группы, состоящей из C(O) и C_{1-3} гетероалкилена;

R^4 выбран из группы, состоящей из метила, метокси, хлора и фтора;

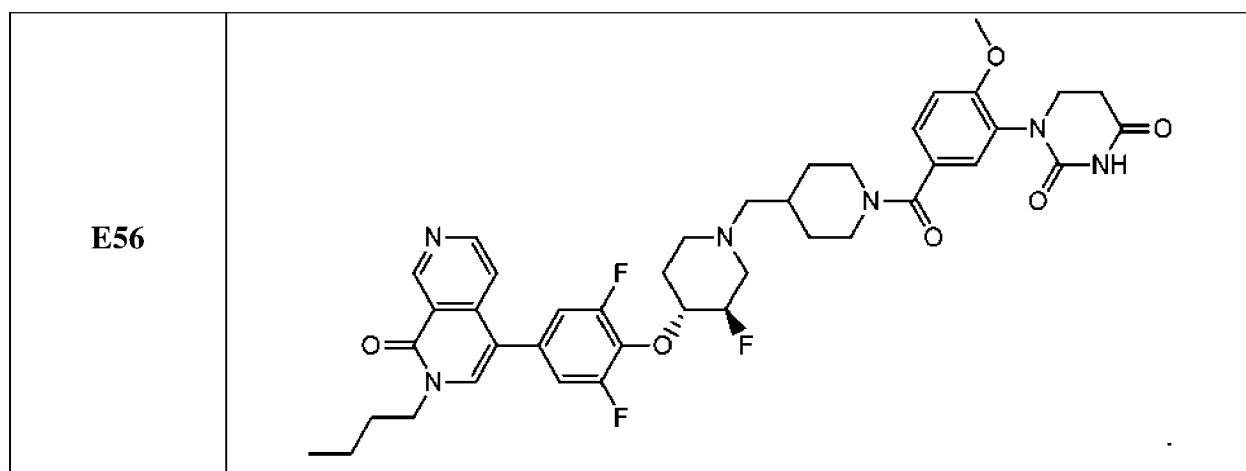
R^5 представляет собой C_{3-6} алкил; и

каждый из m и n независимо равняется 1 или 2.

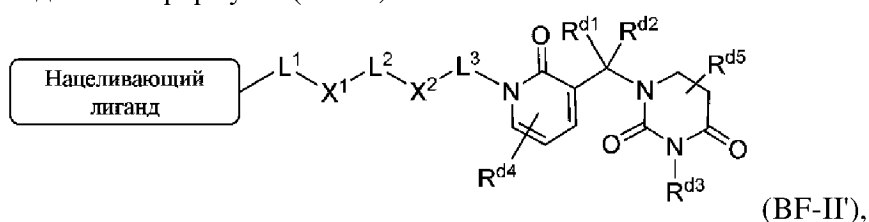
18. Соединение по любому из пп. 1-3, 6, 7 и пп. 9-17 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, выбранные из группы, состоящей из

Номер соединения	Структура соединения
E22	
E29	
E48	

И



19. Соединение по любому из пп. 1, 4-6 и пп. 8-12, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-II'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к нацеливающему лиганду в формуле (BF-II');

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоцикла и гетероцикла, где карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероцикл;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-II'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила;

R^{d3} представляет собой H;

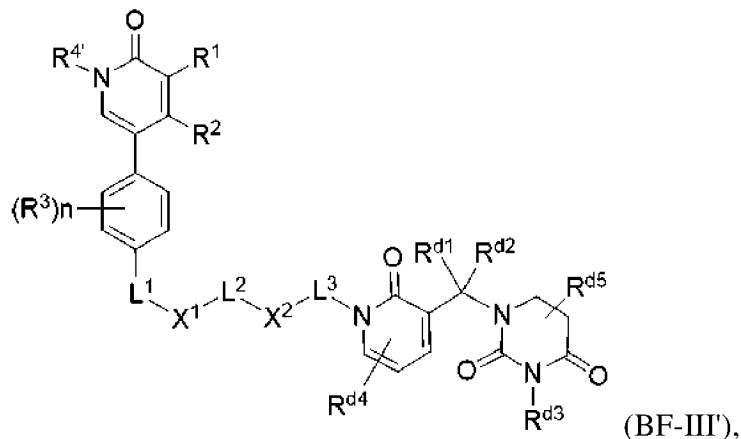
R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила;

R^{d5} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и

C₁₋₆гетероалкила; и

нацеливающий лиганд представляет собой группу, которая способна к связыванию с бромодомен-содержащим белком, например, BRD9.

20. Соединение по любому из пп. 1, 4-6, 8-12 и п. 19, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-III'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила; или R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и галогена;

R^{4'} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

L¹ выбран из группы, состоящей из связи, O, NR', C(O), C₁₋₆алкилена, C₁₋₆гетероалкилена, *C(O)-C₁₋₆алкилена и *C(O)-C₁₋₆гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L¹ к фенильному кольцу в формуле (BF-III');

каждый из X¹ и X² независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a, при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и галогена;

L² выбран из группы, состоящей из связи, O, NR', C₁₋₆алкилена и C₁₋₆гетероалкилена; или

X¹-L²-X² образует спирогетероциклил;

L³ выбран из группы, состоящей из связи, C₁₋₆алкилена, C₁₋₆гетероалкилена, *C(O)-C₁₋₆алкилена и *C(O)-C₁₋₆гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L³ к X² в формуле (BF-III'); при этом не более чем 2 из L¹, X¹, X², L² и L³ одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

n равняется 0, 1 или 2;

каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆гетероалкила;

R^{d3} представляет собой H;

R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила; и

R^{d5} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} гетероалкила.

21. Соединение по любому из пп. 1, 4-6, 8-12, 19 и п. 20 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-III') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

где

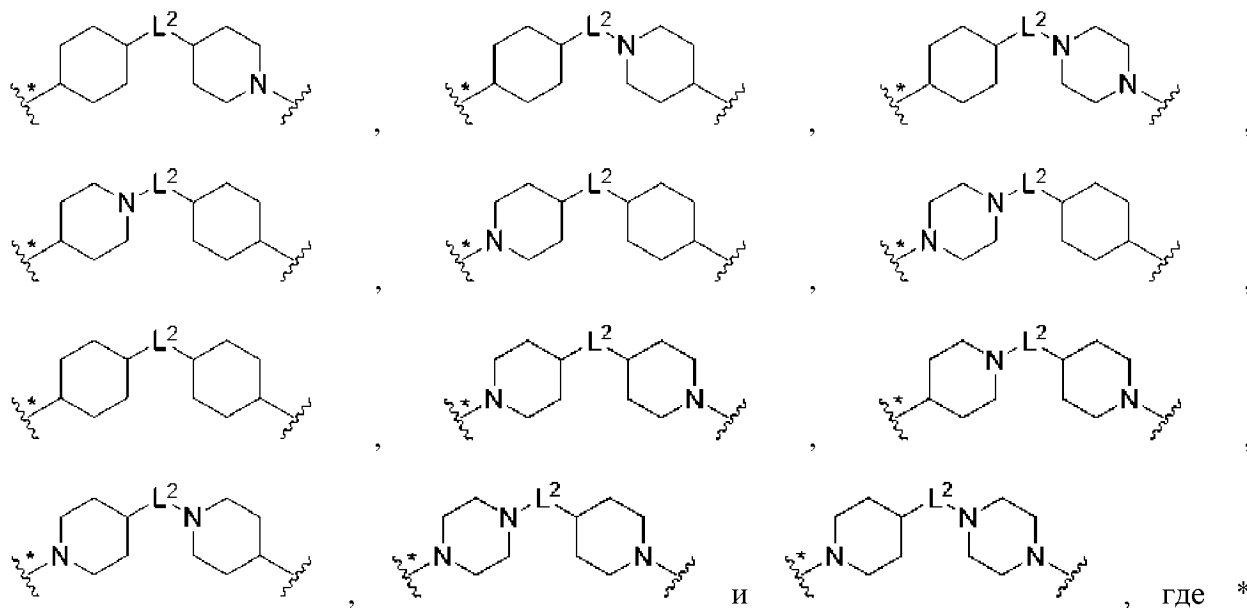
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкоксила и галогена;

$R^{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

L^1 выбран из группы, состоящей из O, NR^1 , C(O), C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, *C(O)- C_{1-6} алкилена, C(O)- C_{1-6} алкенилена*, C_{1-6} алкенилена и *C(O)- C_{1-6} гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-III');

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



обозначает точку присоединения к L^1 , и где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a представляет собой галоген;

L^2 выбран из группы, состоящей из O, C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

L^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-III');

n равняется 0, 1 или 2;

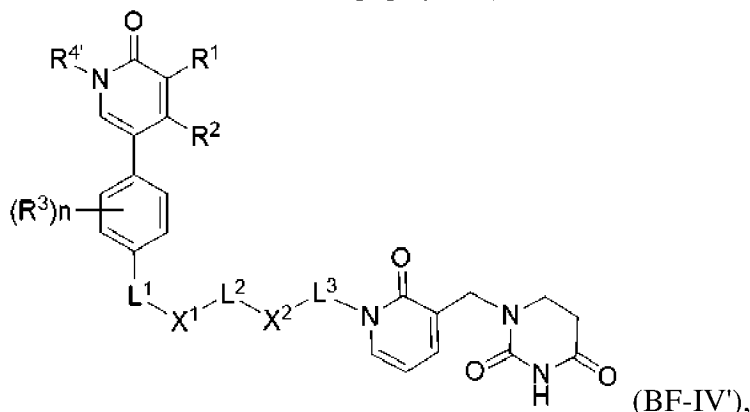
каждый из R^{d1} и R^{d2} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила;

R^{d3} представляет собой H;

R^{d4} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и галогена; и

R^{d5} выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила.

22. Соединение по любому из пп. 1, 4-6, 8-12 и пп. 19-21, при этом соединение представляет собой соединение формулы (BF-IV'):



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

$R^{4'}$ выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , $C(O)$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^1 к фенильному кольцу в формуле (BF-IV');

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из группы, состоящей из связи, карбоциклила и гетероциклила, где карбоциклил и гетероциклил замещены 0-4 вариантами R^a , при этом каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и галогена;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR' , C_{1-6} алкилена и C_{1-6} гетероалкилена; или

$X^1-L^2-X^2$ образует спирогетероциклил;

L^3 выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, $*C(O)-C_{1-6}$ алкилена и $*C(O)-C_{1-6}$ гетероалкилена, где * обозначает точку присоединения L^3 к X^2 в формуле (BF-IV'); при этом не более чем 2 из L^1 , X^1 , X^2 , L^2 и L^3 одновременно могут представлять собой связь;

R' выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; и

n равняется 0, 1 или 2.

23. Соединение по любому из пп. 1, 4-6, 8-12 и пп. 19-22 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-IV') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

где

R^1 и R^2 представляют собой C_{1-6} алкил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил;

R^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкоксила и галогена;

$R^{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

L^1 выбран из группы, состоящей из О и C_{1-6} алкилена;

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



L^2 выбран из группы, состоящей из О и C_{1-6} алкилена;

L^3 представляет собой C_{1-6} алкилен; и

n равняется 0, 1 или 2.

24. Соединение по любому из пп. 1, 4-6, 8-12 и пп. 19-23 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где соединение представляет собой соединение формулы (BF-IV') или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

где

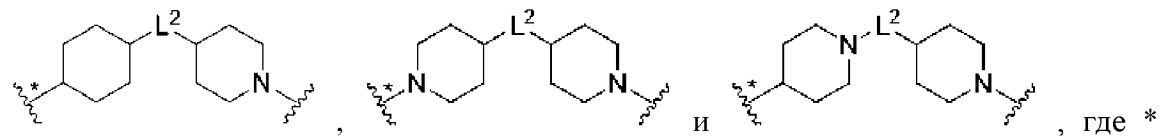
R^1 и R^2 представляют собой метил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридил;

R^3 выбран из группы, состоящей из метокси, хлора и фтора;

$R^{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

L^1 выбран из группы, состоящей из О и C_{1-3} алкилена;

$X^1-L^2-X^2$ выбран из группы, состоящей из



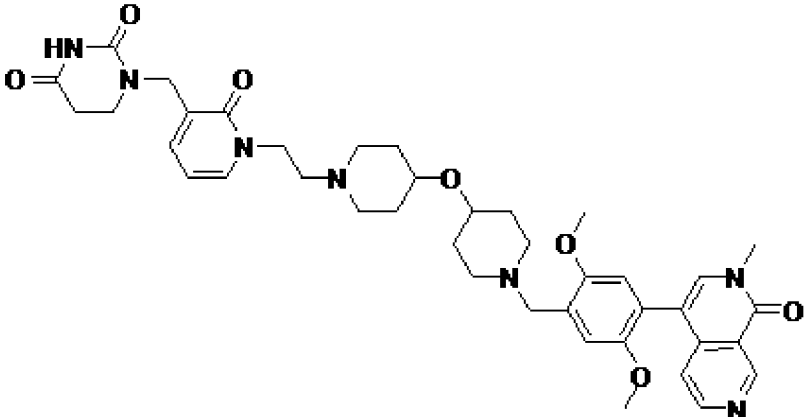
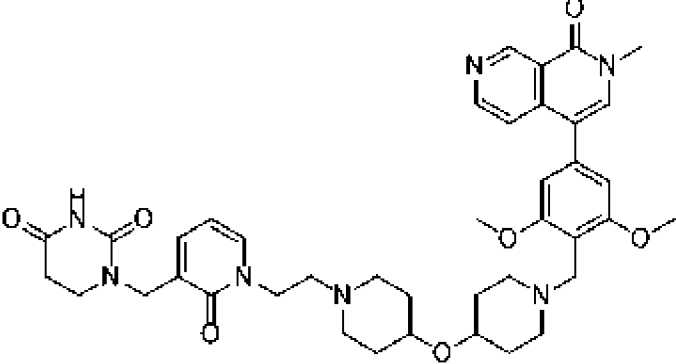
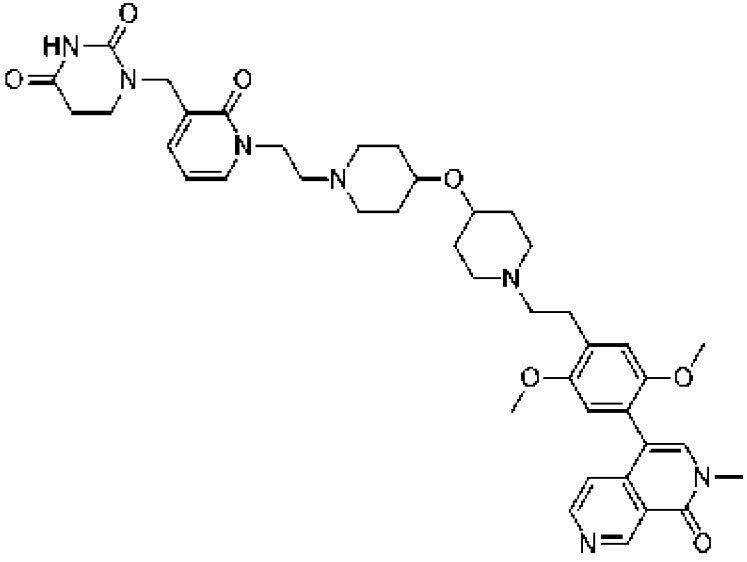
L^2 выбран из группы, состоящей из О и C_{1-3} алкилена;

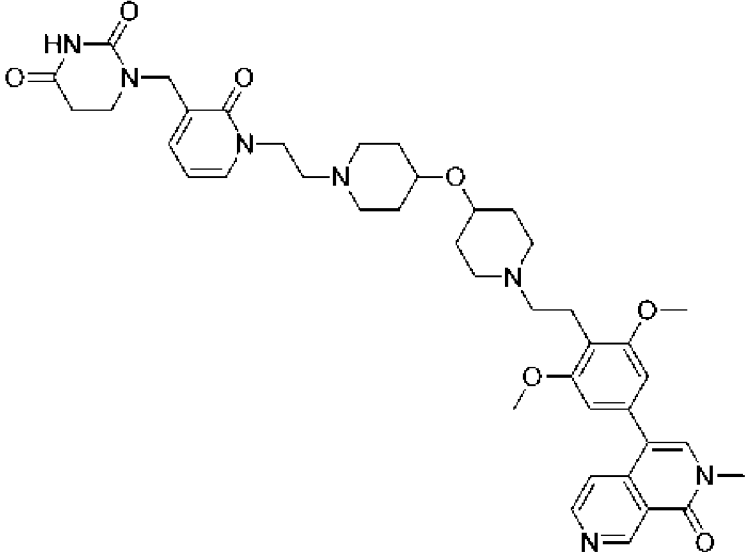
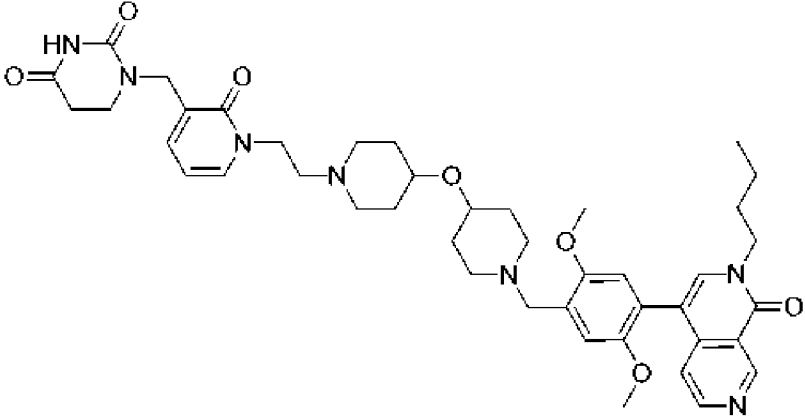
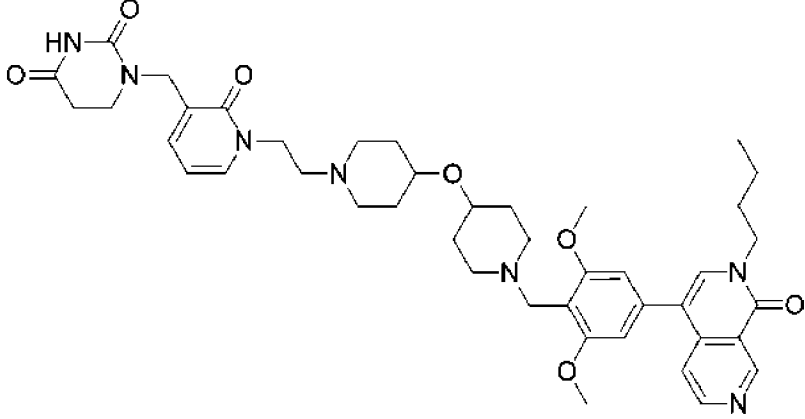
L^3 представляет собой C_{2-3} алкилен;

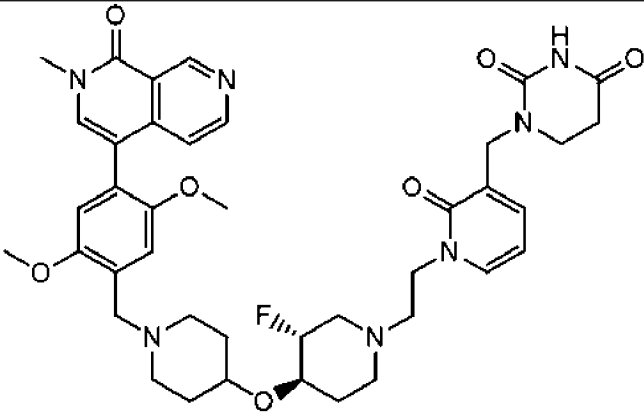
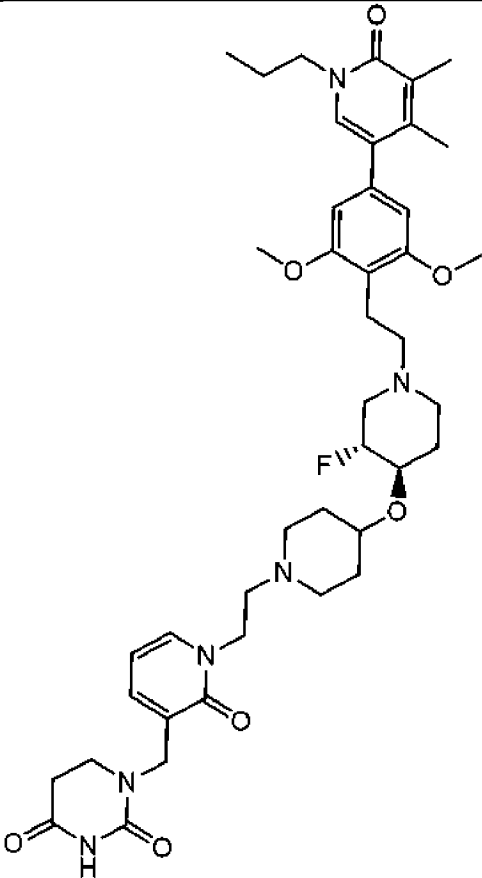
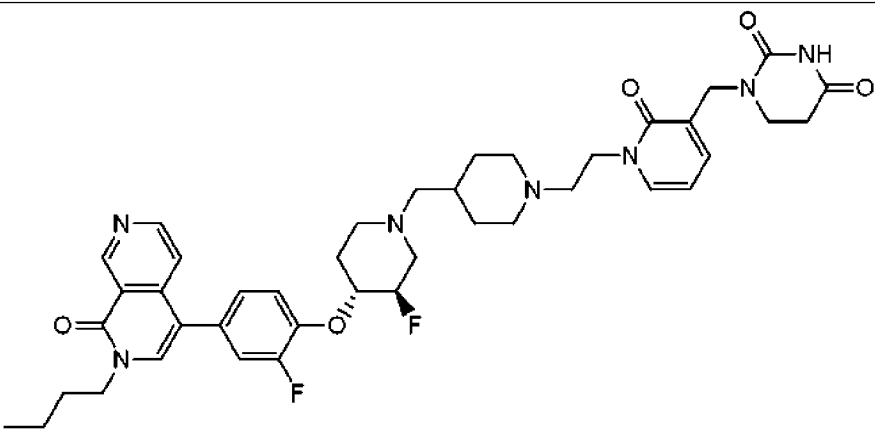
n равняется 0, 1 или 2.

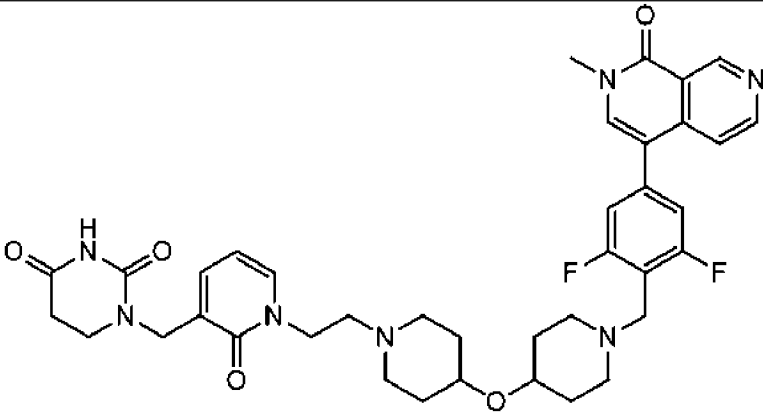
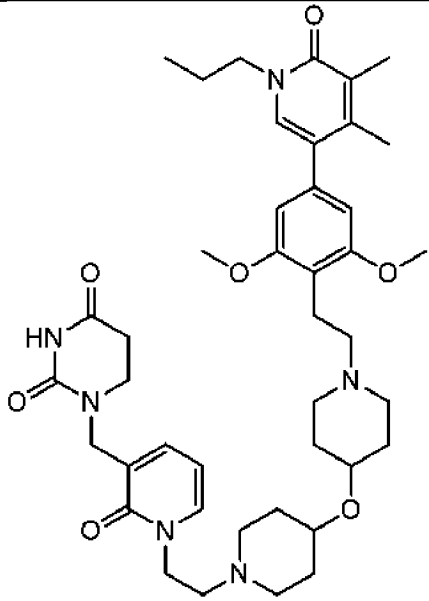
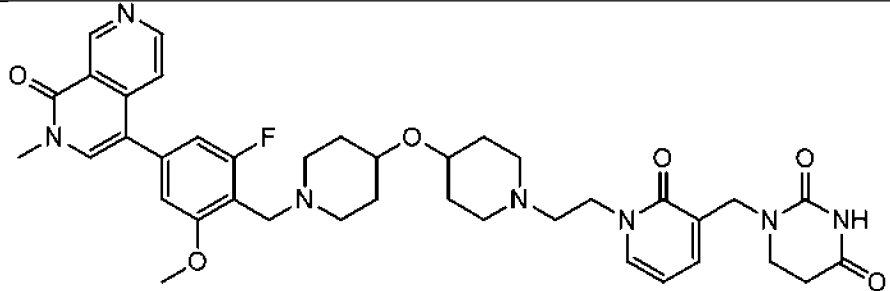
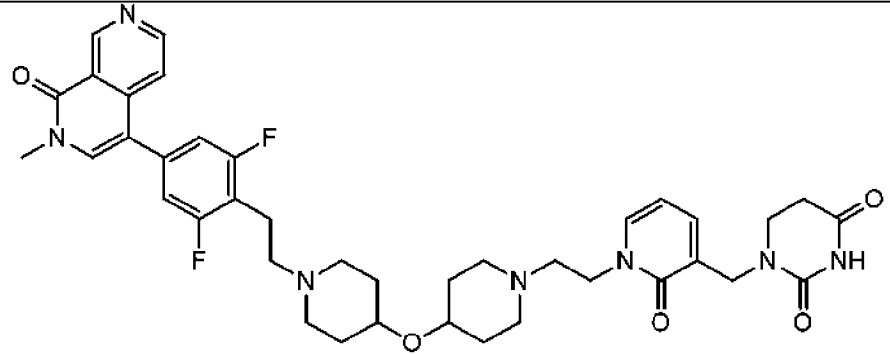
25. Соединение по любому из пп. 1, 4-6, 8-12 и пп. 19-24 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или

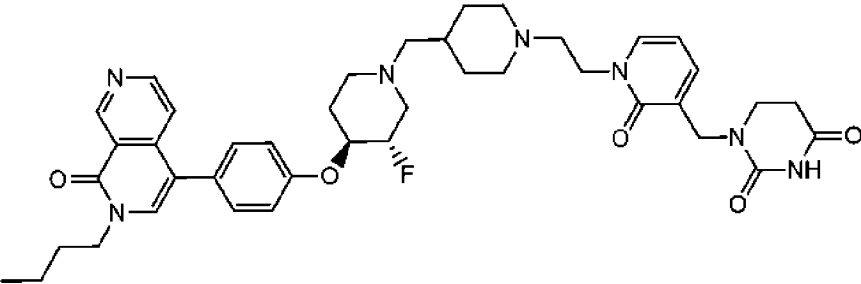
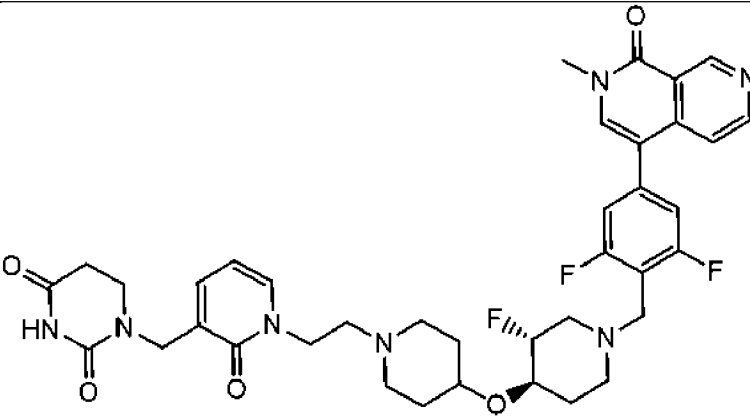
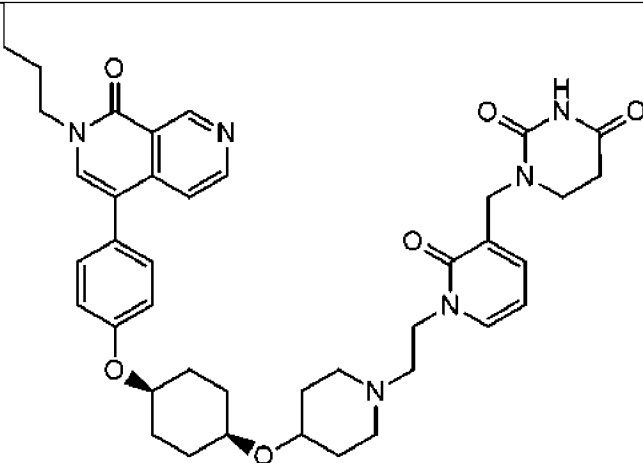
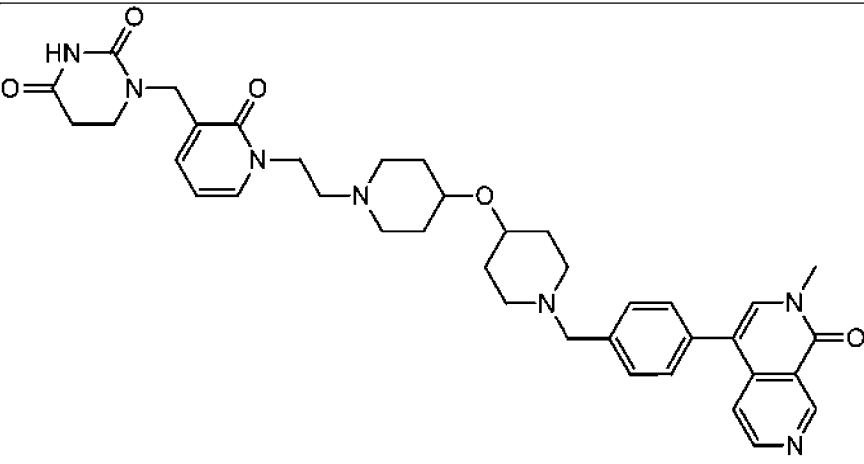
таутомер, выбранные из группы, состоящей из

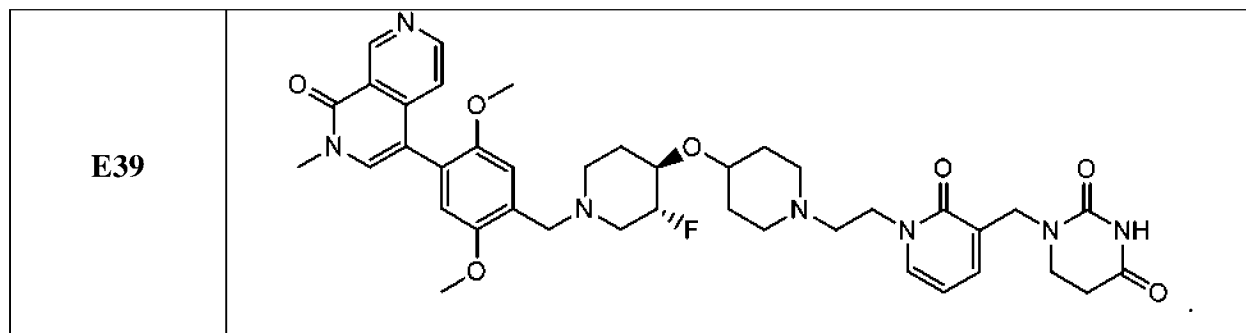
Номер соединения	Структура соединения
C1	
C2	
C3	

C4	 Chemical structure C4: A complex molecule featuring a 6-membered hydantoin-like ring (a six-membered ring with two carbonyl groups and one nitrogen) connected via a methylene group to a 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one. This is further connected via a methylene group to a piperidine ring, which is linked via an ether oxygen to another piperidine ring. This second piperidine ring is connected via a methylene group to a 3,4,5-trimethoxyphenyl ring, which is finally connected to a 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring.
D1	 Chemical structure D1: A complex molecule featuring a 6-membered hydantoin-like ring connected via a methylene group to a 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one. This is further connected via a methylene group to a piperidine ring, which is linked via an ether oxygen to another piperidine ring. This second piperidine ring is connected via a methylene group to a 3,4-dimethoxyphenyl ring, which is finally connected to a 1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring.
D2	 Chemical structure D2: A complex molecule featuring a 6-membered hydantoin-like ring connected via a methylene group to a 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one. This is further connected via a methylene group to a piperidine ring, which is linked via an ether oxygen to another piperidine ring. This second piperidine ring is connected via a methylene group to a 3,4-dimethoxyphenyl ring, which is finally connected to a 1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring.

E2	 Chemical structure of E2: A complex molecule featuring a central piperidine ring. One side of the piperidine is linked via an ether bridge to a 2-fluoro-2-methylpiperidine ring. The other side of the piperidine is linked via a methylene group to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further substituted with a 4-methyl-6-(methylamino)quinolin-2(1H)-one moiety. The 2-fluoro-2-methylpiperidine ring is also substituted with a 2-(2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl)pyridin-5-ylmethyl group.
E7	 Chemical structure of E7: A complex molecule featuring a central piperidine ring. One side of the piperidine is linked via an ether bridge to a 2-fluoro-2-methylpiperidine ring. The other side of the piperidine is linked via a methylene group to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further substituted with a 4-methyl-6-(methylamino)quinolin-2(1H)-one moiety. The 2-fluoro-2-methylpiperidine ring is also substituted with a 2-(2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl)pyridin-5-ylmethyl group.
E17	 Chemical structure of E17: A complex molecule featuring a central piperidine ring. One side of the piperidine is linked via an ether bridge to a 2-fluoro-2-methylpiperidine ring. The other side of the piperidine is linked via a methylene group to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. This phenyl ring is further substituted with a 4-methyl-6-(methylamino)quinolin-2(1H)-one moiety. The 2-fluoro-2-methylpiperidine ring is also substituted with a 2-(2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl)pyridin-5-ylmethyl group.

E18	 Chemical structure of E18: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system connected via a methylene bridge to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a 2,6-difluorophenyl group. The 2,6-difluorophenyl group is connected to a 1,2,4-triazole ring system.
E23	 Chemical structure of E23: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system connected via a methylene bridge to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a 2,6-difluorophenyl group. The 2,6-difluorophenyl group is connected to a 1,2,4-triazole ring system.
E24	 Chemical structure of E24: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system connected via a methylene bridge to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a 2,6-difluorophenyl group. The 2,6-difluorophenyl group is connected to a 1,2,4-triazole ring system.
E27	 Chemical structure of E27: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system connected via a methylene bridge to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to a piperidine ring, which is linked to a 2,6-difluorophenyl group. The 2,6-difluorophenyl group is connected to a 1,2,4-triazole ring system.

E28	
E30	
E35	
E37	



26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Способ ингибирования или модуляции бромодомен-содержащего белка 9 (BRD9) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или тауомера.

28. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или тауомера.

29. Способ по п. 28, где рак выбран из колоректального рака, рака яичника, рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, глиомы, медуллобластомы, плоскоклеточной карциномы, меланомы, рака легкого, острого миелоидного лейкоза, синовиальной саркомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, острого лимфобластного лейкоза из клеток Т-клеточной линии дифференцировки, светлоклеточного рака яичника, аденокистозной карциномы и злокачественной рабдоидной опухоли.

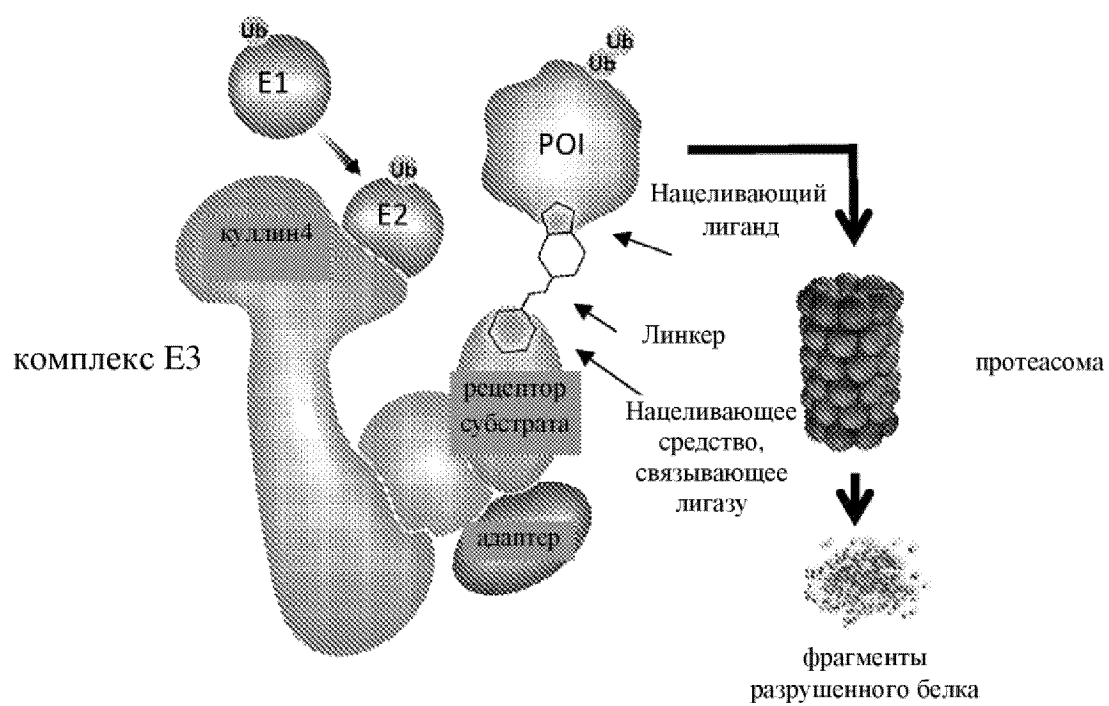
30. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, восприимчивых к ингибированию или модуляции BRD9.

31. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении рака.

32. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении рака, где рак выбран из колоректального рака, рака яичника, рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы,

рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, глиомы, медуллобластомы, плоскоклеточной карциномы, меланомы, рака легкого, острого миелоидного лейкоза, синовиальной саркомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, острого лимфобластного лейкоза из клеток Т-клеточной линии дифференцировки, светлоклеточного рака яичника, аденокистозной карциномы и злокачественной рабдоидной опухоли.

По доверенности



ФИГ. 1