

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291008** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.11.03

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(54) **ИЗОИНДОЛИНОВЫЕ И ИНДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ДЕСТРУКЦИИ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR)**

(31) 62/951,464; 62/951,467

(32) 2019.12.20

(33) US

(86) PCT/US2020/066211

(87) WO 2021/127561 2021.06.24

(71) Заявитель:
С4 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Насвещук Кристофер Дж., Даплессис
Мартин, Ахн Джае Янг, Хирд
Александр У., Майкл Райан Е.,
Лазарски Киел, Лян Янькэ (US), Яшке
Георг, Риччи Антонио, Герглер Анник,
Рюэр Дэниэл (CN)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены соединения, которые приводят к деструкции рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), включая мутантные формы, посредством убиквитинирования белка EGFR и последующей протеасомной деградации. Эти соединения применяют для лечения разнообразных онкологических заболеваний.

A1

202291008

202291008

A1

ИЗОИНДОЛИНОНОВЫЕ И ИНДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ДЕСТРУКЦИИ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR)

Описание

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 62/951,464, поданной 20 декабря 2019 года, и предварительной патентной заявки США № 62/951,467, поданной 20 декабря 2019 года, каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящий документ для всех целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Согласно настоящему изобретению предложены соединения, которые приводят к деструкции рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), включая мутантные формы, посредством убиквитинирования белка EGFR и последующей протеасомной деградации. Эти соединения применяют для лечения разнообразных онкологических заболеваний.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Тирозинкиназы рецепторов семейства HER (рецепторы эпидермального фактора роста человека) являются медиаторами клеточного роста, дифференцировки и выживания. Это семейство составляют четыре различных рецептора, в том числе рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB1 или HER1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). При связывании лиганда рецепторы образуют гомо- и гетеродимеры, а последующая активация собственной тирозинкиназной активности приводит к аутофосфорилированию рецептора и активации нижестоящих сигнальных молекул (Y. Yarden, M. X. Sliwkowski, «Разъединение сигнальной сети ErbB», Nature Review Mol. Cell. Biol., февраль 2001 г., 2(2): 127-37). Эти сигнальные молекулы способствуют росту и пролиферации клеток. Нарушение регуляции EGFR в результате сверхэкспрессии или мутации связано со многими типами рака человека, включая колоректальный рак, рак поджелудочной железы, глиомы, рак головы и шеи и рак легких, в частности, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). За прошедшие годы было разработано несколько лекарственных средств, нацеленных на EGFR (F. Ciardiello, G. Tortora, «Антагонисты EGFR в лечении рака», New England Journal of Medicine (2008), 358, 1160-1174). Эрлотиниб (Tarceva®), обратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR, одобрен во многих странах для лечения рецидивирующего NSCLC.

Впечатляющая индивидуальная активность ингибиторов тирозинкиназы EGFR наблюдается в подгруппе пациентов с NSCLC, опухоли которых содержат мутации домена соматической киназы, тогда как клиническая польза у пациентов с EGFR дикого типа значительно снижена (J. Paez и др., «Мутации EGFR при раке легкого: корреляция с клиническим ответом на терапию гефитинибом», *Science* (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США), 2004 г., 304, 1497-1500). Наиболее типичные соматические мутации EGFR представляют собой делеции экзона 19 с дельта 746-750 (наиболее распространенная мутация) и аминокислотные замены экзона 21 с L858R (наиболее частая мутация) (S. V. Sharma, D. W. Bell, J. Settleman, D. A. Haber, «Мутации рецепторов эпидермального фактора роста мутация при раке легкого», *Nat. Rev. Cancer*, март 2007 г., 7(3): 169-81).

С высокой вероятностью возникает резистентность к лечению, часто из-за вторичной мутации T790M в АТФ-сайте рецептора. Некоторые разработанные мутантно-селективные необратимые ингибиторы обладают высокой активностью против мутанта T790M, но их эффективность может быть снижена из-за приобретенной мутации C797S, то есть остатка цистеина, с которым они образуют ключевую ковалентную связь (K. S. Thress и др., «Приобретенная мутация EGFR C797S опосредует резистентность к AZD9291 при немелкоклеточном раке легкого, содержащем EGFR T790M», *Nat. Med.* 21, 560-562 (2015)).

Кроме того, в работе Wang указано, что мутация C797S является основным механизмом резистентности к ингибиторам EGFR, нацеленным на T790M (Wang и др., «Мутация EGFR C797S опосредует резистентность к ингибиторам третьего поколения в случае T790M-положительного немелкоклеточного рака легкого», *J. Hematol. Oncol.*, 2016; 9: 59). В работе Yang, описаны дополнительные мутации, например, L718Q, которые вызывают резистентность к осимертинибу (Yang и др., «Исследование новых механизмов резистентности к ингибитору тирозинкиназы EGFR третьего поколения осимертинибу у пациентов с немелкоклеточным раком легкого», *Clinical Cancer*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310). Также известны дополнительные стратегии нацеливания на мутации, включая нацеливание на мутации резистентности EGFR L858R/T790M и EGFR L858R/T790M/C797S при лечении NSCLC (Lu и др., «Борьба с мутациями резистентности EGFR L858R/T790M и EGFR L858R/T790M/C797S при NSCLC: современные разработки в области медицинской химии», *Med. Res. Rev.* 2018; 1-32).

Также были описаны дополнительные примеры ингибиторов EGFR, в частности, селективных ингибиторов T790M, содержащих мутанты EGFR, в том числе описанные в патентных заявках WO2014081718, WO2014210354, WO2018/115218, WO2018220149, WO2020002487 и в работе Zhou и др., «Новые мутантно-селективные ингибиторы киназы

EGFR против EGFR T790M», Nature, (20091224), т. 462, № 7276, с. 1070-1074, doi:10.1038/nature08622, ISSN 0028-0836.

Поскольку большинство доступных ингибиторов тирозинкиназы EGFR нацелены на АТФ-сайт киназы, существует потребность в новых терапевтических средствах, которые действуют иным образом, например, за счет воздействия на лекарственно-резистентные мутанты EGFR.

Недавние исследования показывают, что преднамеренное нацеливание на аллостерические сайты может приводить к появлению мутантно-селективных ингибиторов (Jia и др., «Преодоление резистентности к EGFR (T790M) и EGFR (C797S) с помощью мутантно-селективных аллостерических ингибиторов», Nature, июнь 2016 г., 534, 129-132).

Интенсивно изучается область направленной деградации белков, стимулируемой низкомолекулярными веществами (Collins и др., Biochem. J, 2017, 474(7), 1127-47). Деградация белков играет роль в различных клеточных функциях. Например, организм использует деградацию белка для регулирования концентрации регуляторных белков путем расщепления на небольшие пептиды для поддержания здоровья и продуктивности клеток.

Цереблон представляет собой белок, образующий комплекс убиквитинлигазы E3, который убиквитинирует разнообразные другие белки. Цереблон известен как основная мишень для противоопухолевых аналогов талидомида. Более высокая экспрессия цереблона была связана с эффективностью аналогов талидомида в терапии рака.

Были описаны соединения, которые представляют собой пригодные для применения модуляторы целевого убиквитинирования, например, соединения, описанные в патентных заявках WO2013020557, WO2013063560, WO2013106643, WO/2013170147, WO2016011906 и WO/2019183523 могут применяться для целевого убиквитинирования. Дополнительные модуляторы для целевого убиквитинирования представляют собой соединения, описанные в патентных заявках компании Ranok Therapeutics Hangzhou WO2020206608 и WO2020207396; соединения, описанные в патентных заявках компании Arvinas WO2015160845, WO2016149668, WO2016197032, WO2017011590, WO2017030814, WO2018144649, WO2018226542 и WO2019199816; соединения, описанные в патентных заявках Института рака Dana-Farber WO2016105518, WO2017007612, WO2017024317, WO2017024318, WO2017117473, WO2017117474, WO2018148443, WO2018148440 и WO2019165229; соединения, описанные в патентных заявках компании Kymera WO2019/060742, WO2019/140387 и WO2020/01022; и соединения, описанные в патентных заявках компании C4 Therapeutics Inc.

WO2017197036, WO2017197046, WO2017197051, WO2017197055, WO2018237026, WO2019099868, WO2019191112, WO2019204353, WO2019236483, WO2020132561, WO2020181232 и WO2020210630.

Кроме того, были описаны некоторые специфические молекулы для деградации EGFR, например, описаны деструкторы EGFR в патентной заявке Института рака Dana-Farber WO2017185036, описаны деструкторы EGFR в патентных заявках компании F. Hoffman-La-Roche WO2019121562 и WO2019149922, и описаны деструкторы EGFR в патентной заявке компании Arvinas WO2018119441.

Несмотря на указанные усилия, сохраняется потребность в новых модуляторах EGFR для лечения нарушений, опосредованных EGFR, у нуждающихся в этом субъектов, в частности, у людей.

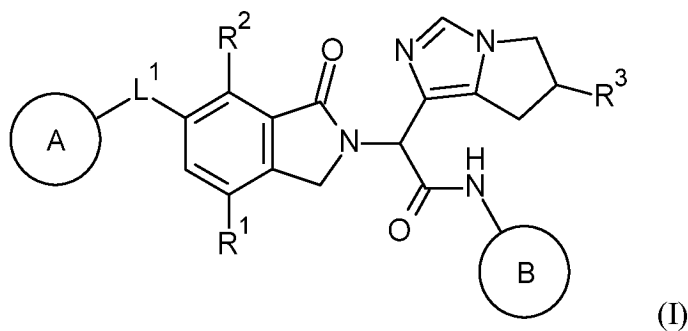
Сущность настоящего изобретения

Предложены соединения, которые вызывают деградацию белка рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) через убиквитин-протеасомный путь (UPP), а также их применение и производство. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, II, III или IV или их фармацевтически приемлемым солям, которые содержат нацеливающий лиганд, который связывается с EGFR, связывающий участок лигазы E3 (обычно через субъединицу cereblon) и линкер, который ковалентно связывает нацеливающий лиганд со связывающим участком лигазы E3. Согласно определенным вариантам осуществления связывающий участок лигазы E3 представляет собой фрагмент A или A*, линкер представляет собой фрагмент L¹ или L², а оставшаяся часть молекулы представляет собой участок нацеливающего лиганда EGFR. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вызывает деградацию EGFR, в котором присутствует мутация или комбинация мутаций, например, мутация, выбранная из T790M, L858R и C797S; комбинация двух мутаций, выбранных из T790M, L858R и C797S; или комбинация трех мутаций, выбранных из T790M, L858R и C797S. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вызывает селективную деградацию EGFR, содержащего мутации T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R или L858R/C797S.

Соединение согласно настоящему изобретению, которое предложено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, и/или соответствующая фармацевтически приемлемая композиция может применяться для лечения опосредованного EGFR нарушения. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения опосредованного EGFR нарушения, который предусматривает

введение пациенту, как правило, человеку, эффективного количества одного или более соединений, которые описаны в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемой композиции.

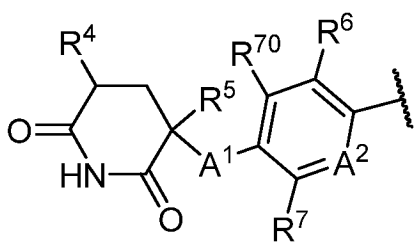
Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы I



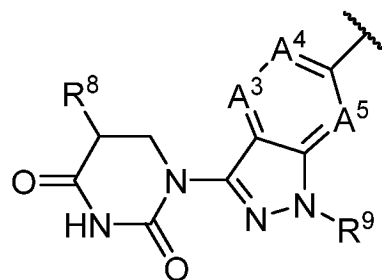
или его фармацевтически приемлемая соль;

причем:

A выбран из кольцевых систем AF и AG;



AF



AG

A¹ выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A² выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵²-;

A³ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵³-;

A⁴ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁴-;

A⁵ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁵-;

R¹ выбран из

i) H,

ii) галогена,

iii) C₁₋₆-алкила;

R⁵² выбран из

i) H,

ii) галогена,

iii) циано,

iv) C₁₋₆-алкокси,

v) галоген-C₁₋₆-алкокси,

vi) C₁₋₆-алкила,

vii) галоген-C₁₋₆-алкила,

viii) C₃₋₈-циклоалкила, и

ix) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R⁵³, R⁵⁴ и R⁵⁵ независимо выбраны из

i) H,

ii) галогена,

iii) C₁₋₆-алкила,

iv) галоген-C₁₋₆-алкила,

v) C₃₋₈-циклоалкила, и

vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R² выбран из

i) H,

ii) галогена,

iii) C₁₋₆-алкила,

iv) галоген-C₁₋₆-алкила,

v) C₃₋₈-циклоалкила, и

vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R³ выбран из

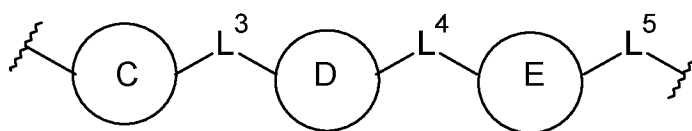
i) H,

ii) галогена,

iii) C₁₋₆-алкила,

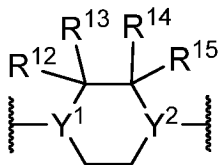
iv) галоген-C₁₋₆-алкила,

- v) C₃₋₈-циклоалкила, и
- vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁴ и R⁵ представляют собой H;
- или R⁴ и R⁵ совместно образуют -(CH₂)_q-;
- q составляет 1 или 2;
- R⁶ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) C₁₋₆-алкокси,
 - v) галоген-C₁₋₆-алкокси,
 - vi) C₁₋₆-алкила,
 - vii) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - viii) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - ix) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁷ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) C₁₋₆-алкила,
 - v) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁷⁰ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) C₁₋₆-алкила,
 - v) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁸ представляет собой H
- R⁹ выбран из
- i) H, и
 - ii) C₁₋₆-алкила;

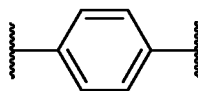


L^1 представляет собой

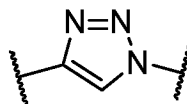
С отсутствует или выбран из кольцевых систем F, G и H;



F



G



H

Y^1 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

Y^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR¹⁶-;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из

i) -H-,

ii) галогена, и

iii) гидрокси- C_{1-6} -алкила;

R^{16} выбран из

i) -H-,

ii) гидрокси, и

iii) фтора;

L^3 отсутствует или выбран из

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) $-C(O)-C(O)-$,

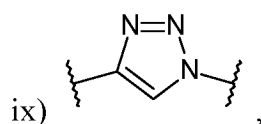
iv) $-NR^{10}-C(O)-$,

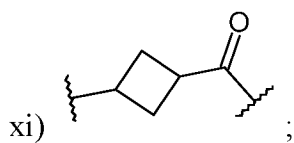
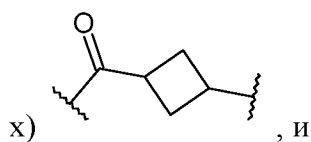
v) $-C(O)-NR^{10}-$,

vi) $-C(O)O-$,

vii) $-CH_2-CF_2-CH_2-$,

viii) $-CH_2-$,





m составляет 0, 1 или 2;

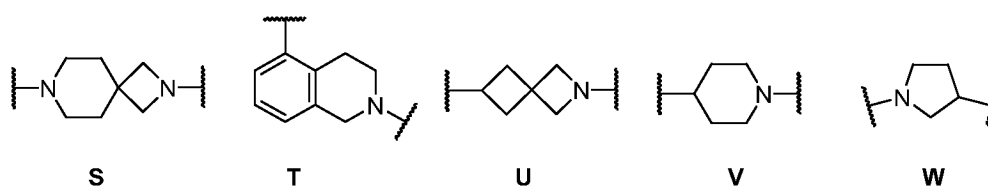
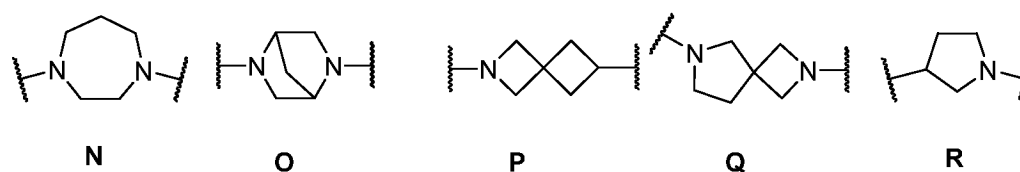
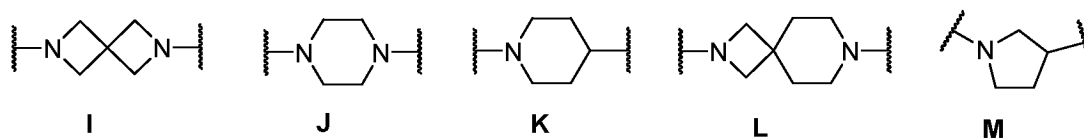
p составляет 0, 1, 2 или 3;

R^{10} выбран из

i) H, и

ii) C_{1-6} -алкила;

D выбран из кольцевых систем I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W и X, причем все кольцевые системы необязательно являются замещенными и содержат от одного до трех заместителей, выбранных из R^{80} , R^{81} и R^{82} ;



X

R^{80} , R^{81} и R^{82} независимо выбраны из

i) галогена,

ii) циано,

iii) гидроксигруппы,

iv) гидроксигруппы- C_{1-6} -алкила,

v) C_{1-6} -алкокси,

vi) галоген- C_{1-6} -алкокси,

vii) C₁₋₆-алкила,

viii) галоген-C₁₋₆-алкила,

ix) C₃₋₈-циклоалкила, и

x) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

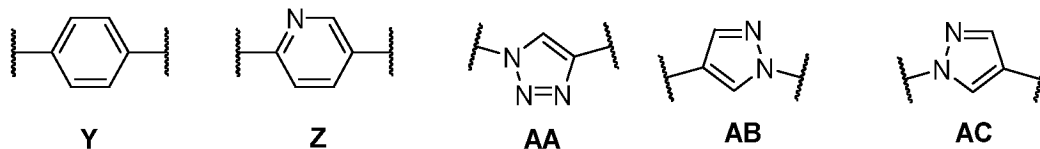
L⁴ отсутствует или выбран из

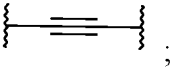
i) -NR¹¹-C(O)-,

ii) -CH₂-, и

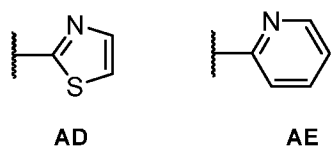
iii) -O-;

E выбран из кольцевых систем Y, Z, AA, AB и AC;

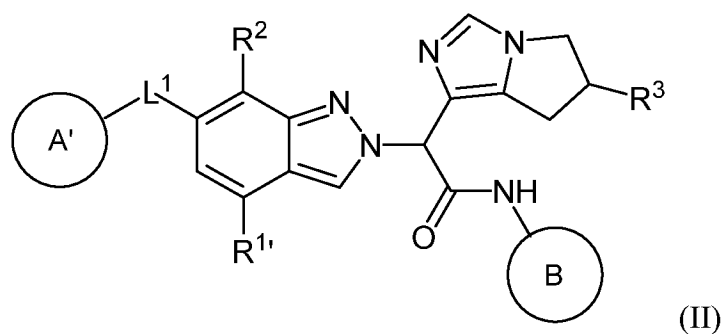


L⁵ отсутствует или представляет собой  ;

V выбран из кольцевых систем AD и AE;

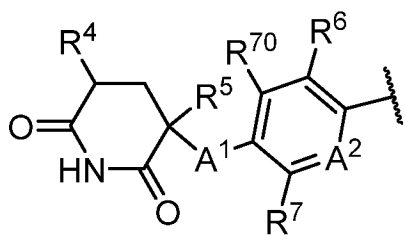


Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль

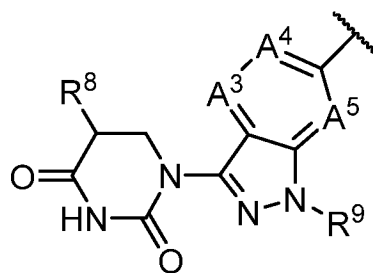


причем

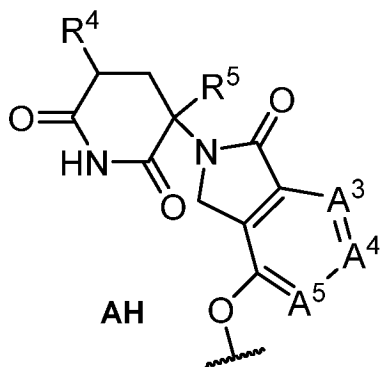
A' выбран из кольцевых систем AF, AG и AH;



AF



AG



AH

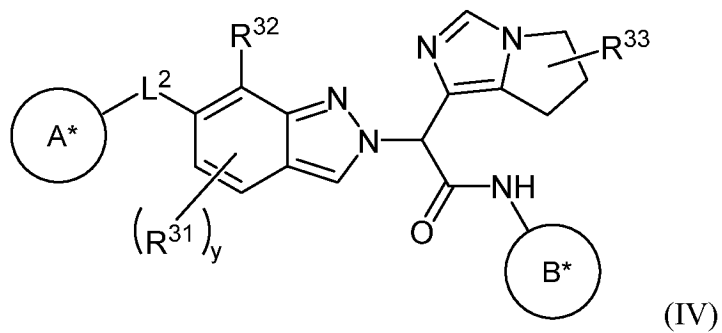
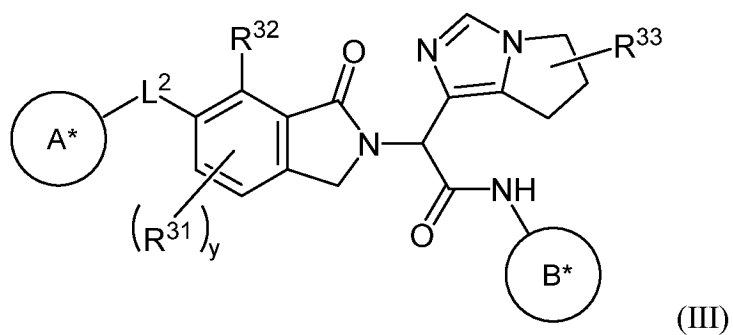
$R^{1'}$ выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C_{1-6} -алкила,
- iv) циано,
- v) C_{1-6} -алкокси,
- vi) галоген- C_{1-6} -алкокси,
- vii) C_{1-6} -алкила,
- viii) галоген- C_{1-6} -алкила,
- ix) C_{3-8} -циклоалкила, и
- x) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

причем остальные переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным аспектам предложен изотоп, N-оксид или стереоизомер соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или композиция. Согласно другим аспектам предложен изотоп, N-оксид или стереоизомер соединения формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль или композиция.

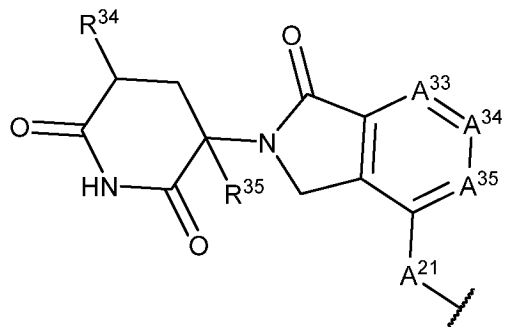
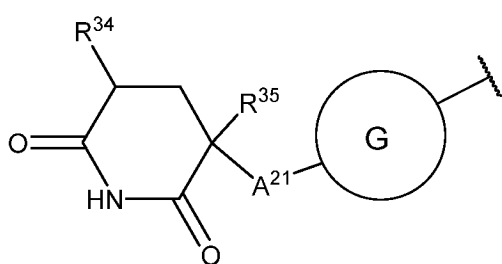
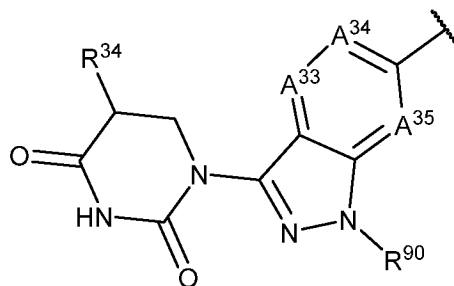
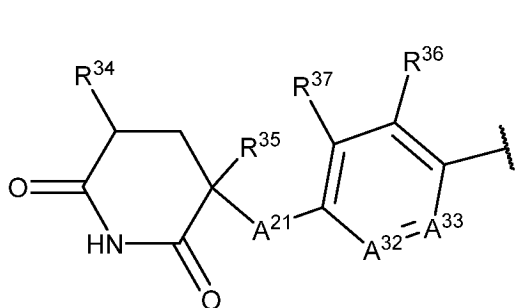
Согласно другим аспектам настоящего изобретения предложено соединение формулы III или формулы IV:

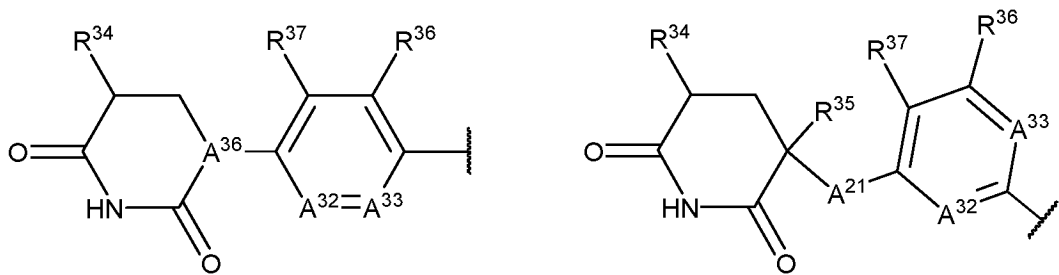


или его фармацевтически приемлемая соль, изотоп, N-оксид, стереоизомер, необязательно в качестве части фармацевтической композиции;

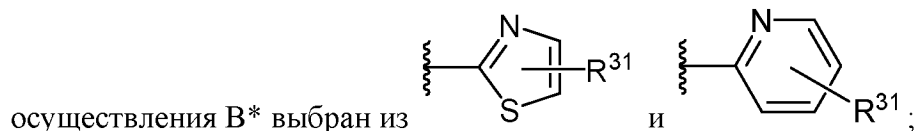
причем:

A* выбран из:





B^* представляет собой гетероарил или арил, который необязательно является замещенным и содержит 1, 2, или 3 заместителя R^{31} ; согласно определенным вариантам

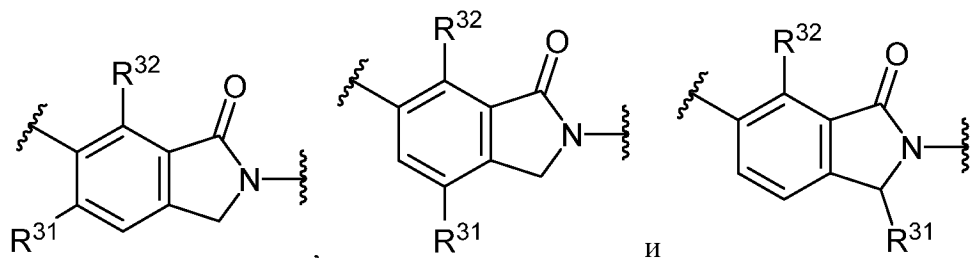


у составляет 0, 1, 2, или 3;

R^{31} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкила, циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила и может быть расположен на любом кольце, когда он

присутствует на бицикле, например,

, в том числе



R^{32} представляет собой водород, галоген (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или галоген- C_{3-8} -циклоалкил;

R^{33} представляет собой водород, галоген (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или галоген- C_{3-8} -циклоалкил и может быть расположен на дигидропиррольном или имидазольном кольце;

R^{34} независимо выбран в каждом случае из H, F, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^{35} выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила и C_{3-8} -циклоалкила;

или R^{34} и R^{35} объединены с образованием $-(CH_2)_q-$;

R^{36} и R^{37} независимо выбраны из H, галогена (F, Cl, Br или I), циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси (например, F, Cl, или Br), C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила (например, F, Cl, или Br), C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

или R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 5- или 6-членный цикл, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} ;

R^{42} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^{90} представляет собой H, C_{1-6} -алкила или C_{3-6} -циклоалкила;

кольцо G представляет собой гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя R^{42} , например, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2, или 3 гетероатома N;

A^{21} представляет собой -NH-, -O-, -CH₂-, или -NR¹⁰⁰-;

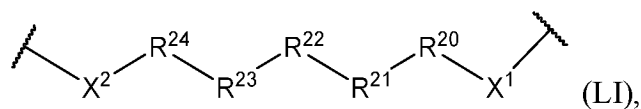
R^{100} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил; или, насколько это допустимо валентностью, R^{100} может объединяться с R^{37} с образованием 5-8-членного гетероцикла или 5-членного гетероарила;

A^{32} , A^{33} , A^{34} и A^{35} независимо выбраны из -N- и -CR⁴²-;

A^{36} представляет собой -N- или -CR³⁵-;

L^2 представляет собой двухвалентную соединительную группу (линкер), которая соединяет A^* и изоиндолинон или индазол, например, но без ограничения, двухвалентную соединительную группу формулы L^1 ; и причем остальные переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления L^2 имеет формулу:



причем

X^1 и X^2 в каждом случае независимо выбраны из связи, гетероцикла, арила, гетероарила, бицикла, алкила, алифатического радикала, гетероалифатического радикала, -NR²⁷-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -O-, -C(O)-, -C(NR²⁷)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂ и -S-; причем каждый гетероцикл, арил, гетероарил и бицикл необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, независимо выбранных из R⁴⁰;

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} в каждом случае независимо выбраны из группы, которую составляют связь, алкил, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NR²⁷-, -NR²⁷C(O)-, -O-, -S-, -NR²⁷-, оксиалкилен, -C(R⁴⁰R⁴⁰)-, -P(O)(OR²⁶)O-, -P(O)(OR²⁶)-, бицикл, алкен, алкин, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, алифатический радикал,

гетероалифатический радикал, гетероарил, молочная кислота, гликолевая кислота и карбоцикл; причем каждый из них необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, независимо выбранных из R^{40} ;

R^{26} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкен, алкин, арил, гетероарил, гетероцикл, алифатический радикал и гетероалифатический радикал;

R^{27} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)$ (алифатический радикал, арил, гетероалифатический радикал или гетероарил), $-C(O)O$ (алифатический радикал, арил, гетероалифатический радикал, или гетероарил), алкен, и алкин;

R^{40} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, R^{27} , алкил, алкен, алкин, фтор, бром, хлор, гидроксил, алкокси, азид, амина, циано, $-NH$ (алифатический, включающий алкил), $-N$ (алифатический, включающий алкил)₂, $-NHSO_2$ (алифатический, включающий алкил), $-N$ (алифатический, включающий алкил) SO_2 -алкил, $-NHSO_2$ (арил, гетероарил или гетероцикл), $-N$ (алкил) SO_2 (арил, гетероарил или гетероцикл), $-NHSO_2$ -алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 -алкенил, $-NHSO_2$ -алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 -алкинил, галогеналкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероцикл, оксо, и циклоалкил; кроме того, когда это допускает валентность, два радикала R^{40} , связанные с одним и тем же атомом углерода, могут соединяться друг с другом и совместно образовывать 3-8-членный спироцикл; и

R^{41} представляет собой алифатический радикал, арил, гетероарил или водород.

Каждое сочетание переменных, заместителей, вариантов осуществления и соединений, которое возникает в результате указанных сочетаний, считается конкретно и индивидуально описанным, поскольку такое представление предназначено исключительно для экономии места и не предназначено для описания только рода или даже подрода соединения.

Соединение согласно настоящему изобретению может применяться для лечения опосредованных EGFR нарушений, таких как рак ободочной кишки; рак прямой кишки; рак легкого, в том числе немелкоклеточный рак легкого; рак молочной железы, в том числе HER-2-положительный рак молочной железы, ER+ (эстроген-положительный) рак молочной железы, PR+ (прогестерон-положительный) рак молочной железы, или трижды негативный рак молочной железы; рак головы и шеи; глиобластома; рак поджелудочной железы; рак щитовидной железы; астроцитомы; рак пищевода; рак шейки матки; синовиальная саркома; рак яичника; рак печени; рак мочевого пузыря; или рак почки.

Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения, в котором предусмотрено введение эффективного количества соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту, например, человеку, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Например, согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, II, III или IV вводится человеку для лечения рака.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака легкого. Согласно определенным вариантам осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой HER-2-положительный рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой эстроген-положительный рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой прогестерон-положительный рак молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения колоректального рака или рака прямой кишки.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака головы и шеи или рак пищевода.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения глиобластомы. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака поджелудочной железы.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака щитовидной железы.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака яичника, рака матки или рака шейки матки.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака почки, рака печени или рака мочевого пузыря.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение обеспечивает одно или более преимуществ и даже может обеспечивать многочисленные преимущества по сравнению с традиционным лечением с применением

лиганда EGFR. Например, вызывающее деструкцию EGFR соединение согласно настоящему изобретению может (a) преодолевать сопротивление в определенных случаях; (b) замедлять кинетику воздействия лекарственного средства посредством деструкции белка, в результате чего требуется повторный синтез белка даже после того, как соединение подвергается метаболизму; (c) одновременно нацеливаться на все функции белка, а не на специфическую каталитическую активность или событие связывания; и/или (d) иметь повышенную мощность по сравнению с ингибиторами вследствие возможного каталитического действия низкомолекулярного вещества.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем дикий тип EGFR подвергается мутации. Для мутаций EGFR существуют многочисленные возможности. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления мутацию проявляет экзон 18, экзон 19, экзон 20, или экзон 21 или любое соответствующее сочетание. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления мутация происходит в положении L858, E709, G719, C797, L861, T790 или L718, или в любом их сочетании. Согласно определенным вариантам осуществления мутация представляет собой мутацию L858R, T790M, L718Q, L792H и/или C797S, или любую соответствующую комбинацию.

Согласно определенным аспектам рак развивает одну или более мутаций EGFR в результате лечения с применением по меньшей мере одного ингибитора EGFR, который может представлять собой нековалентный ингибитор (в том числе, но без ограничения, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб или вандетиниб) или ковалентный ингибитор (такой как афатиниб, осимертиниб или дакотиниб). Согласно другому аспекту, рак развивает одну или более мутаций EGFR в результате лечения с применением антитела, такого как цетуксимаб, панитимаб или нецитумаб. Согласно следующему аспекту рак содержит одну или более мутаций EGFR или не связанных с EGFR мутаций, которые придают раку собственную резистентность по отношению к лечению с применением ингибитора EGFR, такую как, например, соматическая вставка экзона 20, асоматическая мутация PIK3CA, потеря экспрессии PTEN, амплификация MET или мутация KRAS.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который является резистентным или приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR первого поколения, таким как эрлотиниб, гефитиниб и/или лапатиниб. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который является резистентным или приобретает регистентность по отношению к ингибиторам EGFR второго поколения, таким афатиниб и/или дакотиниб. Согласно

определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения применяют для лечения рака, который является резистентным или приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR третьего поколения, таким как осимертиниб.

Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный белок EGFR в пораженной ткани содержит мутацию L858, например, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения применяют для лечения опосредованное мутантным EGFR нарушение, причем EGFR содержит мутацию по меньшей мере в одном из перечисленных ниже аминокислотных участков или в их сочетании. В качестве мутации может быть выбрана, например, одна из перечисленных примерных мутаций, или может присутствовать другая мутация.

Аминокислота	Примерные мутации
C797	C797S
E709	E709A, E709G, E709K, E709V
G719	G719A, G719S, G719C, G719D
G724	G724S
G119	G119A
G796	G796S, G796C
L718	L718V, L718Q
L792	L792H; L792V
L858	L858R
L861	L861Q
S768	S768I
T790	T790M

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет две мутации, выбранные из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет три мутации, выбранные из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет четыре или более мутаций, которые могут быть необязательно выбраны из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию и одну дополнительную мутацию, которые могут быть необязательно выбраны из приведенной выше таблицы. Согласно некоторым из

указанных вариантов осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию и две дополнительных мутации, которые могут быть необязательно выбраны из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию и три дополнительных мутации, которые могут быть необязательно выбраны из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию T790M и одну дополнительную мутацию, необязательно выбранную из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию T790M и две дополнительных мутации, необязательно выбранные из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию T790M и три дополнительных мутации, необязательно выбранные из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию L718Q и одну дополнительную мутацию, необязательно выбранную из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию L718Q и две дополнительных мутации, необязательно выбранные из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию L718Q и три дополнительных мутации, необязательно выбранные из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное EGFR нарушение представляет собой опосредованный мутантным EGFR рак.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованный EGFR рак имеет мутацию S768I, L718V, L792H, L792V, G796S, G796C, G724S и/или G719A.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, который имеет мутацию со сдвигом рамки считывания, например, короткую делецию внутри рамки считывания. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет делецию экзона 19. Согласно определенным вариантам осуществления, делеция экзона 19 представляет собой делецию, которая распространяется на аминокислоты LREA (L747-A750). Согласно определенным вариантам осуществления, делеция экзона 19 представляет собой делецию, которая распространяется на аминокислоты ELREA (E746-A750).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет мутацию в экзоне 21.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение является более активным по отношению к нарушению, вызванному мутантным EGFR, чем в случае EGFR дикого типа.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет одну или более делеций экзона 18.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения EGFR с мутацией E709, например, E709A, E709G, E709K или E709V.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения EGFR с мутацией L718, например, L718Q.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения EGFR с мутацией G719, например, G719S, G719A, G719C или G719D.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет одну или более инсерций экзона 19 и/или один или более инсерций экзона 20.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака с мутацией S7681. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака с мутацией L861Q. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака с мутацией C797S.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака с мутациями T790M, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака с мутациями L718Q, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака с мутациями L792H, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака с мутациями C797S, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение обеспечивает улучшенный профиль эффективности и/или безопасности по отношению по меньшей мере к одному известному ингибитору EGFR. Например, деструктор согласно настоящему изобретению имеет эффективность ингибитора только связывающего белок фрагмента в комбинации с активностью каталитической деградации, представляющей собой активированную церебломом протеасомную деградацию. Это обеспечивает быструю активность против целевого сверхэкспрессированного EGFR посредством активного фрагмента, который может быстро «возвращаться к действию» и воспроизводить каталитическую функцию. Таким образом, EGFR быстро подвергается деградации, которая осуществляется в случае ковалентного суицидного ингибитора, такого как осимертиниб, но без одновременной деградации активного лекарственного средства.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения деструкторное соединение имеет одно или более преимуществ в лечении опосредованных EGFR нарушений по сравнению с применением индивидуального ферментативного ингибитора.

Согласно определенным вариантам осуществления для лечения опосредованного EGFR нарушения соединения, которые описаны в настоящем документе, требуются в меньших молярных количествах, чем индивидуальный нацеливающийся лиганд EGFR.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение в меньшей степени проявляет по меньшей мере один побочный эффект в лечении опосредованного EGFR нарушения, чем такое же молярное количество индивидуального нацеленного на EGFR лиганда.

Согласно определенным вариантам осуществления выбранное соединение, которое описано в настоящем документе, требуется в менее частом режиме дозирования для лечения опосредованного EGFR нарушения, чем такое же молярное количество индивидуального нацеленного на EGFR лиганда.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение, которое описано в настоящем документе, или соответствующий энантиомер, диастереомер или стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или соответствующая фармацевтическая композиция, для применения в изготовлении лекарственного средства для ингибирования или предотвращения

опосредованного EGFR нарушения или для модуляции или уменьшения количества EGFR.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложено соединение, которое описано в настоящем документе, или соответствующий энантиомер, диастереомер или стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или соответствующая фармацевтическая композиция, для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения или предотвращения опосредованного EGFR заболевания.

Согласно определенным вариантам осуществления выбранное соединение, которое описано в настоящем документе применяют для лечения нарушения, представляющего собой аномальную клеточную пролиферацию, такую как опухоль или рак, причем EGFR представляет собой онкогенный белок или сигнальный медиатор процесса аномальной клеточной пролиферации, и его дегградация уменьшает аномальный клеточный рост.

Согласно определенным вариантам осуществления выбранное соединение формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемая соль, имеет по меньшей мере одно желательное замещение атома изотопом, содержание которого становится выше природной распространенности данного изотопа, т. е. происходит обогащение.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемая соль содержит атом дейтерия или множество атомов дейтерия.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для терапевтического и/или профилактического лечения рака.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение содержит фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, который соединен с фрагментом, связывающим целевой белок EGFR, причем целевой белок находится вблизи убиквитинлигазы для осуществления дегградации указанного белка.

Другие признаки и преимущества настоящей заявки становятся очевидными из следующего подробного описания.

Таким образом, настоящее изобретение отличают по меньшей мере следующие признаки:

(a) соединение формулы I, II, III или IV, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль или изотопное производное (в том числе дейтерированное производное);

(b) способ лечения опосредованного EGFR нарушения, такого как аномальная клеточная пролиферация, в том числе рак, предусматривающий введение нуждающемуся

в этом пациенту эффективного количества соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли, согласно описанию в настоящем документе;

(c) соединение формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопное производное (в том числе дейтерированное производное) для применения в лечении опосредованного EGFR нарушения, например, аномальной клеточной пролиферации, такой как опухоль или рак;

(d) применение соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве в лечении нуждающегося в этом пациента, как правило, человека, имеющего опосредованное EGFR нарушение, например, аномальную клеточную пролиферацию, такую как опухоль или рак;

(e) применение соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли или изотопного производного (в том числе дейтерированного производного) в изготовлении лекарственного средства для лечения опосредованного EGFR нарушения, например, аномальной клеточной пролиферации, такой как опухоль или рак;

(f) способ лечения опосредованного мутантным EGFR нарушения, такого как аномальная клеточная пролиферация, в том числе рак, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли согласно описанию в настоящем документе;

(g) соединение формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли, или изотопного производного (в том числе дейтерированного производного) для применения в лечении опосредованного мутантным EGFR нарушения, например, аномальной клеточной пролиферации, такой как опухоль или рак;

(h) применение соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве в лечении нуждающегося в этом пациента, как правило, человека, имеющего опосредованное мутантным EGFR нарушение, например, аномальную клеточную пролиферацию, такой как опухоль или рак;

(i) применение соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемой соли или изотопного производного (в том числе дейтерированного производного) в изготовлении лекарственного средства для лечения опосредованного мутантным EGFR нарушения, например, аномальной клеточной пролиферации, такой как опухоль или рак;

(j) фармацевтическая композиция, содержащая в эффективном для лечения пациента количестве соединение формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически

приемлемую соль или изотопное производное; в также необязательный фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;

(k) соединение формулы I, II, III или IV, которое описано в настоящем документе, в форме смеси энантиомеров или диастереомеров (насколько это актуально), в том числе в форме рацемата;

(l) соединение формулы I, II, III или IV, которое описано в настоящем документе, в энантимерно или диастереомерно (насколько это актуально) обогащенной форме, содержащей выделенный энантиомер или диастереомер (причем чистота приблизительно составляет более чем 85, 90, 95, 97 или 99%); и

(m) способ изготовления терапевтических продуктов, которые содержат в эффективном количестве соединения формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемую соль согласно описанию в настоящем документе.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Предложены соединения, а также их применение и изготовление, которые обеспечивают деградацию белка рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) через убиквитин-протеасомный путь (UPP). Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы I, II, III или IV или их фармацевтически приемлемые соли, в которых присутствуют нацеливающийся лиганд, который связывается с EGFR, связывающая лигазу E3 часть (как правило, через цереблонный подблок) и линкер, посредством которого ковалентно соединяются нацеливающийся лиганд и связывающая лигазу E3 часть. Согласно определенным вариантам осуществления связывающая лигазу E3 часть представляет собой фрагмент A или A*, линкер представляет собой фрагмент L¹ или L², и остальная часть молекулы представляет собой часть нацеливающегося лиганда EGFR. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вызывает деградацию EGFR, в котором присутствует мутация или комбинация мутаций, например, мутация, выбранная из T790M, L858R, и C797S; комбинация двухмутаций, выбранных из T790M, L858R и C797S; или комбинация двух мутаций, выбранных из T790M, L858R и C797S. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вызывает селективную деградацию EGFR, содержащего мутации T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R и/или L858R/C797S.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложено соединение, которое обеспечивает улучшенный профиль эффективности

и/или безопасности по отношению по меньшей мере к одному известному ингибитору EGFR. Например, деструктор согласно настоящему изобретению имеет эффективность ингибитора только связывающего белок фрагмента в комбинации с активностью каталитической деградации, представляющей собой активированную цереблонном протеасомную деградацию. Это обеспечивает быструю активность против целевого сверхэкспрессированного EGFR посредством активного фрагмента, который может быстро «возвращаться к действию» и воспроизводить каталитическую функцию. Таким образом, EGFR быстро подвергается деградации, которая осуществляется в случае ковалентного суицидного ингибитора, такого как осимертиниб, но без одновременной деградации активного лекарственного средства.

I. Определения

Следующие определения общих терминов, которые используются в настоящем описании, применяются независимо от того, присутствуют ли данные термины индивидуально или в комбинации с другими терминами.

Если не указано иное условие, следующие термины, которые использованы в настоящей заявке, включая описание и формулу изобретения, имеют определения, которые представлены ниже. Следует отметить, что при использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, грамматические формы единственного числа могут означать и множественное число, если иное условие четко не продиктовано контекстом.

Термин «C₁₋₆-алкокси» означает группу формулы -O-R', причем R' представляет собой C₁₋₆-алкильную группу, в частности, C₁₋₃-алкил. Примерные C₁₋₆-алкоксигруппы представляют собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретные примеры представляют собой метокси, этокси и изопропокси. Более конкретный пример представляет собой метокси.

Термин «C₁₋₆-алкил», индивидуально или в комбинации с другими группами, означает углеводородный радикал, который может быть линейным или разветвленным, имея одно или более разветвлений, причем алкильная группа в целом содержит от 1 до 6 атомов углерода, например, метил (Me), этил (Et), пропил, изопропил (и-пропил), н-бутил, и-бутил (изобутил), 2-бутил (втор-бутил), трет-бутил (трет-бутил), изопентил, 2-этилпропил (2-метилпропил), 1,2-диметилпропил и т. д. Конкретная группа представляет собой метил.

Термин «циано» означает группу -C≡N.

Термин «C₃₋₈-циклоалкокси» означает группу формулы -O-R', причем R' представляет собой C₃₋₈-циклоалкильную группу. Примеры циклоалкоксигруппы

представляют собой циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси. Конкретный пример представляет собой циклопропокси.

Термин «С₃₋₈-циклоалкил» означает одновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов углерода. Бициклическая кольцевая система означает систему, состоящую из двух насыщенных карбоциклов, содержащих один или два общих атома углерода. Примерный моноциклический С₃₋₈-циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Примерный бициклический С₃₋₈-циклоалкил представляет собой спиро[3.3]гептанил. Конкретные моноциклические С₃₋₈-циклоалкильные группы представляют собой циклопропил и циклобутанил. Более конкретная моноциклическая С₃₋₈-циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

Термин «галоген-С₁₋₆-алкокси» означает С₁₋₆-алкоксигруппу, причем по меньшей мере один из атомов водорода С₁₋₆-алкоксигруппы замещен одинаковыми или различными атомами галогенов. Термин «пергалоген-С₁₋₆-алкокси» означает С₁₋₆-алкоксигруппу, причем все атомы водорода С₁₋₆-алкоксигруппы замещены одинаковыми или различными атомами галогенов. Примерные галоген-С₁₋₆-алкоксигруппы представляют собой фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, фторэтокси, дифторэтокси, трифторэтокси, трифторметилэтокси, трифтордиметилэтокси и пентафторэтокси. Конкретные галоген-С₁₋₆-алкоксигруппы представляют собой фторметокси, трифторэтокси, дифторметокси, дифторэтокси, трифторметокси, трифторметилэтокси и трифтордиметилэтокси. Более конкретные примеры представляет собой фторметокси, дифторметокси и трифторметокси.

Термин «галоген-С₁₋₆-алкил» означает С₁₋₆-алкильная группа, причем по меньшей мере один из атомов водорода С₁₋₆-алкильной группы замещен одинаковыми или различными атомами галогенов. Термин «пергалоген-С₁₋₆-алкил-С₁₋₆-алкил» означает С₁₋₆-алкил-С₁₋₆-алкильную группу, причем все атомы водорода алкильной группы замещены одинаковыми или различными атомами галогенов. Примеры галоген-С₁₋₆-алкила представляют собой фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторэтил, трифторметилэтил и пентафторэтил. Конкретные галоген-С₁₋₆-алкильные группы представляют собой фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, трифторэтил и дифторэтил. Более конкретная галоген-С₁₋₆-алкильная группа представляет собой фторметил.

Термин «галоген-С₃₋₈-циклоалкокси» означает С₃₋₈-циклоалкоксигруппу, причем по меньшей мере один из атомов водорода С₃₋₈-циклоалкоксигруппы замещен одинаковыми или различными атомами галогенов. Термин «пергалоген-С₃₋₈-циклоалкокси» означает С₃₋₈-циклоалкоксигруппу, причем все из атомов водорода С₃₋₈-циклоалкоксигруппы замещены одинаковыми или различными атомами галогенов. Примерные галоген-С₃₋₈-циклоалкоксигруппы представляют собой фторциклопропокси, фторциклобутокси, фторциклопентилокси, фторциклогексилокси, фторциклогептилокси, дифторциклопропокси, дифторциклобутокси, дифторциклопентилокси, дифторциклогексилокси и дифторциклогептилокси.

Термин «галоген-С₃₋₈-циклоалкил» означает С₃₋₈-циклоалкильную группу, причем по меньшей мере один из атомов водорода С₃₋₈-циклоалкильной группы замещен одинаковыми или различными атомами галогенов. Термин «пергалоген-С₃₋₈-циклоалкил» означает С₃₋₈-циклоалкильную группу, причем все из атомов водорода алкильной группы замещены одинаковыми или различными атомами галогенов. Примерные галоген-С₃₋₈-циклоалкильные группы представляют собой фторциклопропил, фторциклобутанил, фторциклопентил, фторциклогексил, фторциклогептил, дифторциклопропил, дифторциклобутанил, дифторциклопентил, дифторциклогексил или дифторциклогептил.

Термин «галоген», индивидуально или в комбинации с другими группами, означает хлор (Cl), йод (I), фтор (F) и бром (Br). Конкретные группы представляют собой F и Cl.

Термин «гидрокси» означает -ОН группу.

Термин «гидрокси-С₁₋₆-алкил» означает С₁₋₆-алкильную группу, причем по меньшей мере один из атомов водорода С₁₋₆-алкильной группы замещен гидроксильной группой. Примерные гидрокси-С₁₋₆-алкильные группы представляют собой гидроксиметил, гидроксипропил и гидроксипропил. Конкретный пример представляет собой гидроксиметил.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает признак материала, который применяют в изготовлении фармацевтической композиции, которая является в целом безопасной и нетоксичной, не является нежелательной в биологическом или ином отношении и является приемлемой для применения в ветеринарии, а также в фармацевтике для лечения человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соль, которая является подходящей для применения в контакте с тканями человека и животных. Примерные подходящие соли с неорганическими и органическими кислотами образуют, но без ограничения, уксусная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, хлористоводородная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, яблочная

кислота, метансульфоновая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота, серная кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота и т. д. Конкретные кислоты представляют собой муравьиная кислота, трифторуксусная кислота и хлористоводородная кислота. Конкретная кислота представляют собой трифторуксусную кислоту.

Термины «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означают носители и вспомогательные вещества, такие как разбавители или другие вспомогательные вещества, которые являются совместимыми с другими ингредиентами композиции.

Термин «фармацевтическая композиция» означает продукт, содержащий определенные ингредиенты в заданных количествах или пропорциях, а также любой продукт, который получают в результате непосредственного или косвенного объединения определенных ингредиентов в определенных количествах. Конкретно этот термин означает продукт, содержащий один или более активных ингредиентов, а также необязательный носитель, содержащий инертные ингредиенты, а также любой продукт, который получают в результате непосредственного или косвенного объединения, комплексообразования или агрегации любых двух или большего числа ингредиентов, или в результате диссоциации одного или более ингредиентов, или в результате других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания или состояния является достаточным для осуществления такого лечения заболевания или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от соединения, подлежащего лечению заболевания или состояния, серьезности заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, пути и формы введения, суждения лечащего врача или ветеринара и других факторов.

Термин «согласно определению в настоящем документе» и «согласно описанию в настоящем документе» в отношении переменных означает посредством ссылки широкое определение переменной, а также конкретное, более конкретное и наиболее конкретное определение, если таковые существуют.

Термины «обработка», «введение в контакт» и «осуществление реакции» в отношении химической реакции означает добавление или смешивание двух или более реагентов в соответствующих условиях для получения указанного и/или желательного продукта. Следует понимать, что реакция, в которой образуется указанный и/или желательный продукт, может необязательно происходить непосредственно в результате

объединения двух реагентов, которые были первоначально добавлены, т. е. здесь могут присутствовать один или более промежуточных веществ, которые образуются в смеси, которая, в конечном счете, приводит к образованию указанного и/или желательного продукта.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает любой ингредиент, который не обладает терапевтической активностью и является нетоксичным, такой как разрыхлители, связующие вещества, наполнители, растворители, буферные растворы, регуляторы тоничности, стабилизаторы, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества или смазочные вещества, используемые в изготовлении фармацевтических продуктов.

Термин «фармацевтическая композиция» означает продукт, содержащий определенные ингредиенты в заданных количествах или пропорциях, а также любой продукт, который получают в результате непосредственного или косвенного объединения определенных ингредиентов в определенных количествах. В частности, данный термин означает продукт, содержащий один или более активных ингредиентов, а также необязательный носитель, содержащий инертные ингредиенты, а также любой продукт, который получают в результате непосредственного или косвенного объединения, комплексообразования или агрегации любых двух или большего числа ингредиентов, или в результате диссоциации одного или более ингредиентов, или в результате других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов.

Термин «ингибитор» означает соединение, которое замедляет, уменьшает или предотвращает связывание конкретного лиганда с конкретным рецептором, или которое сокращает или предотвращает функцию конкретного белка.

Термин «полумаксимальная ингибирующая концентрация» (IC_{50}) означает концентрацию конкретного соединения, которая требуется для обеспечения 50% ингибирования биологического процесса в лабораторных условиях. Значения IC_{50} s могут быть логарифмически преобразованы в значения pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), и причем более высокие значения экспоненциально показывают более высокую мощность. Значение IC_{50} не представляет собой абсолютное значение, но зависит от экспериментальных условий, например, от используемых концентраций. Значение IC_{50} может быть преобразовано в абсолютную константу ингибирования (K_i) с применением уравнения Ченга-Пруссоффа (Biochem. Pharmacol. (1973) 22: 3099).

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания или состояния является достаточным для осуществления такого лечения заболевания или состояния.

Термин «терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от соединения, подлежащего лечению заболевания или состояния, серьезности заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, пути и формы введения, суждения лечащего врача или ветеринара и других факторов.

Термин «ароматический» означает традиционное понятие ароматичности, которое определено в литературе, в частности, его определяет «Компендиум химической терминологии» Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), второе издание под ред. A. D. McNaught и A. Wilkinson, издательство Blackwell Scientific Publications, Оксфорд (1997 г.).

Когда хиральный атом углерода присутствует в химической структуре, предусмотрено, что структура распространяется на все стереоизомеры, связанные с этим хиральным атомом углерода, в качестве чистых стереоизомеров, а также на соответствующие смеси.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в соединения вводят изотопы. Указанные изотопы представляют собой, но не ограничиваются этим, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S и ^{36}Cl , соответственно. Согласно одному неограничительному варианту осуществления меченые изотопами соединения могут применяться в метаболических исследованиях (с применением, например, изотопа ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с применением, например, изотопа ^2H или ^3H), технологиях обнаружения или томографии, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая исследования распределения лекарственного средства или носителя в тканях, или в лучевой терапии пациентов. Кроме того, любой атом водорода, который присутствует в соединении согласно настоящему изобретению, может быть замещен атомом ^{18}F , причем такое замещение может оказаться особенно желательным для исследований методами PET или SPECT.

Согласно одному неограничительному варианту осуществления замещение атома водорода на атом дейтерия может быть произведено в любом соединении, которое описано в настоящем документе. Например, когда какая-либо из групп представляет собой или содержит, например, в результате замещения метил, этил или метокси, алкильный радикал может быть дейтерированным и согласно неограничительным вариантам осуществления представлять собой CDH_2 , CD_2H , CD_3 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CHDCH_2D , CH_2CD_3 , CHDCHD_2 , OCDH_2 , OCD_2H или OCD_3 и т. д.). Согласно другим определенным вариантам осуществления, когда два заместителя объединены с

образованием цикла, незамещенные атомы углерода могут быть дейтерированными. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один атом дейтерия присоединяется к атому, который имеет связь, которая разрывается в течение метаболизма соединения в условиях организма, или находится через один, два или три атома от подвергнутой метаболизму связи (что, например, может быть обозначено как α , β или γ , или первичный, вторичный или третичный изотопный эффект).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение может содержать изотопную метку. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна группа R, независимо выбранная из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{70}, R^{80}, R^{81}, R^{82}, R^{90}$ или R^{100} , содержит изотопную метку, которая представляет собой атом 1, 2, или более атомов изотопов, насколько это допустимо валентностью. Согласно определенным вариантам осуществления изотопная метка представляет собой атом дейтерия. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один атом дейтерия присоединяется к атому, который имеет связь, которая разрывается в течение метаболизма соединения в условиях организма, или находится через один, два или три атома от подвергнутой метаболизму связи (что, например, может быть обозначено как α , β или γ , или первичный, вторичный или третичный изотопный эффект). Согласно другому варианту осуществления изотопная метка представляет собой атом ^{13}C . Согласно другим вариантам осуществления изотопная метка представляет собой атом ^{18}F .

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения могут образовывать сольват с растворителем (в том числе с водой). Таким образом, согласно одному неограничительному варианту осуществления настоящего изобретения предусмотрены сольватированные формы соединений, которые описаны в настоящем документе. Термин «сольват» означает молекулярный комплекс соединения согласно настоящему изобретению (включая соответствующую соль), содержащий одну или более молекул растворителя. Неограничительные примеры растворителей представляют собой вода, этанол, изопропанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие распространенные органические растворители.

Согласно определенным вариантам осуществления термин «алкенил» означает линейные или разветвленные алифатические углеводородные группы, содержащие одну или более двойных связей между атомами углерода, которые могут занимать устойчивые положения на протяжении цепи. Согласно одному неограничительному варианту осуществления алкенил содержит от 2 до приблизительно 12 атомов углерода, более

конкретно от 2 до приблизительно 6 атомов углерода или от 2 до приблизительно 4 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкенил представляет собой C₂, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅ или C₂-C₆. Согласно определенным вариантам осуществления примерные алкенильные радикалы представляют собой, но не ограничиваются этим, этенил, пропенил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил. Согласно определенным вариантам осуществления термин «алкенил» также распространяется на геометрические цис- и транс-изомеры алкенилов или, в качестве альтернативы, геометрические E- и Z-изомеры алкенилов. Согласно определенным вариантам осуществления термин «алкенил» также распространяется на циклоалкильные или карбоциклические группы, содержащие по меньшей мере одну ненасыщенную двойную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления термин «алкинил» означает линейные или разветвленные алифатические углеводородные группы, содержащие одну или более тройных связей между атомами углерода, которые могут занимать устойчивые положения на протяжении цепи. Согласно одному неограничительному варианту осуществления алкинил содержит от 2 до приблизительно 12 атомов углерода, более конкретно от 2 до приблизительно 6 атомов углерода или от 2 до приблизительно 4 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкинил представляет собой C₂, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅ или C₂-C₆. Согласно определенным вариантам осуществления, примеры алкинила представляют собой, но не ограничиваются этим, этинил, пропирил, 1-бутирил, 2-бутирил, 3-бутирил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 4-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 4-гексил и 5-гексил. Согласно определенным вариантам осуществления термин «алкинил» также распространяется на циклоалкильные или карбоциклические группы, содержащие по меньшей мере одну ненасыщенную тройную связь.

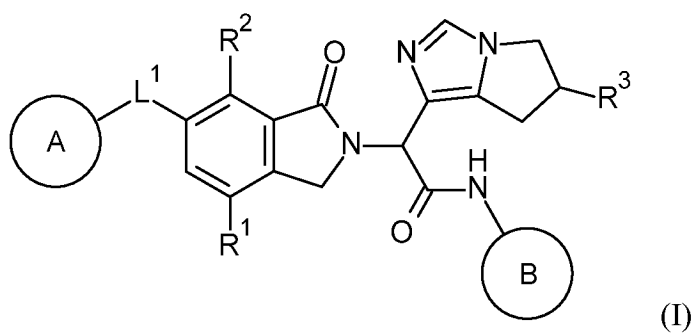
II. Соединения формул I, II, III и IV

согласно настоящему изобретению предложены соединения формул I, II, III и IV, фармацевтические композиции, способы применения и способы получения указанных соединений.

Варианты осуществления формулы I

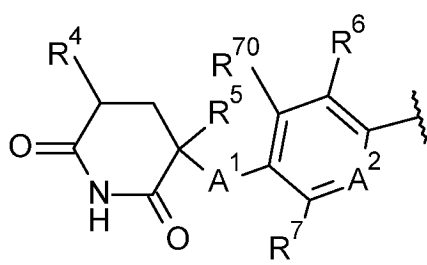
Все отдельные варианты осуществления могут быть объединены.

E1: один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль,

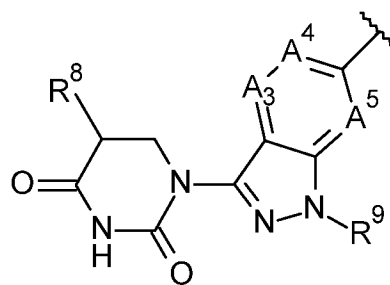


причем

A выбран из кольцевых систем AF и AG;



AF



AG

A^1 выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵²-;

A^3 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵³-;

A^4 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁴-;

A^5 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁵-;

R^1 выбран из

i) H,

ii) галогена

iii) C₁₋₆-алкила;

R^{52} выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C_{1-6} -алкокси,
- v) галоген- C_{1-6} -алкокси,
- vi) C_{1-6} -алкила,
- vii) галоген- C_{1-6} -алкила,
- viii) C_{3-8} -циклоалкила, и
- ix) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^{53} , R^{54} и R^{55} независимо выбраны из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C_{1-6} -алкила,
- iv) галоген- C_{1-6} -алкила,
- v) C_{3-8} -циклоалкила, и
- vi) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^2 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C_{1-6} -алкила,
- iv) галоген- C_{1-6} -алкила,
- v) C_{3-8} -циклоалкила, и
- vi) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^3 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C_{1-6} -алкила,
- iv) галоген- C_{1-6} -алкила,
- v) C_{3-8} -циклоалкила, и
- vi) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^4 и R^5 представляют собой H;

или R^4 и R^5 совместно образуют $-(CH_2)_q-$;

q составляет 1 или 2;

R^6 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C₁₋₆-алкокси,
- v) галоген-C₁₋₆-алкокси,
- vi) C₁₋₆-алкила,
- vii) галоген-C₁₋₆-алкила,
- viii) C₃₋₈-циклоалкила, и
- ix) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R⁷ выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C₁₋₆-алкила,
- v) галоген-C₁₋₆-алкила,
- vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
- vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

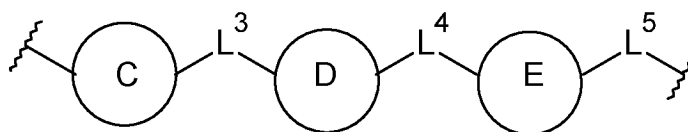
R⁷⁰ выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C₁₋₆-алкила,
- v) галоген-C₁₋₆-алкила,
- vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
- vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R⁸ представляет собой H

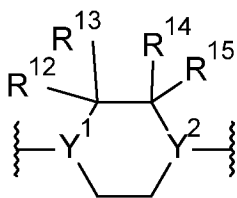
R⁹ выбран из

- iii) H, и
- iv) C₁₋₆-алкила;

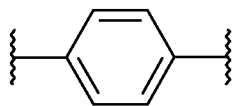


L¹ представляет собой

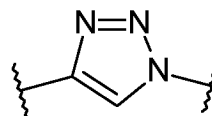
C отсутствует или выбран из кольцевых систем F, G и H;



F



G



H

Y^1 выбран из

- i) -N-, и
- ii) -CH-;

Y^2 выбран из

- i) -N-, и
- ii) -CR¹⁶-;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из

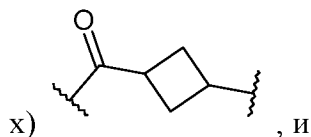
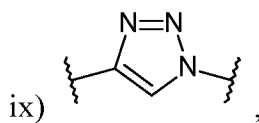
- i) -H-,
- ii) галогена, и
- iii) гидроксигруппы, и

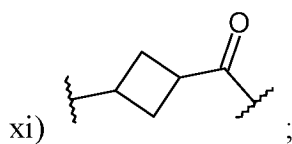
R^{16} выбран из

- i) -H-,
- ii) гидроксигруппы, и
- iii) фтора;

L^3 отсутствует или выбран из

- i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,
- ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,
- iii) $-C(O)-C(O)-$,
- iv) $-NR^{10}-C(O)-$,
- v) $-C(O)-NR^{10}-$,
- vi) $-C(O)O-$,
- vii) $-CH_2-CF_2-CH_2-$,
- viii) $-CH_2-$,





m составляет 0, 1 или 2;

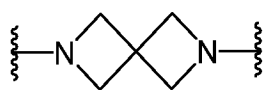
p составляет 0, 1, 2 или 3;

R^{10} выбран из

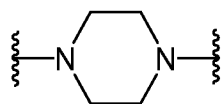
i) H, и

ii) C_{1-6} -алкила;

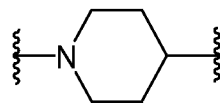
D выбран из кольцевых систем I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W и X, причем каждая кольцевая система необязательно является замещенной и содержит от одного до трех заместителей, выбранных из R^{80} , R^{81} и R^{82} .



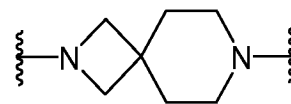
I



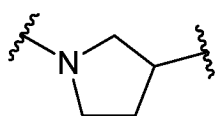
J



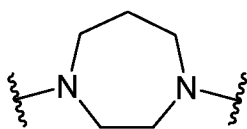
K



L



M



N



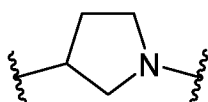
O



P



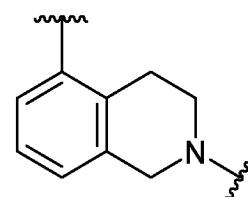
Q



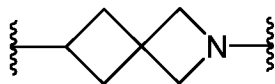
R



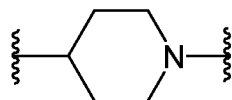
S



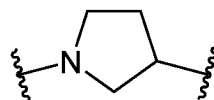
T



U



V



W



X

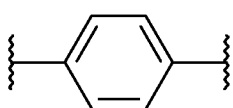
R^{80} , R^{81} и R^{82} независимо выбраны из

i) галогена,

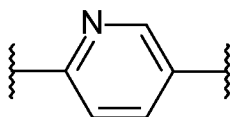
ii) циано,

- iii) гидрокси,
 - iv) гидрокси- C_{1-6} -алкила,
 - v) C_{1-6} -алкокси,
 - vi) галоген- C_{1-6} -алкокси,
 - vii) C_{1-6} -алкила,
 - viii) галоген- C_{1-6} -алкила,
 - ix) C_{3-8} -циклоалкила, и
 - x) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;
- L^4 отсутствует или выбран из
- i) $-NR^{11}-C(O)-$,
 - ii) $-CH_2-$, и
 - iii) $-O-$;

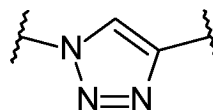
E выбран из кольцевых систем Y, Z, AA, AB и AC;



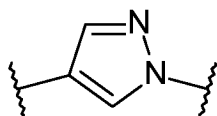
Y



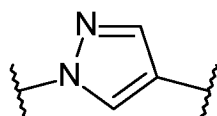
Z



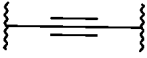
AA



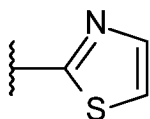
AB



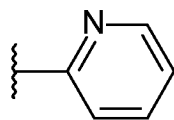
AC

L^5 отсутствует или представляет собой  ;

V выбран из кольцевых систем AD и AE;



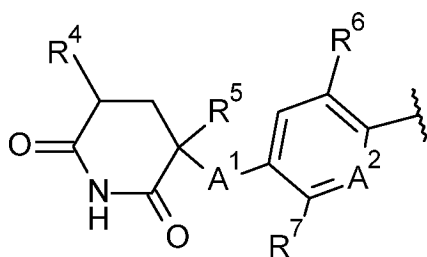
AD



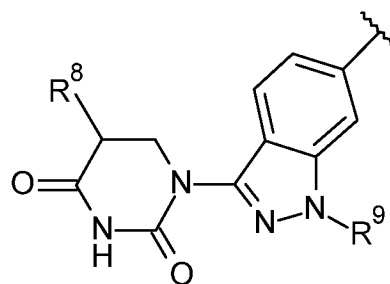
AE

E2: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем

A выбран из кольцевых систем AF и AG;



AF



AG

A¹ выбран из

- i) -NH-, и
- ii) -O-;

A² выбран из

- i) -N-, и
- ii) -CH-;

R¹ выбран из

- i) H, и
- ii) галогена;

R² представляет собой H

R³ выбран из

- i) H, и
- ii) галогена;

R⁴ представляет собой H

R⁵ представляет собой H

или R⁴ и R⁵ совместно образуют -(CH₂)_n-;

n составляет 1;

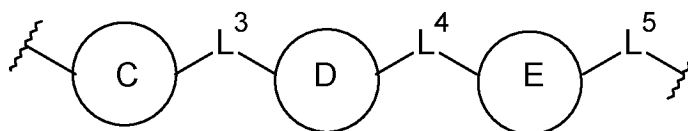
R⁶ выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано, и
- iv) галоген-C₁₋₆-алкила;

R⁷ представляет собой H

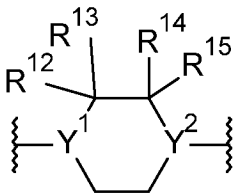
R⁸ представляет собой H

R⁹ представляет собой C₁₋₆-алкил;



L^1 представляет собой

C отсутствует или представляет собой кольцевую систему F;



F

Y^1 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

Y^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR¹⁶-;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из

i) H, и

ii) галогена;

R^{16} выбран из

i) H, и

ii) гидроксид;

L^3 выбран из

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) $-C(O)-C(O)-$, и

iv) $-NR^{10}-C(O)-$;

m составляет 1;

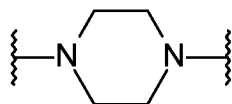
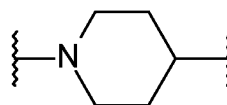
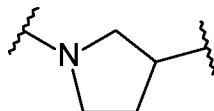
p составляет 1 или 3;

R^{10} выбран из

i) H, и

ii) C₁₋₆-алкила;

D выбран из кольцевых систем I, J, K, L и M;

**I****J****K****L****M**

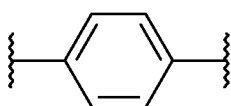
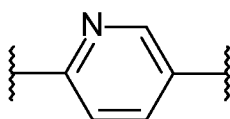
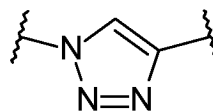
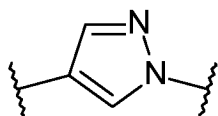
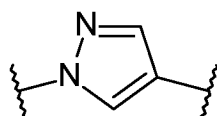
L^4 выбран из

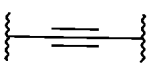
i) $-NR^{11}-C(O)-$,

ii) $-CH_2-$, и

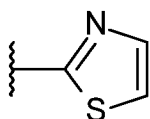
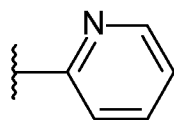
iii) $-O-$;

Е выбран из кольцевых систем Y, Z и AA, AB и AC;

**Y****Z****AA****AB****AC**

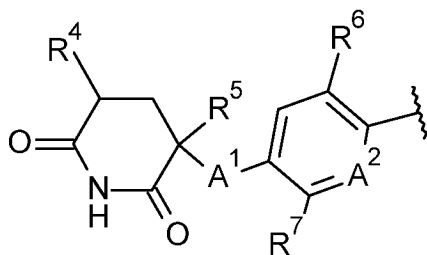
L^5 представляет собой  ;

В выбран из кольцевых систем AD и AE;

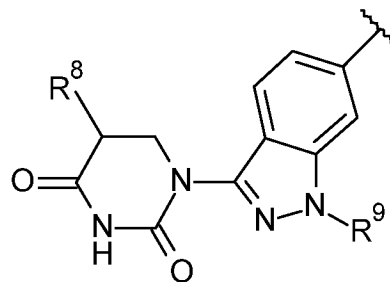
**AD****AE**

ЕЗ: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем

A выбран из кольцевых систем AF и AG;



AF



AG

A^1 выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

R^1 выбран из

i) H, и

ii) фтора;

R^2 представляет собой H

R^3 выбран из

i) H, и

ii) фтора;

R^4 представляет собой H

R^5 представляет собой H

или R^4 и R^5 совместно образуют $-(CH_2)_q-$;

q составляет 1;

R^6 выбран из

i) H,

ii) фтора,

iii) циано,

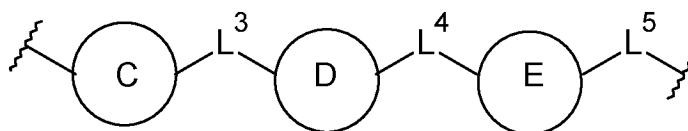
iv) дифторметила, и

v) трифторметила;

R^7 представляет собой H,

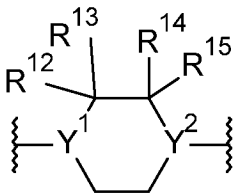
R^8 представляет собой H,

R^9 представляет собой метил;



L^1 представляет собой

C представляет собой кольцевую систему F;



F

Y^1 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

Y^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR¹⁶-;

R^{12} и R^{13} представляет собой фтор;

R^{14} и R^{15} представляют собой H;

R^{16} выбран из

i) H, и

ii) гидроксид;

L^3 выбран из

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) $-C(O)-C(O)-$, и

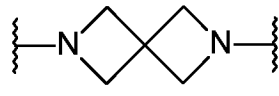
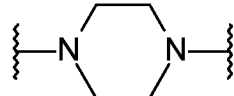
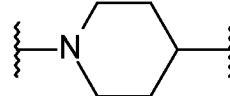
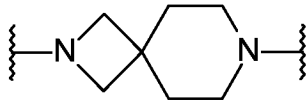
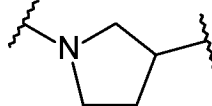
iv) $-NR^{10}-C(O)-$;

m составляет 1;

p составляет 1 или 3;

R^{10} представляет собой H

D выбран из кольцевых систем I, J, K, L и M;

**I****J****K****L****M**

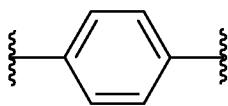
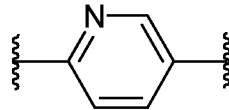
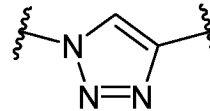
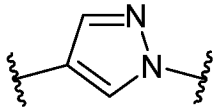
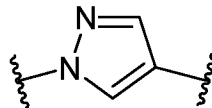
L^4 выбран из

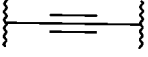
i) $-NR^{11}-C(O)-$,

ii) $-CH_2-$, и

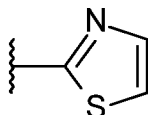
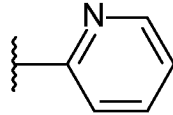
iii) $-O-$;

Е выбран из кольцевых систем Y, Z, AA, AB и AC;

**Y****Z****AA****AB****AC**

L^5 представляет собой  ;

В выбран из кольцевых систем AD и AE;

**AD****AE**

Е4: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем А представляет собой кольцевую систему AF.

Е5: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем A^1 представляет собой -N-.

Е6: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем A^2 представляет собой -CH-.

Е7: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R1 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

Е8: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^1 выбран из

- i) H, и
- ii) фтора.

Е9: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^1 представляет собой фтор.

Е10: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^2 представляет собой H.

Е11: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^3 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

Е12: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^3 выбран из

- i) H, и
- ii) фтора.

Е13: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^4 представляет собой H.

E14: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^5 представляет собой H.

E15: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^6 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано, и
- iv) галоген- C_{1-6} -алкила.

E16: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^7 представляет собой H.

E17: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^8 представляет собой H.

E18: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил.

E19: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^9 представляет собой метил.

E20: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем n составляет 1.

E21: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем C отсутствует или представляет собой кольцевую систему F.

E22: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем C представляет собой кольцевую систему F.

E23: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^{12} и R^{13} представляет собой фтор.

E24: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^{14} и R^{15} представляют собой H.

E25: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^{16} выбран из

- i) H, и
- ii) гидрокси.

E26: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^{16} представляет собой H.

E27: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем L^3 выбран из

- i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,
- ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,
- iii) $-C(O)-C(O)-$, и
- iv) $-NR^{10}-C(O)-$.

E28: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем m составляет 1.

E29: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем p составляет 1 или 3.

E30: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^{10} выбран из

- i) H, и
- ii) C_{1-6} -алкила.

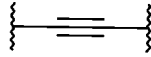
E31: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем D выбран из кольцевых систем I, J, K, L и M.

E32: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем L^4 выбран из

i) -NR¹¹-C(O)-,

ii) -CH₂-, и

iii) -O-.

E33: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем L⁴ представляет собой .

E34: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, который выбран из группы, которую составляют

5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид;

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил]-N-[1-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид;

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид;

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3R]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклогексил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-(трифторметил)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид ;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиперидил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиперидил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиперидил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил]метил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]метил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид.

Е35: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

Е36: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

Е37: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

Е38: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства для терапевтического и/или профилактического лечения рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

Е39: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Е40: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ терапевтического и/или профилактического лечения рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R, посредством введения пациенту соединения формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Е41: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с активирующими мутациями EGFR, когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного

пациента и последующее введение указанному пациенту соединения формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

E42: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с мутациями EGFR T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R и/или L858R/C797S, когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

E43: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с активирующими мутациями EGFR при определении посредством анализа мутаций EGFR cobas® v2, когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения формулы I, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

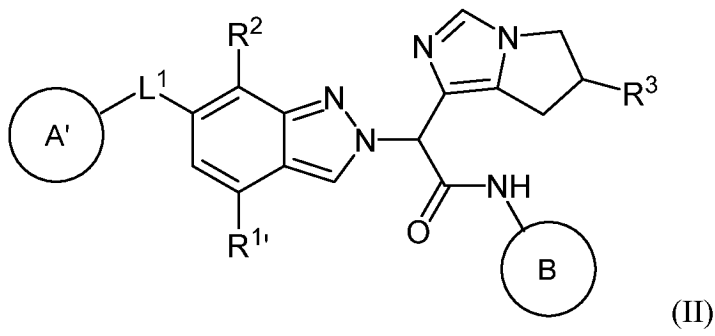
E44: настоящее изобретение распространяется на все заместители в соответствующей дейтерированной форме, насколько это применимо, соединений формулы I.

E45: настоящее изобретение распространяется на все оптические изомеры, т. е. диастереоизомеры, диастереомерные смеси, рацемические смеси, все соответствующие энантиомеры и/или таутомеры, а также соответствующие сольваты, насколько это применимо, соединений формулы I.

Варианты осуществления формулы II

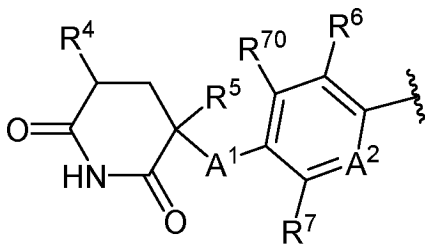
Все отдельные варианты осуществления могут быть объединены.

E1: один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль,

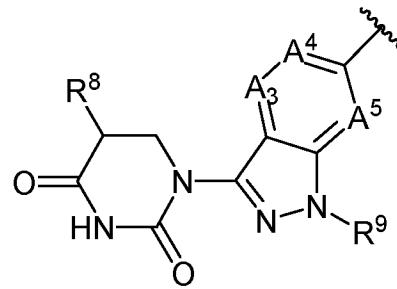


причем

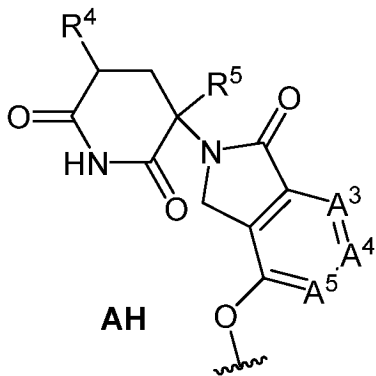
A' выбран из кольцевых систем AF, AG и AH;



AF



AG



AH

A¹ выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A² выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵²-;

A³ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵³-;

A⁴ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁴-;

A^5 выбран из

- i) -N-, и
- ii) -CR⁵⁵-;

$R^{1'}$ выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C₁₋₆-алкила,
- iv) циано,
- v) C₁₋₆-алкокси,
- vi) галоген-C₁₋₆-алкокси,
- vii) C₁₋₆-алкила,
- viii) галоген-C₁₋₆-алкила,
- ix) C₃₋₈-циклоалкила, и
- x) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R^{52} выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C₁₋₆-алкокси,
- v) галоген-C₁₋₆-алкокси,
- vi) C₁₋₆-алкила,
- vii) галоген-C₁₋₆-алкила,
- viii) C₃₋₈-циклоалкила, и
- ix) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R^{53} , R^{54} и R^{55} независимо выбраны из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C₁₋₆-алкила,
- iv) галоген-C₁₋₆-алкила,
- v) C₃₋₈-циклоалкила, и
- vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R^2 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,

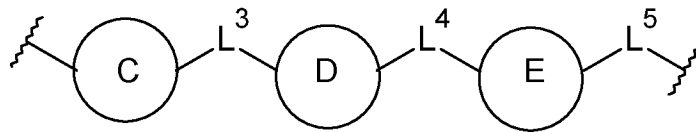
- iv) C₁₋₆-алкила,
 - v) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R³ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) C₁₋₆-алкила,
 - iv) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - v) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁴ и R⁵ представляют собой H;
или R⁴ и R⁵ совместно образуют -(CH₂)_q-;
- q составляет 1 или 2;
- R⁶ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) C₁₋₆-алкокси,
 - v) галоген-C₁₋₆-алкокси,
 - vi) C₁₋₆-алкила,
 - vii) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - viii) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - ix) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁷ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) C₁₋₆-алкила,
 - v) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁷⁰ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,

- iii) циано,
- iv) C₁₋₆-алкила,
- v) галоген-C₁₋₆-алкила,
- vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
- vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R⁸ представляет собой H

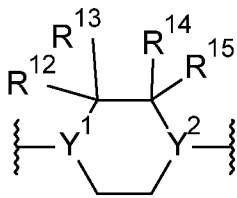
R⁹ выбран из

- i) H, и
- ii) C₁₋₆-алкила;

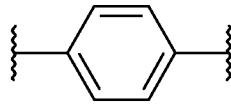


L¹ представляет собой

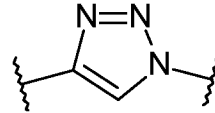
C отсутствует или выбран из кольцевых систем F, G и H;



F



G



H

Y¹ выбран из

- i) -N-, и
- ii) -CH-;

Y² выбран из

- i) -N-, и
- ii) -CR¹⁶-;

R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбраны из

- i) -H-,
- ii) галогена, и
- iii) гидрокси-C₁₋₆-алкила;

R¹⁶ выбран из

- i) -H-,
- ii) гидрокси, и
- iii) фтора;

L³ отсутствует или выбран из

- i) -(CH₂)_m-C(O)-,

ii) $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$,

iii) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$,

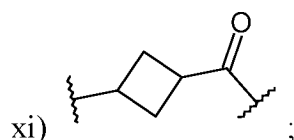
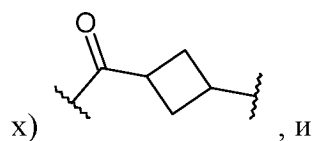
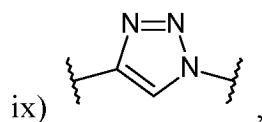
iv) $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$,

v) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$,

vi) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,

vii) $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$,

viii) $-\text{CH}_2-$,



m составляет 0, 1 или 2;

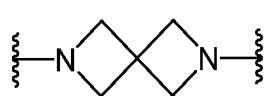
p составляет 0, 1, 2 или 3;

R^{10} выбран из

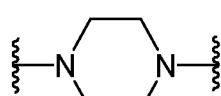
i) H, и

ii) C_{1-6} -алкила;

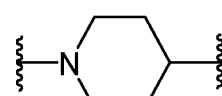
D выбран из кольцевых систем I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W и X, причем каждая кольцевая система необязательно является замещенной и содержит от одного до трех заместителей, выбранных из R^{80} , R^{81} и R^{82} ;



I



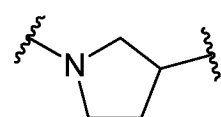
J



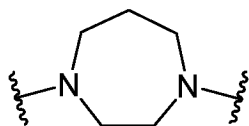
K



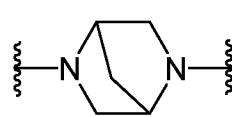
L



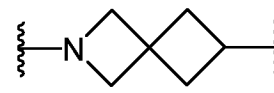
M



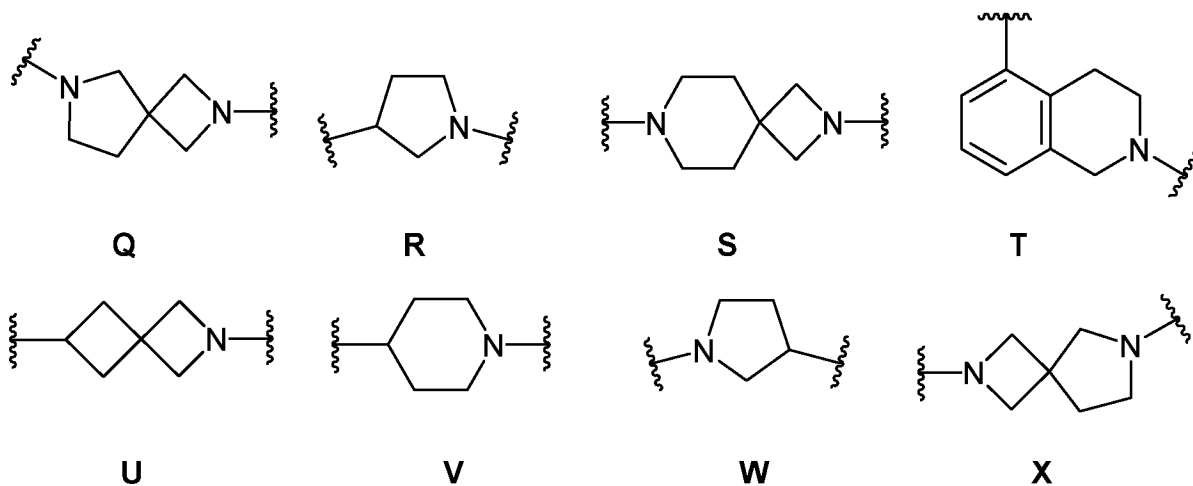
N



O



P



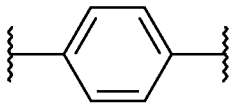
R^{80} , R^{81} и R^{82} независимо выбраны из

- i) галогена,
- ii) циано,
- iii) гидроксигруппы,
- iv) гидроксигруппы- C_{1-6} -алкила,
- v) C_{1-6} -алкокси,
- vi) галоген- C_{1-6} -алкокси,
- vii) C_{1-6} -алкила,
- viii) галоген- C_{1-6} -алкила,
- ix) C_{3-8} -циклоалкила, и
- x) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

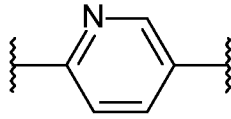
L^4 отсутствует или выбран из

- i) $-NR^{11}-C(O)-$,
- ii) $-CH_2-$, и
- iii) $-O-$;

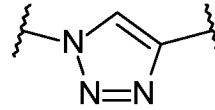
E выбран из кольцевых систем Y , Z , AA , AB и AC ;



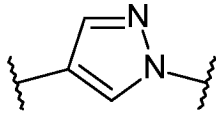
Y



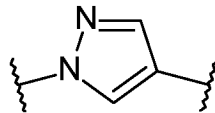
Z



AA

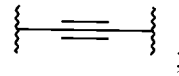


AB

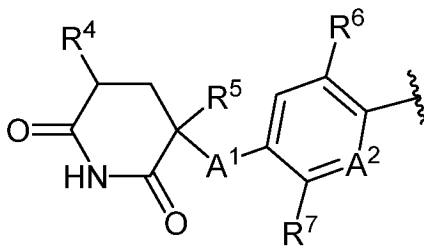


AC

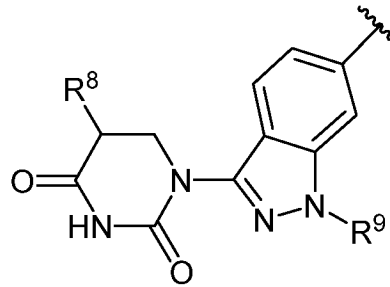
L^5 отсутствует или представляет собой



В выбран из кольцевых систем AD и AE;



AF

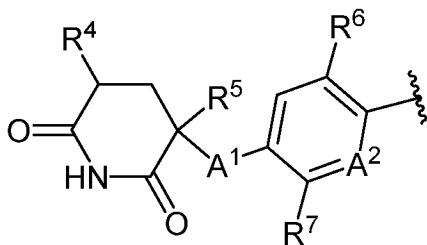


AG

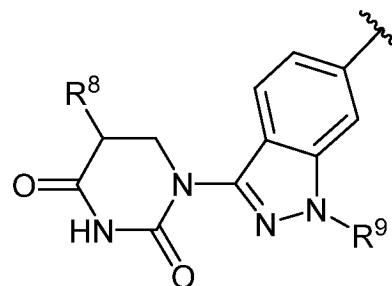
или его фармацевтически приемлемая соль.

E2: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем

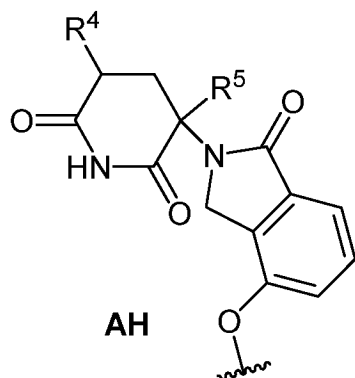
A' выбран из кольцевых систем AF, AG и AH;



AF



AG



A^1 представляет собой -NH-;

A^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

$R^{1'}$ выбран из

i) H, и

ii) галогена;

R^2 выбран из

i) H, и

ii) галогена;

R^3 представляет собой H,

R^4 представляет собой H,

R^5 представляет собой H,

R^6 выбран из

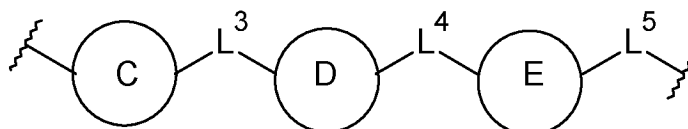
i) H, и

ii) галогена;

R^7 представляет собой H,

R^8 представляет собой H,

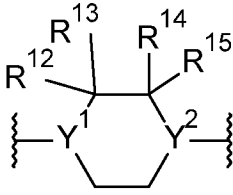
R^9 представляет собой C1-6-алкил;



L^1 представляет собой

C представляет собой кольцевую систему F;

(II);



F

Y^1 представляет собой -CH-;

Y^2 представляет собой -N-;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} представляют собой H;

L^3 выбран из

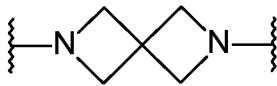
i) $-(CH_2)_m-C(O)-$, и

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$;

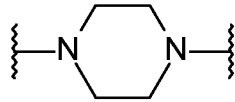
m составляет 1;

p составляет 3;

D выбран из кольцевых систем I и J;



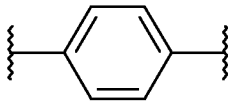
I



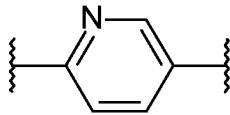
J

L^4 отсутствует;

E выбран из кольцевых систем Y и Z;



Y



Z

L^5 отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

E3: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем A выбран из кольцевых систем AG и AF.

E4: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем A представляет собой кольцевую систему AF.

Е5: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем A^1 представляет собой -NH-.

Е6: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем A^2 представляет собой -CH-.

Е7: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем $R^{1'}$ выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

Е8: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем $R^{1'}$ выбран из

- i) H,
- ii) хлора, и
- iii) фтора.

Е9: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^2 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

Е10: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^2 выбран из

- i) H,
- ii) хлора, и
- iii) фтора.

Е11: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^3 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

E23: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} представляют собой H.

E24: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем L^3 выбран из

- i) $-(CH_2)_m-C(O)-$, и
- ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$.

E25: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем m составляет 1.

E26: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем p составляет 1 или 3.

E27: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем D выбран из кольцевых систем I и J.

E28: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем D представляет собой кольцевую систему J.

E29: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем L^4 отсутствует.

E30: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем E выбран из кольцевых систем Y и Z.

E31: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, причем L^5 отсутствует.

E32: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, который выбран из группы, которую составляют

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-4-

оксобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-[4,7-дихлор-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

или их фармацевтически приемлемая соль.

Е33: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

Е34: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

Е35: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

Е36: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для изготовления лекарственного средства для терапевтического и/или профилактического лечения рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

Е37: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Е38: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ терапевтического и/или профилактического лечения рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R, посредством введения пациенту соединения формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Е39: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с активирующими мутациями EGFR, когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Е40: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с мутациями EGFR T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R и/или L858R/C797S, когда пациент страдает

от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включающий определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

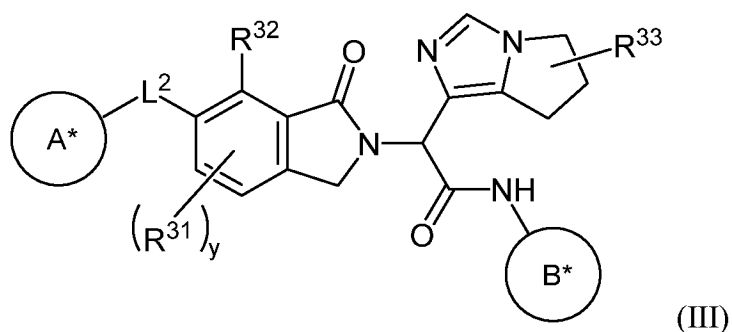
E41: определенный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с активирующими мутациями EGFR при определении посредством анализа мутаций EGFR cobas® v2, когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения формулы II, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

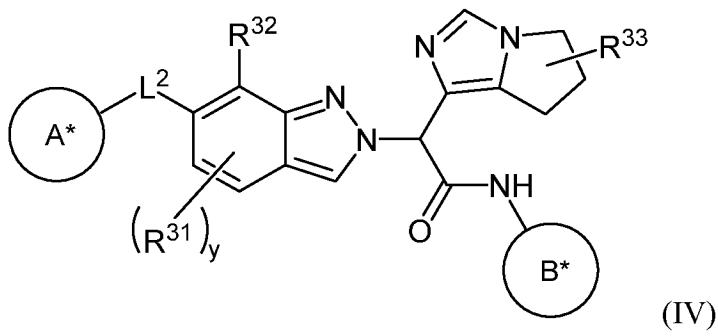
E42: настоящее изобретение распространяется на все заместители в соответствующей дейтерированной форме, насколько это применимо, соединений формулы II.

E43: настоящее изобретение распространяется на все оптические изомеры, т. е. диастереоизомеры, диастереомерные смеси, рацемические смеси, все соответствующие энантиомеры и/или таутомеры, а также соответствующие сольваты, насколько это применимо, соединений формулы II.

Варианты осуществления формулы III и формула IV

E1: согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы III или формулы IV:

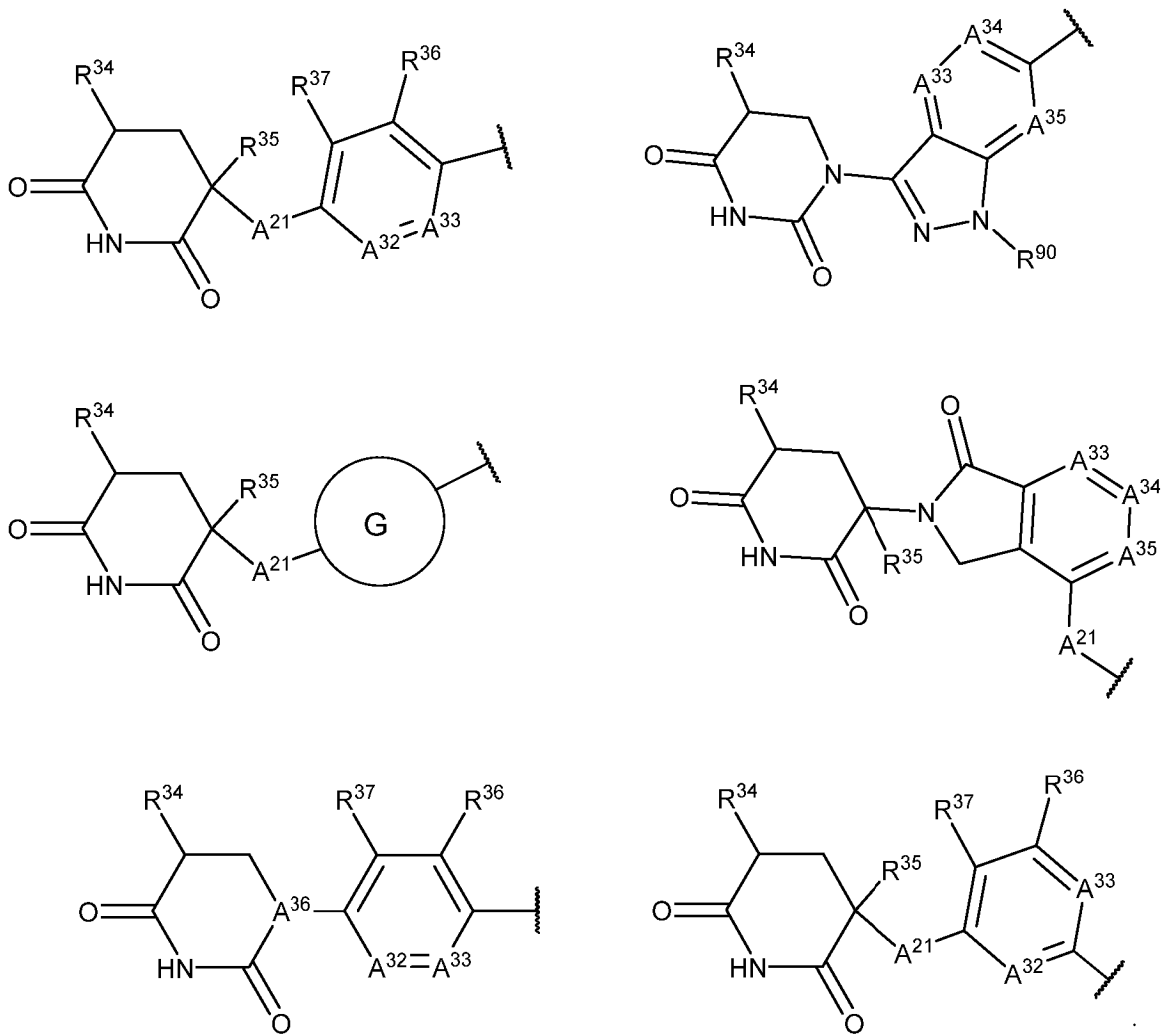




или его фармацевтически приемлемая соль, изотоп, N-оксид, стереоизомер, необязательно в качестве части фармацевтической композиции;

причем:

A* выбран из:



B* представляет собой гетероарил или арил, каждый из которых необязательно является замещенным и содержит 1, 2, или 3 заместителя R³¹;

y составляет 0, 1, 2, или 3;

R^{31} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкила, циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила и может быть расположен на любом кольце, когда он присутствует на бицикле;

R^{32} представляет собой водород, галоген (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или галоген- C_{3-8} -циклоалкил;

R^{33} представляет собой водород, галоген (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или галоген- C_{3-8} -циклоалкил и может быть расположен на дигидропиррольном или имидазольном кольце;

R^{34} независимо выбран в каждом случае из H, F, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^{35} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила и C_{3-8} -циклоалкила;

или R^{34} и R^{35} объединены с образованием $-(CH_2)_q-$;

q составляет 1 или 2;

R^{36} и R^{37} независимо выбраны из H, галогена (F, Cl, Br или I), циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

или R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 5- или 6-членный цикл, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} ;

R^{90} представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

кольцо G представляет собой гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя R^{42} ;

A^{21} представляет собой -NH-, -O-, -CH₂-, или -NR¹⁰⁰-;

R^{100} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил; или, насколько это допустимо валентностью, R^{100} может объединяться с R^{37} с образованием 5-8-членного гетероцикла или 5-членного гетероарила;

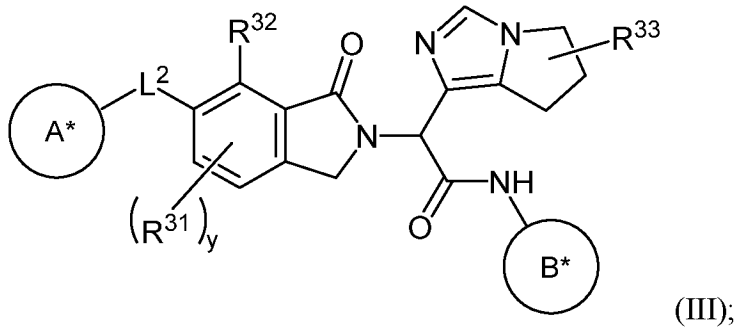
A^{32} , A^{33} , A^{34} и A^{35} независимо выбраны из -N- и -CR⁴²-;

R^{42} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, и галоген- C_{3-8} -циклоалкил;

A^{36} представляет собой -N- или -CR³⁵-;

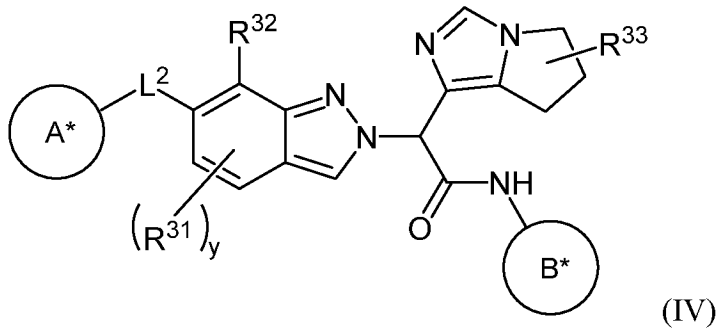
L^2 представляет собой двухвалентную соединительную группу, которая соединяет A^* и изоиндолинон или индазол.

E2: соединение согласно варианту осуществления 1, причем соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

E3: соединение согласно варианту осуществления 1, причем соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

E4: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, причем R^{33} представляет собой H.

E5: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3, причем R^{33} представляет собой F.

E6: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, причем у составляет 1.

E7: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, причем у составляет 2.

E8: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7, причем по меньшей мере один R^{31} представляет собой галоген.

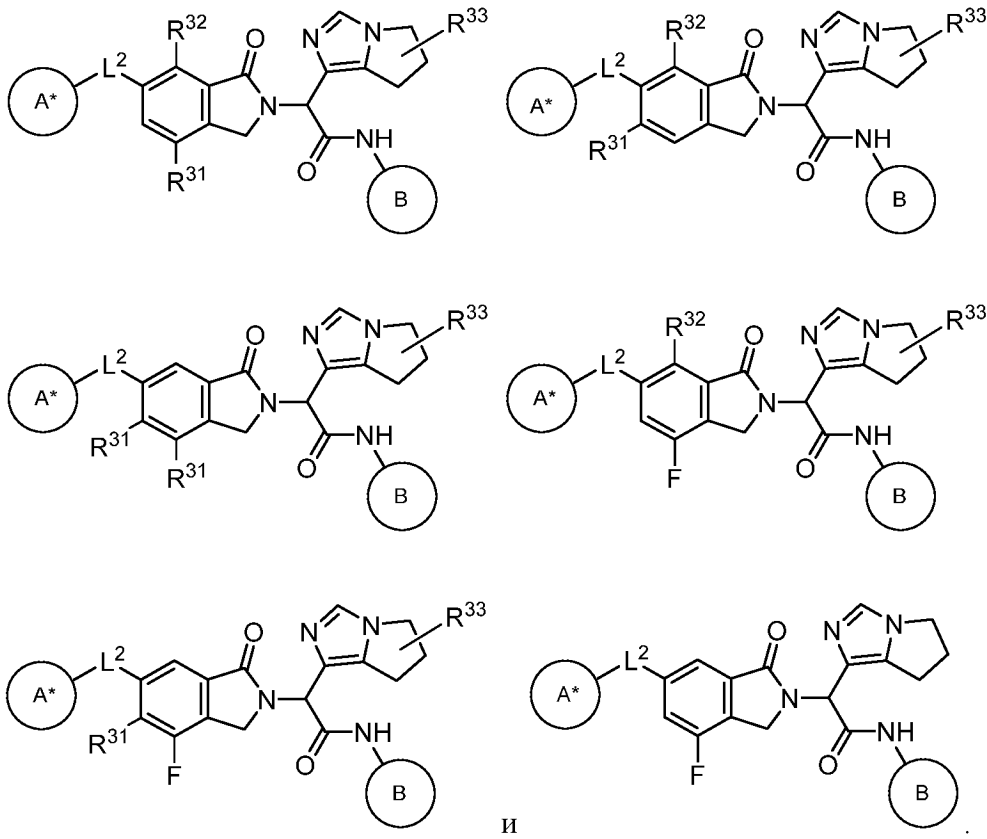
E9: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7, причем по меньшей мере один R^{31} представляет собой F

E10: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, причем у составляет 0.

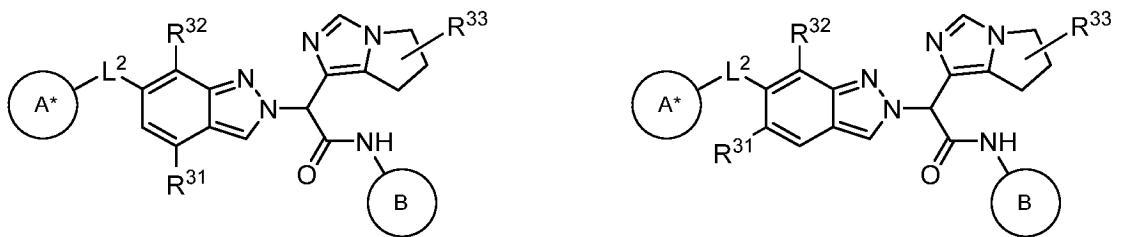
E11: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-10, причем R^{32} представляет собой H.

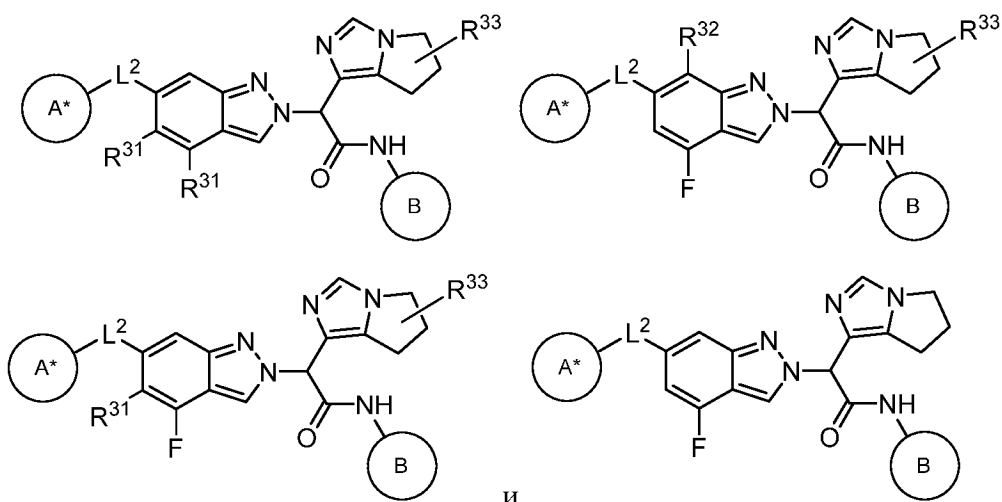
E12: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-10, причем R^{32} представляет собой F.

E13: соединение согласно варианту осуществления 1, причем соединение выбрано из:

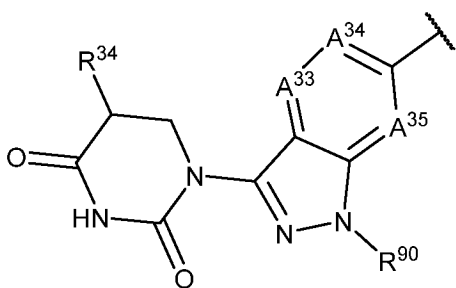


E14: соединение согласно варианту осуществления 1, причем соединение выбрано из:

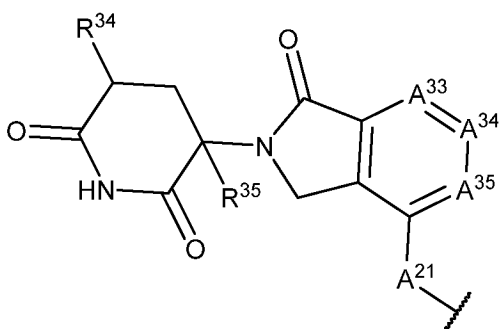




E15: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, причем A^* представляет собой:



E16: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, причем A^* представляет собой:



E17: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, причем A^{34} представляет собой CH.

E18: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, причем A^{34} представляет собой N.

E19: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, причем A^{34} представляет собой CR^{42} .

E20: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, причем A^{34} представляет собой CF.

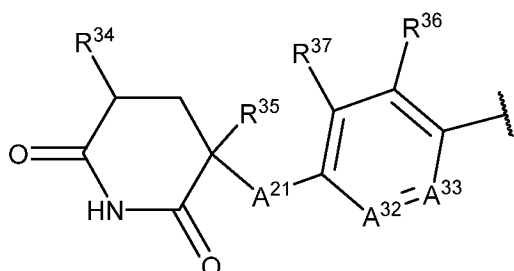
E21: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20, причем A^{35} представляет собой CH.

E22: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20, причем A^{35} представляет собой N.

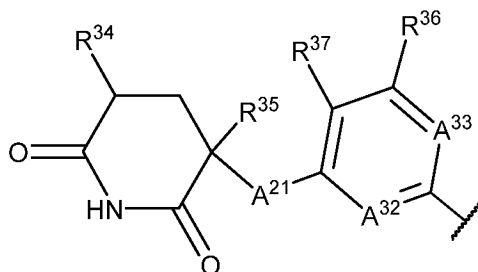
E23: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20, причем A^{35} представляет собой CR^{42} .

E24: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20, причем A^{35} представляет собой CF.

E25: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, причем A^* представляет собой:



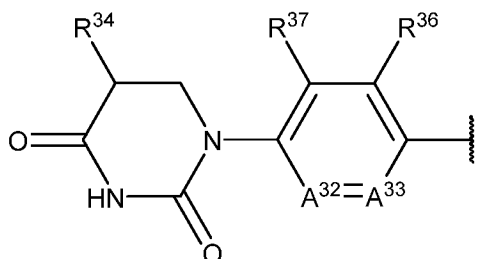
E26: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, причем A^* представляет собой:



E27: соединение согласно варианту осуществления 25 или 26, причем A^{21} представляет собой NH.

E28: соединение согласно варианту осуществления 25 или 26, причем A^{21} представляет собой O.

E29: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, причем A^* представляет собой:



E30: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-29, причем A^{32} представляет собой СН.

E31: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-29, причем A^{32} представляет собой N.

E32: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-29, причем A^{32} представляет собой CR^{42} .

E33: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-29, причем A^{32} представляет собой CF.

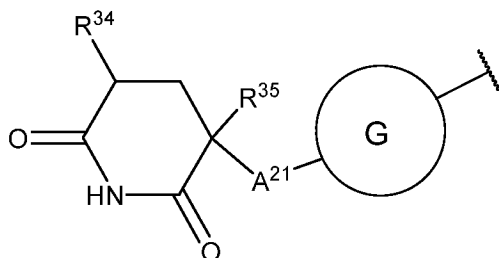
E34: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-33, причем A^{33} представляет собой СН.

E35: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-33, причем A^{33} представляет собой N.

E36: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-33, причем A^{33} представляет собой CR^{42} .

E37: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-33, причем A^{33} представляет собой CF.

E38: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, причем A^* представляет собой:



E39: соединение согласно варианту осуществления 38, причем A^{21} представляет собой NH.

E40: соединение согласно варианту осуществления 38, причем A^{21} представляет собой O.

E41: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-40, причем R^{34} представляет собой H.

E42: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-40, причем R^{34} представляет собой F.

E43: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-40, причем R^{34} представляет собой CH_3 .

E44: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43, причем R^{35} представляет собой H.

E45: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43, причем R^{35} представляет собой F.

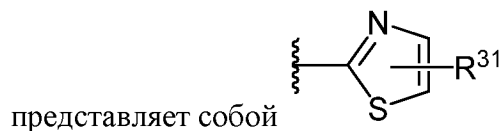
E46: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43, причем R^{35} представляет собой CH_3 .

E47: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-40, причем R^{34} и R^{35} объединены с образованием $-CH_2-$.

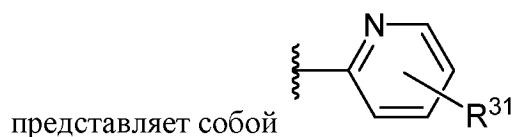
E48: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-47, причем R^{31} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I) и C_{1-6} -алкила.

E49: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-48, причем R^{42} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I) и C_{1-6} -алкила.

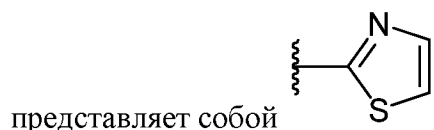
E50: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-49, причем B^*



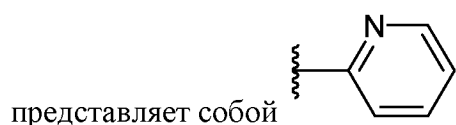
E51: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-49, причем B^*



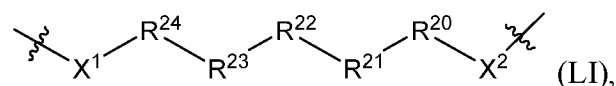
E52: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-49, причем B^*



E53: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-49, причем B^*



E54: соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-53, причем L^2 имеет формулу:



причем

X^1 и X^2 в каждом случае независимо выбраны из связи, гетероцикла, арила, гетероарила, бицикла, алкила, алифатического радикала, гетероалифатического радикала, $-NR^{27}$ -, $-CR^{40}R^{41}$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(NR^{27})$ -, $-C(S)$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - и $-S$ -; причем каждый

гетероцикл, арил, гетероарил и бицикл необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, независимо выбранных из R^{40} ;

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} в каждом случае независимо выбраны из группы, которую составляют связь, алкил, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-SO_2-$, $-S(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)NR^{27}-$, $-NR^{27}C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^{27}-$, оксиалкилен, $-C(R^{40}R^{40})-$, $-P(O)(OR^{26})O-$, $-P(O)(OR^{26})-$, бицикл, алкен, алкин, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, гетероарил, молочная кислота, гликолевая кислота и карбоцикл; причем каждый из них необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, независимо выбранных из R^{40} ;

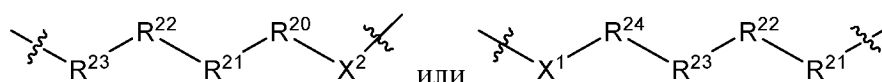
R^{26} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкен, алкин, арил, гетероарил, гетероцикл, алифатический радикал и гетероалифатический радикал;

R^{27} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)$ (алифатический радикал, арил, гетероалифатический радикал или гетероарил), $-C(O)O$ (алифатический радикал, арил, гетероалифатический радикал, или гетероарил), алкен, и алкин;

R^{40} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, R^{27} , алкил, алкен, алкин, фтор, бром, хлор, гидроксил, алкокси, азид, амино, циано, $-NH$ (алифатический радикал), $-N$ (алифатический радикал) $_2$, $-NHSO_2$ (алифатический радикал), $-N$ (алифатический радикал) SO_2 -алкил, $-NHSO_2$ (арил, гетероарил или гетероцикл), $-N$ (алкил) SO_2 (арил, гетероарил или гетероцикл), $-NHSO_2$ -алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 -алкенил, $-NHSO_2$ -алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 -алкинил, галогеналкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероцикл, оксо, и циклоалкил; кроме того, когда это допускает валентность, два радикала R^{40} , связанные с одним и тем же атомом углерода, могут соединяться друг с другом и совместно образовывать 3-8-членный спироцикл; и

R^{41} представляет собой алифатический радикал, арил, гетероарил или водород.

E55: соединение согласно варианту осуществления 54, причем L^2 имеет формулу:



E56: соединение согласно варианту осуществления 54 или 55, причем X^1 представляет собой связь.

E57: соединение согласно варианту осуществления 54 или 55, причем X^1 представляет собой гетероцикл.

E58: соединение согласно варианту осуществления 54 или 55, причем X^1 представляет собой NR^2 .

E59: соединение согласно варианту осуществления 54 или 55, причем X^1 представляет собой $C(O)$.

E60: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-59, причем X^2 представляет собой связь.

E61: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-59, причем X^2 представляет собой гетероцикл.

E62: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-59, причем X^2 представляет собой NR_2 .

E63: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-59, причем X^2 представляет собой $C(O)$.

E64: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-63, причем R^{20} представляет собой связь.

E65: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-63, причем R^{20} представляет собой CH_2 .

E66: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-63, причем R^{20} представляет собой гетероцикл.

E67: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-63, причем R^{20} представляет собой арил.

E68: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-63, причем R^{20} представляет собой фенил.

E69: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-63, причем R^{20} представляет собой бицикл.

E70: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-69, причем R^{21} представляет собой связь.

E71: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-69, причем R^{21} представляет собой CH_2 .

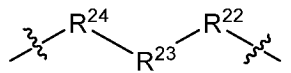
E72: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-69, причем R^{21} представляет собой гетероцикл.

E73: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-69, причем R^{21} представляет собой арил.

E74: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-69, причем R^{21} представляет собой фенил.

E75: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-69, причем R²¹ представляет собой бицикл.

E76: соединение согласно варианту осуществления 54, причем L представляет собой линкер формулы:



E77: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-76, причем R²² представляет собой связь.

E78: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-76, причем R²² представляет собой CH₂.

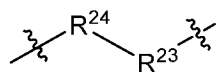
E79: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-76, причем R²² представляет собой гетероцикл.

E80: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-76, причем R²² представляет собой арил.

E81: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-69, причем R²² представляет собой фенил.

E82: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-76, причем R²² представляет собой бицикл.

E83: соединение согласно варианту осуществления 54, причем L представляет собой линкер формулы:



E84: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-83, причем R²³ представляет собой связь.

E85: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-83, причем R²³ представляет собой CH₂.

E86: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-83, причем R²³ представляет собой гетероцикл.

E87: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-83, причем R²³ представляет собой арил.

E88: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-83, причем R²³ представляет собой фенил.

E89: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-83, причем R²³ представляет собой бицикл.

E90: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-89, причем R²⁴ представляет собой связь.

E91: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-89, причем R²⁴ представляет собой CH₂.

E92: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-89, причем R²⁴ представляет собой гетероцикл.

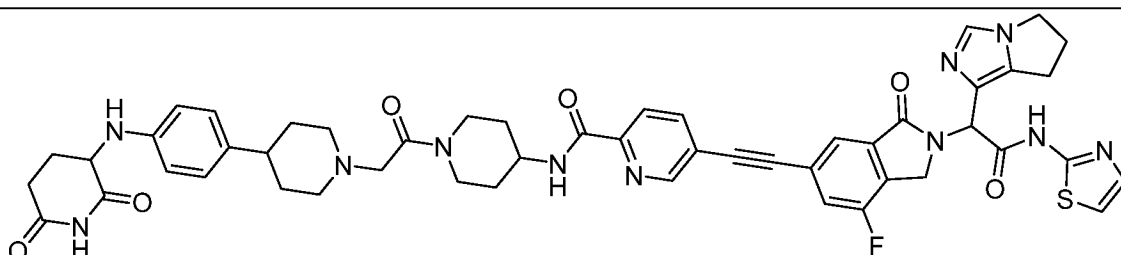
E93: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-89, причем R²⁴ представляет собой арил.

E94: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-89, причем R²⁴ представляет собой фенил.

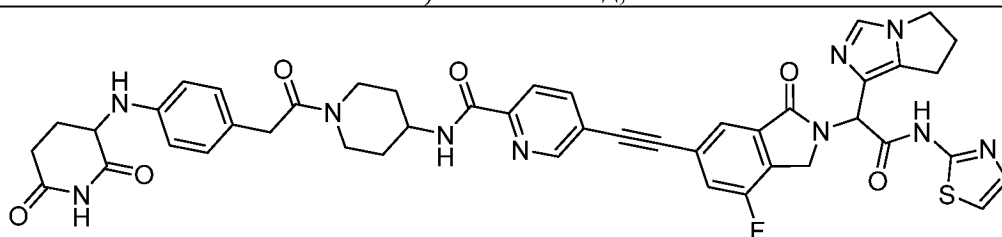
E95: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-89, причем R²⁴ представляет собой бицикл.

E96: соединение согласно любому из вариантов осуществления 54-89, причем R²⁴ представляет собой C(O).

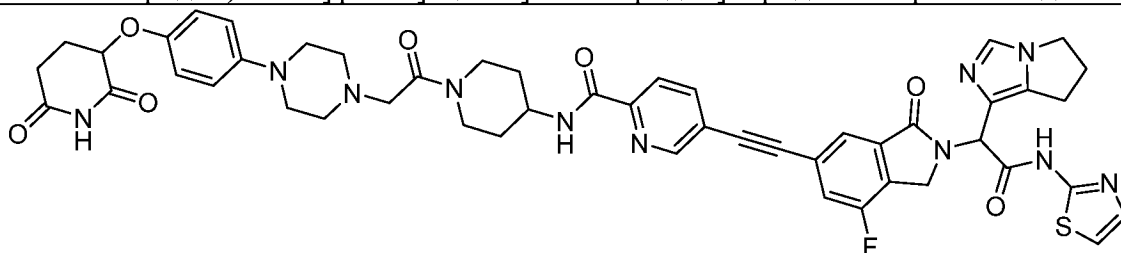
E97: согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, выбранное из:



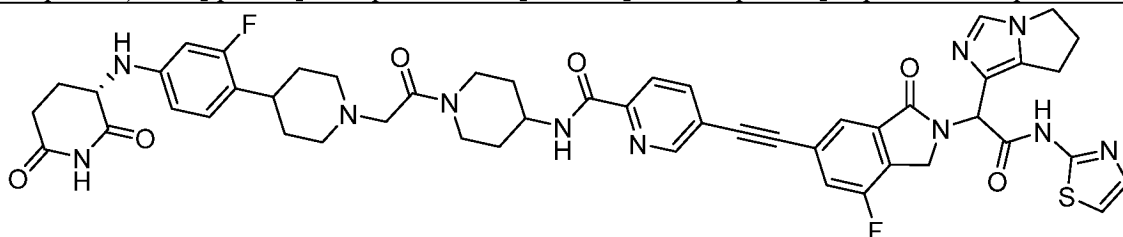
5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид;



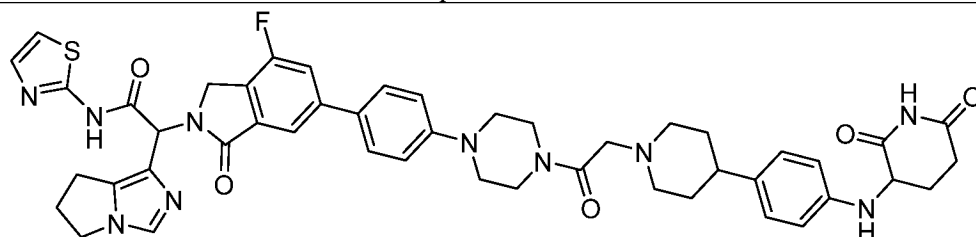
5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид



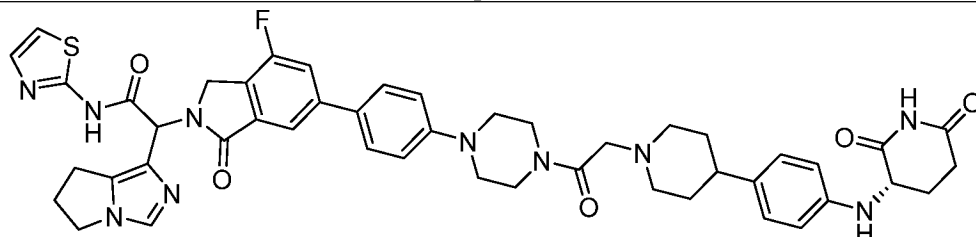
5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид



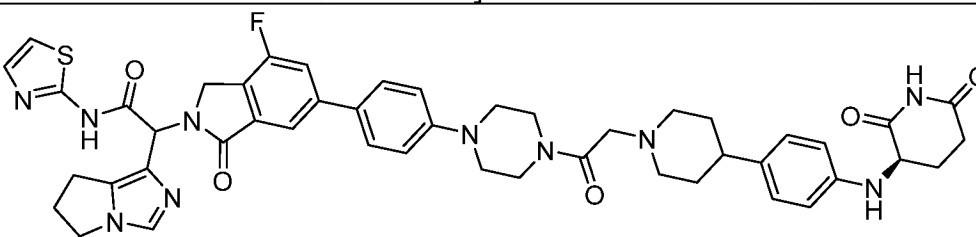
5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид



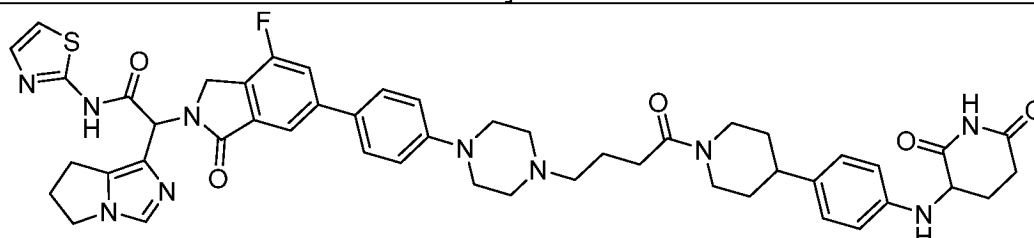
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



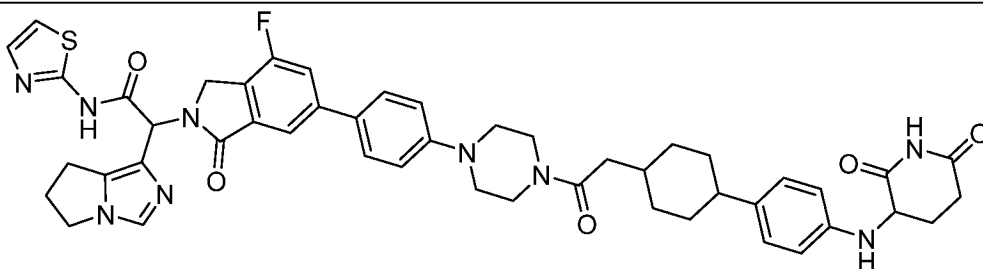
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



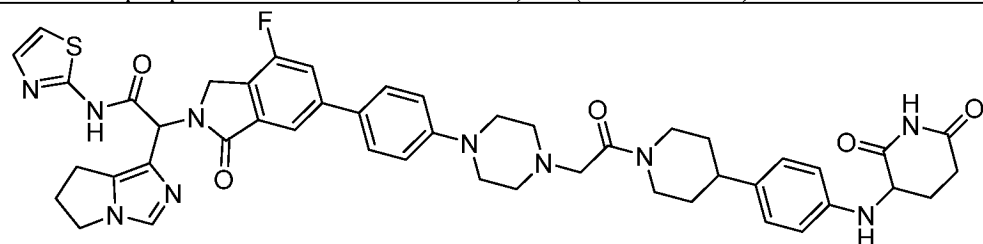
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



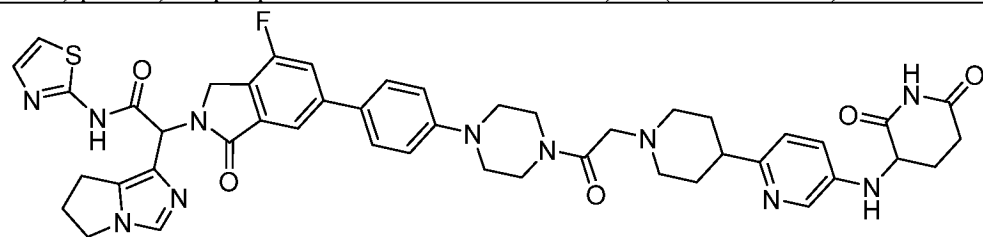
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



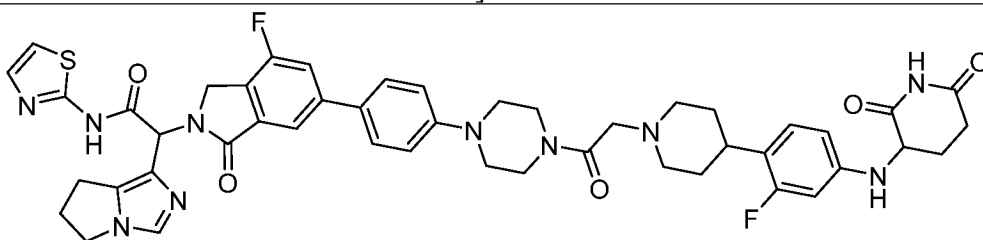
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклогексил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



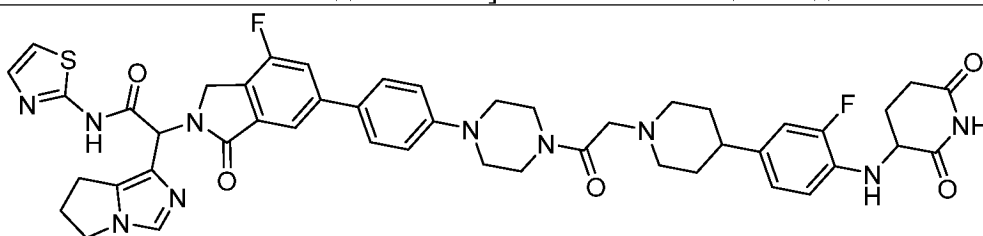
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



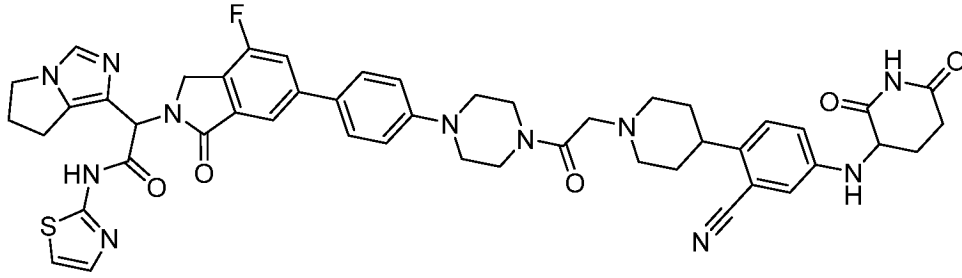
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



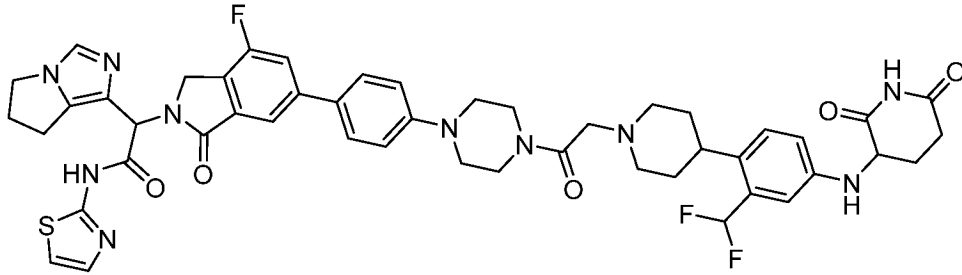
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



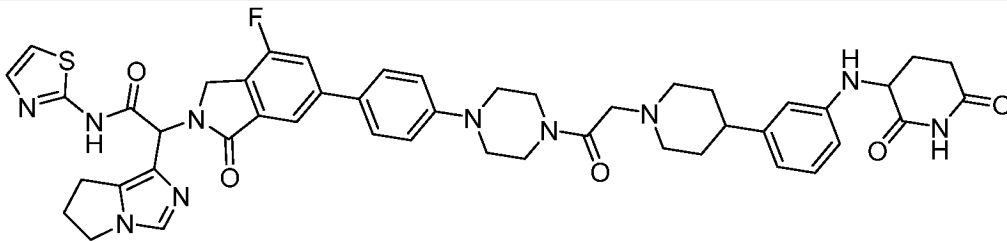
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



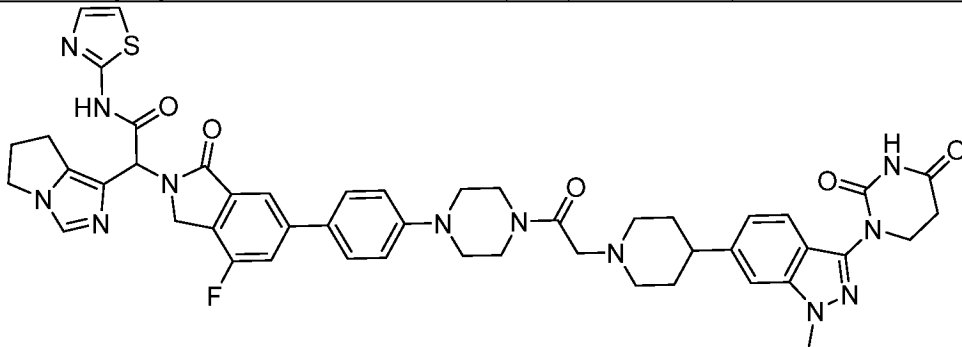
2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



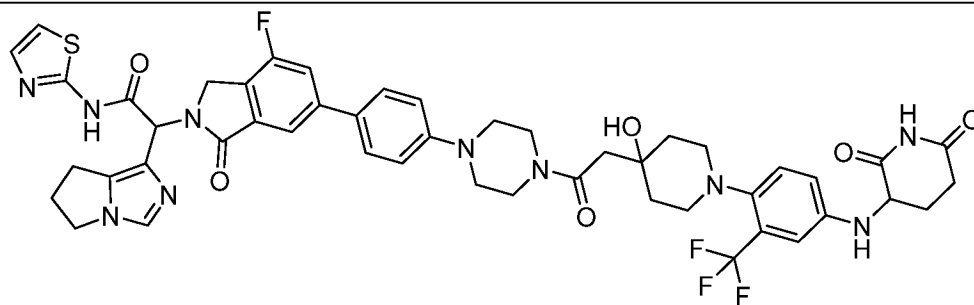
2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



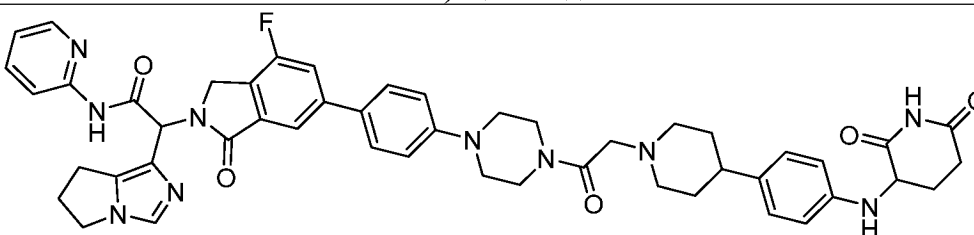
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



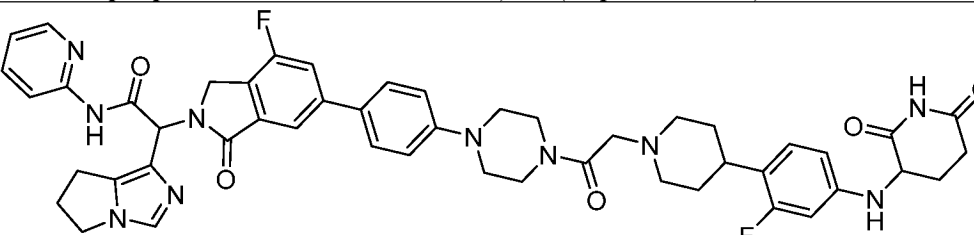
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



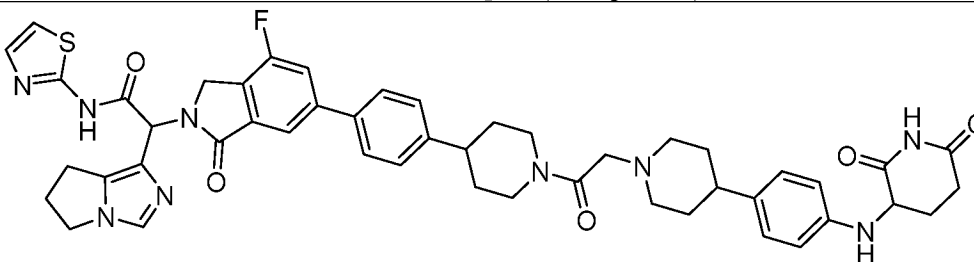
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-(трифторметил)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



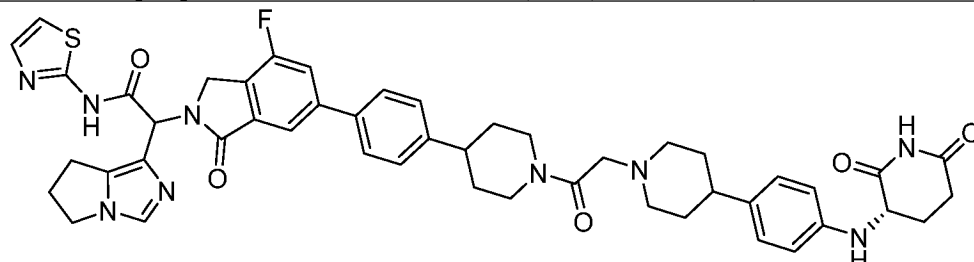
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид

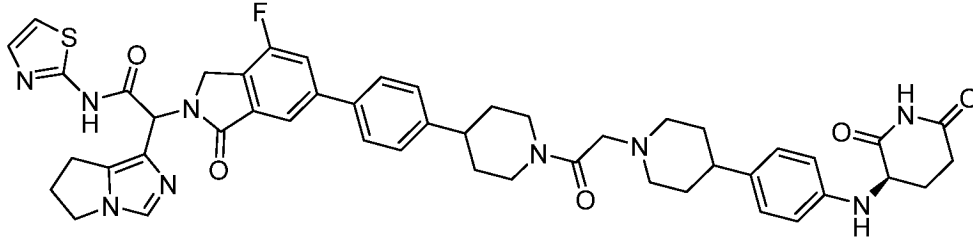


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

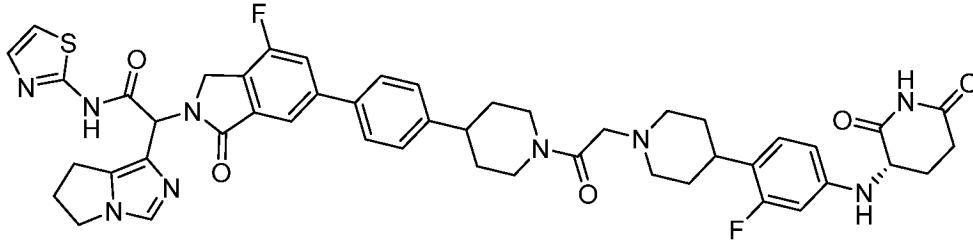


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-

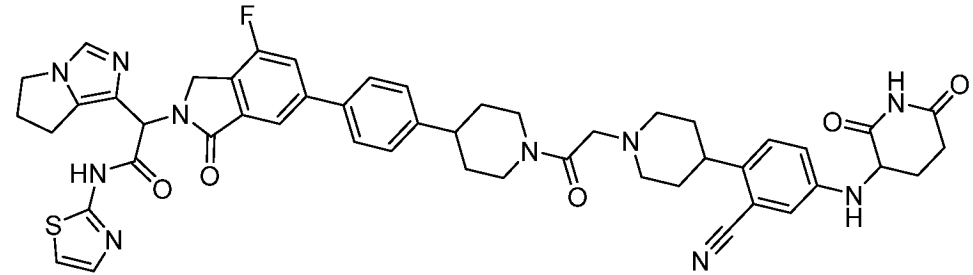
4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



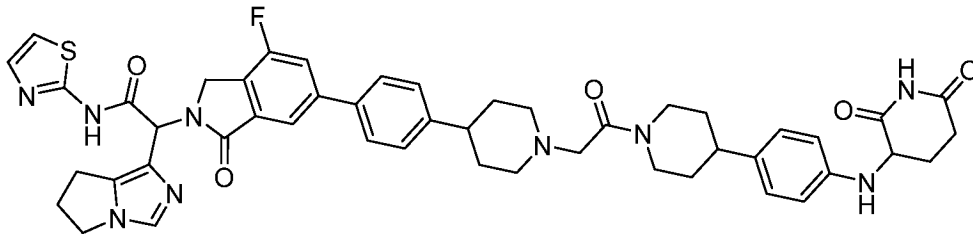
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



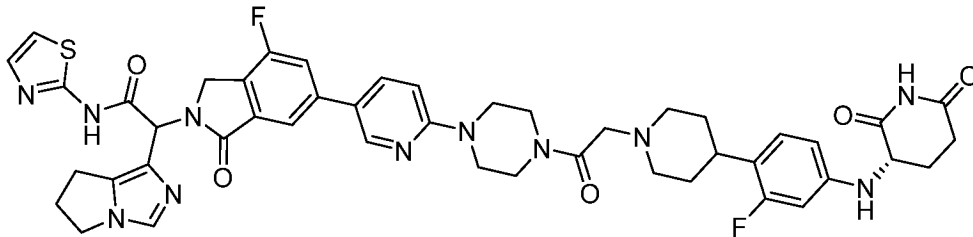
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



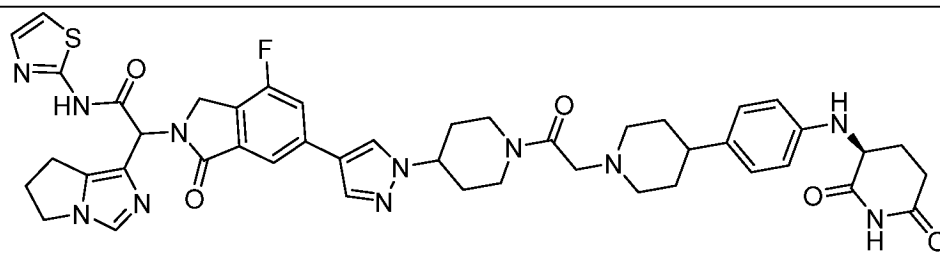
2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



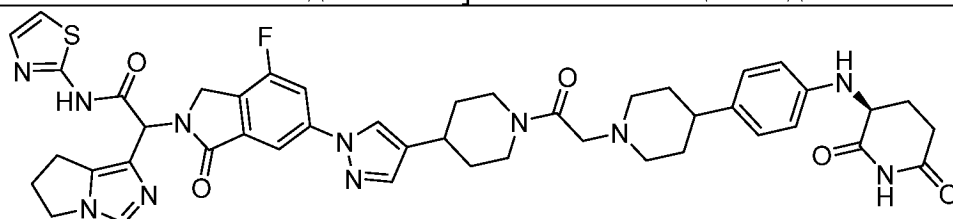
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



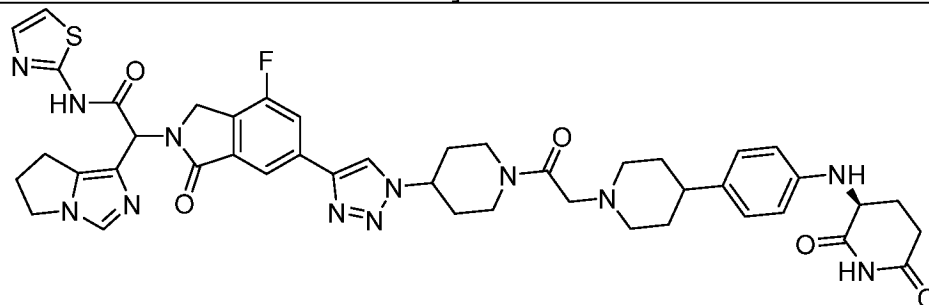
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



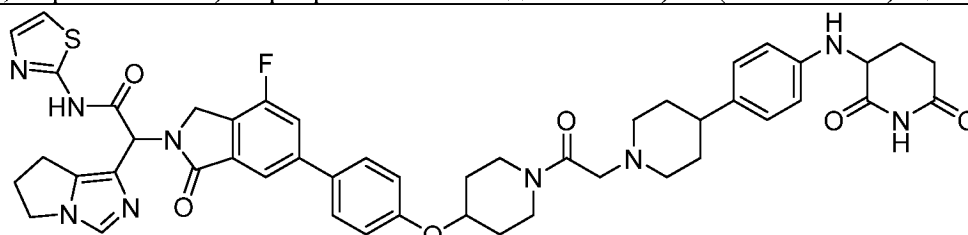
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



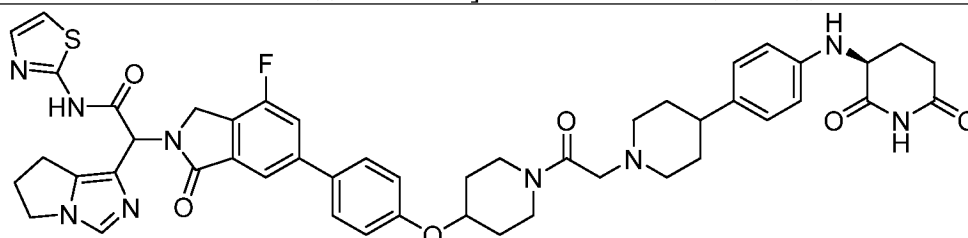
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



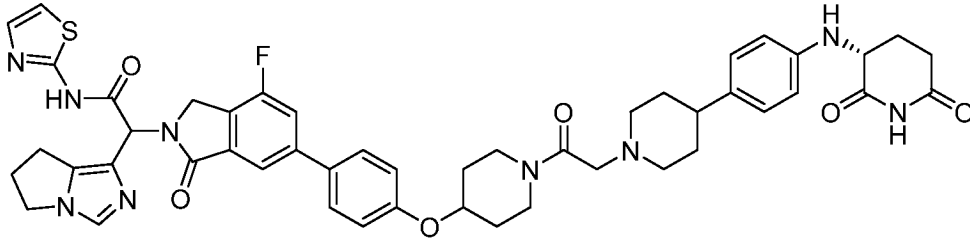
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



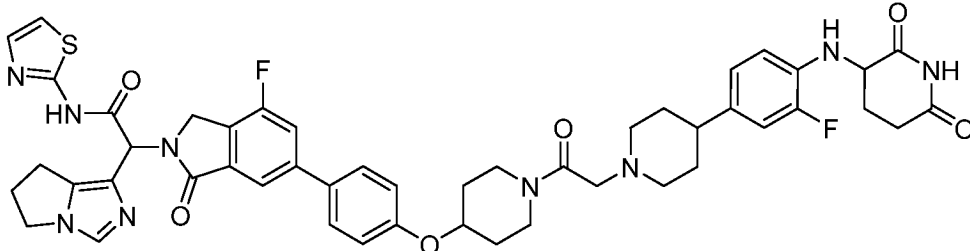
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



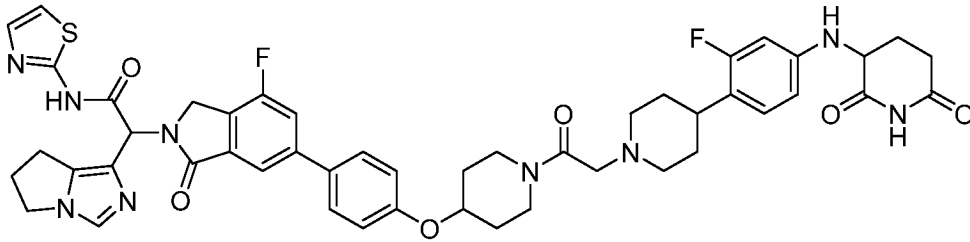
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



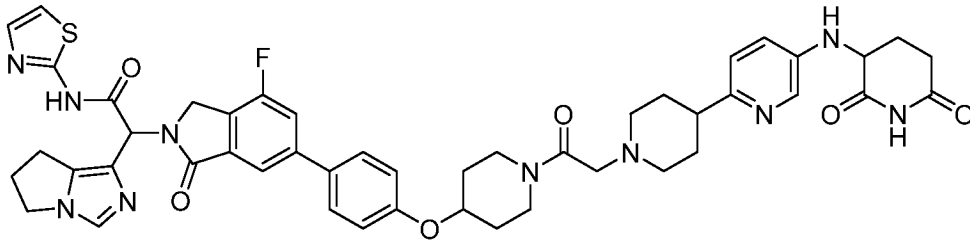
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



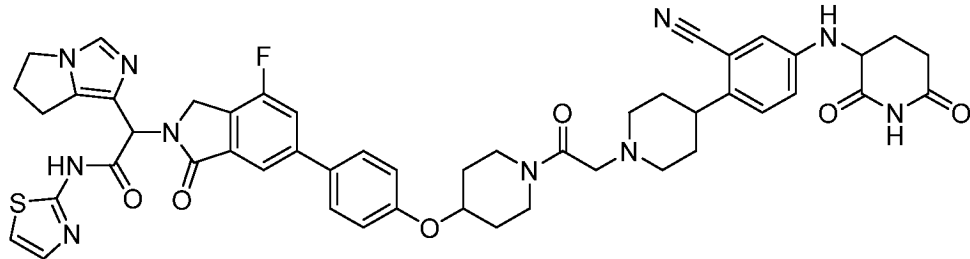
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



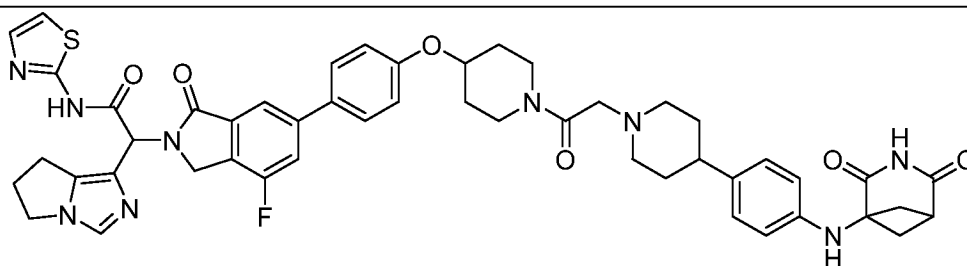
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



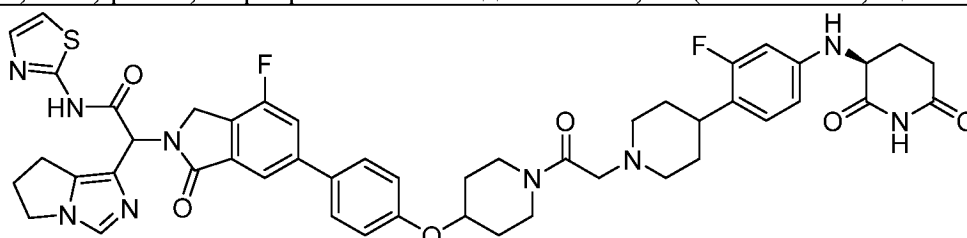
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



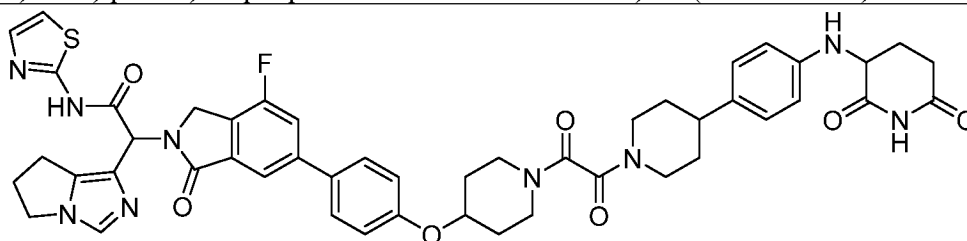
2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



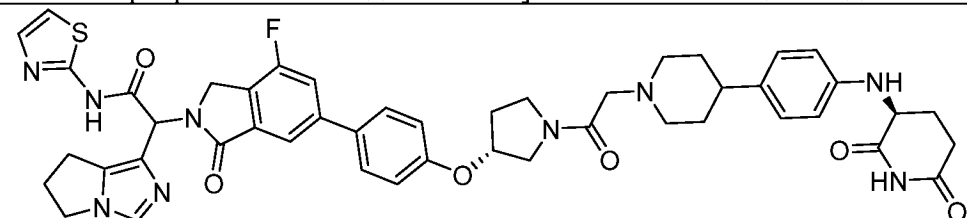
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабикакло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



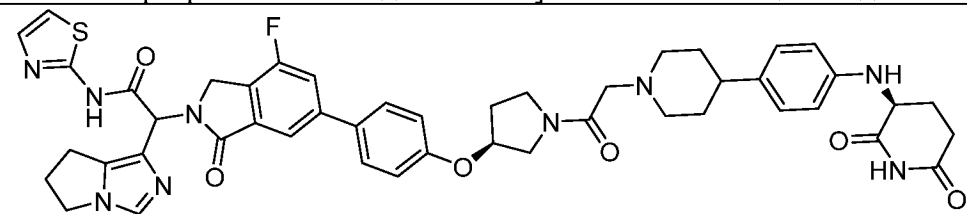
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



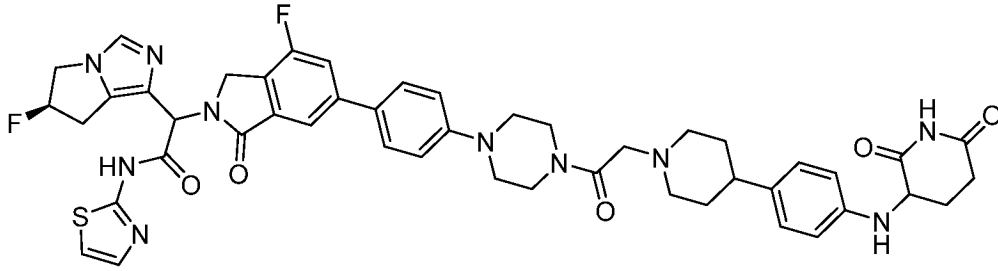
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



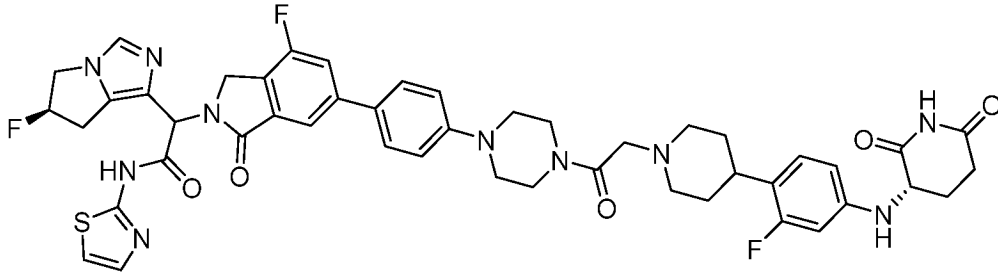
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



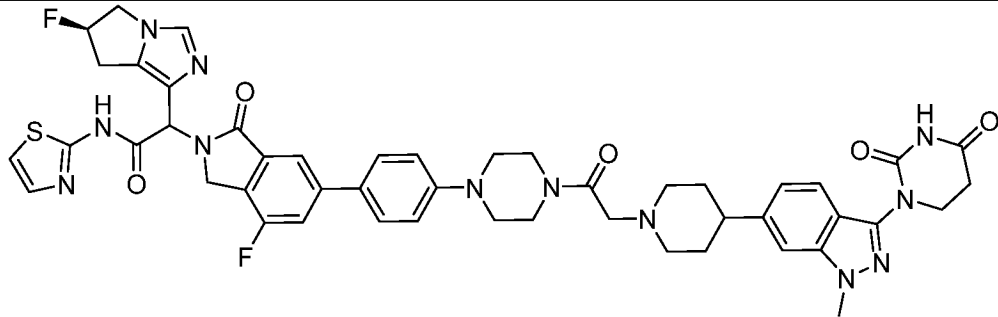
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



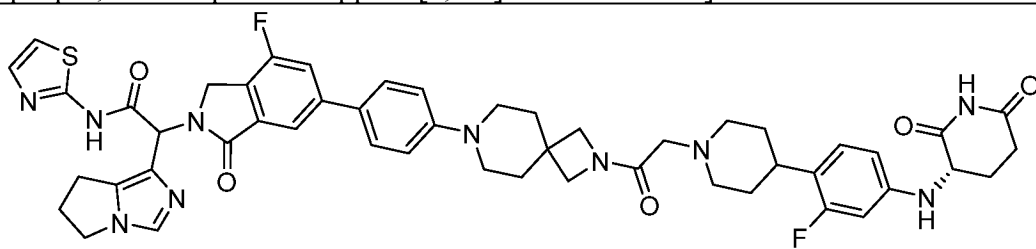
2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



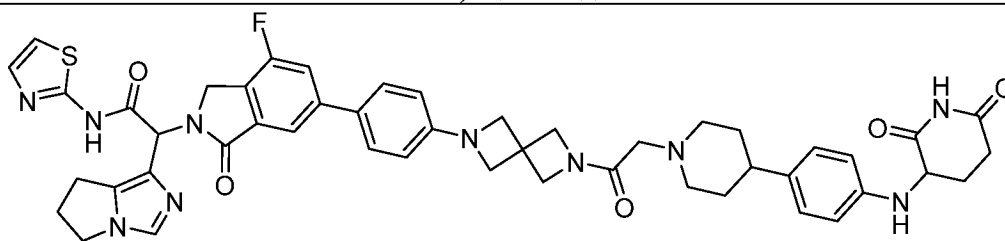
2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

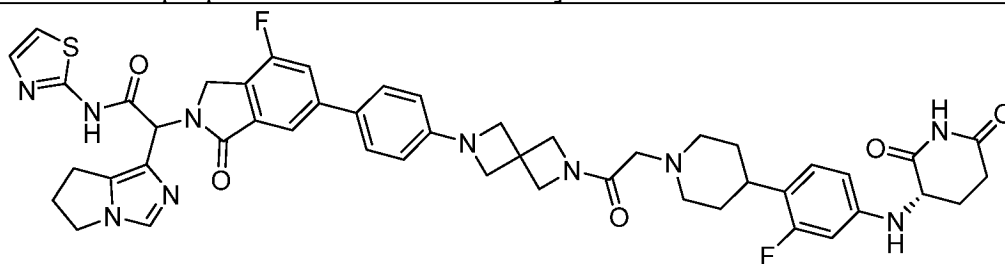


2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

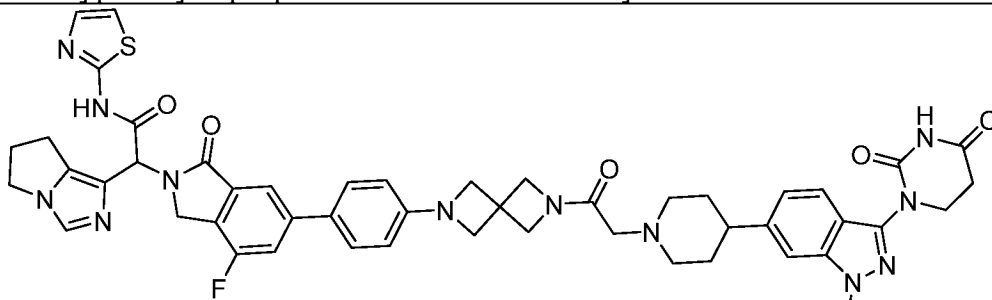


2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-

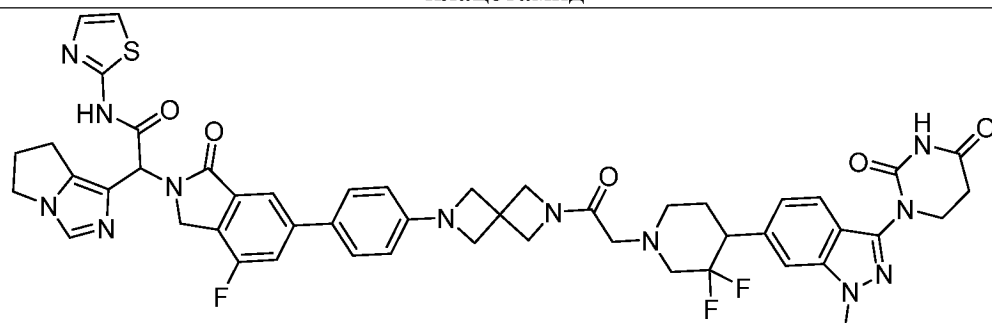
4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



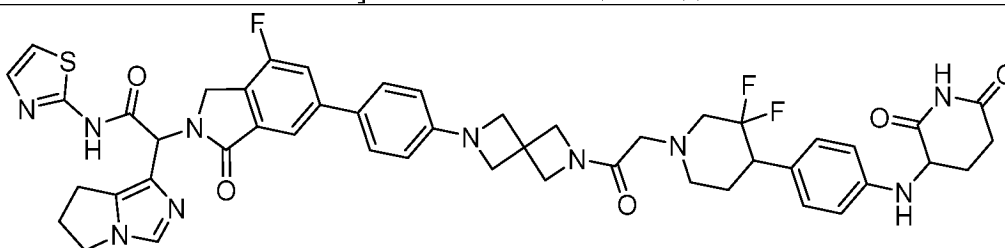
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



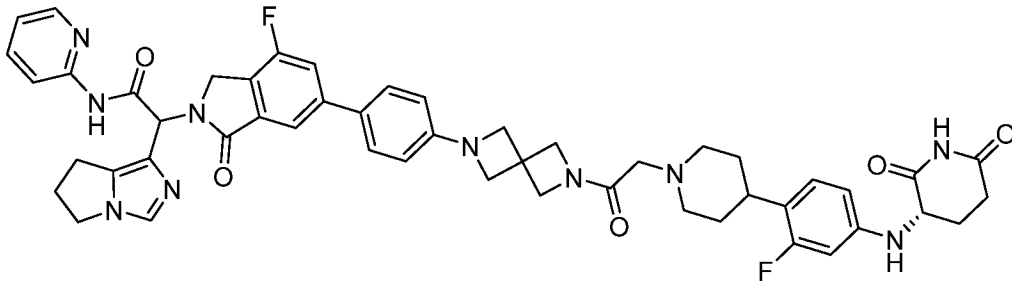
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



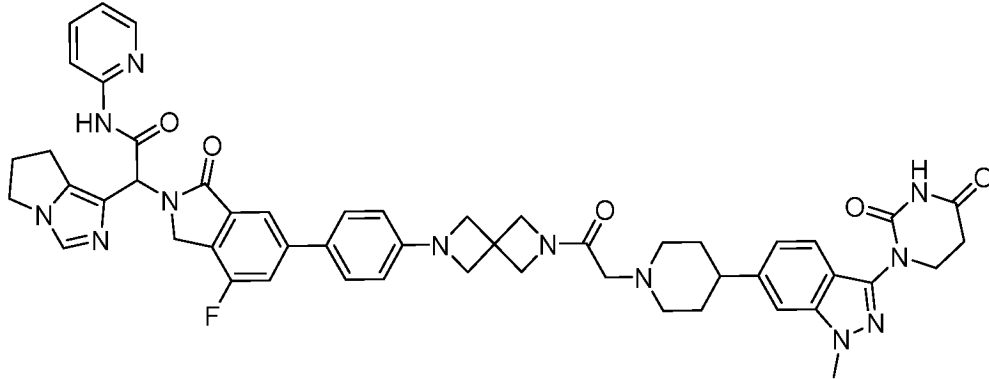
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



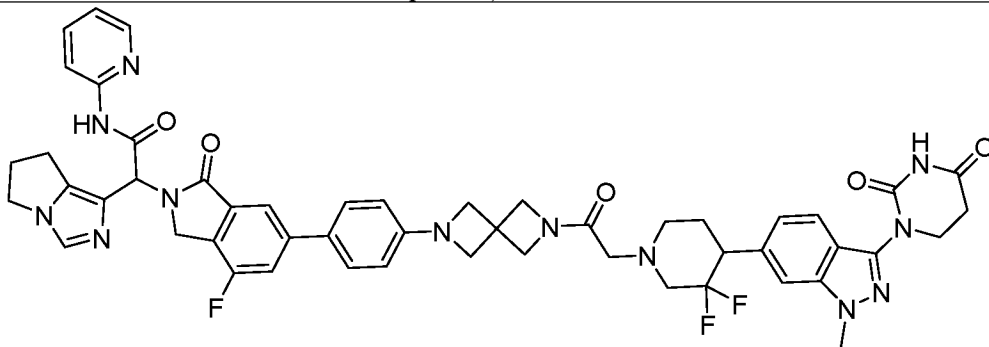
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



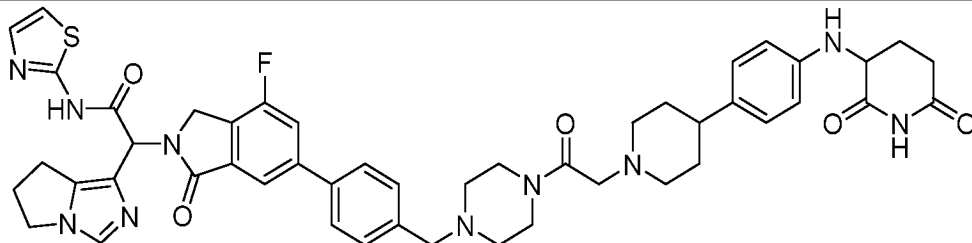
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



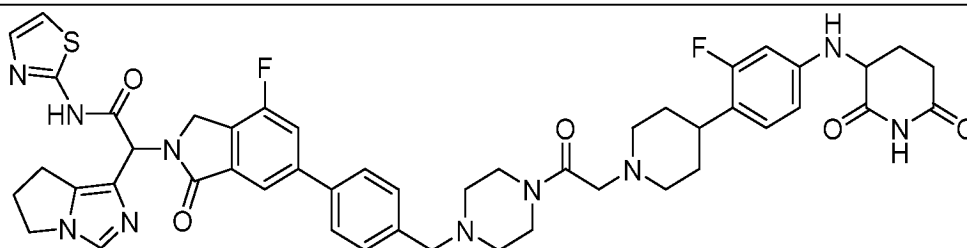
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



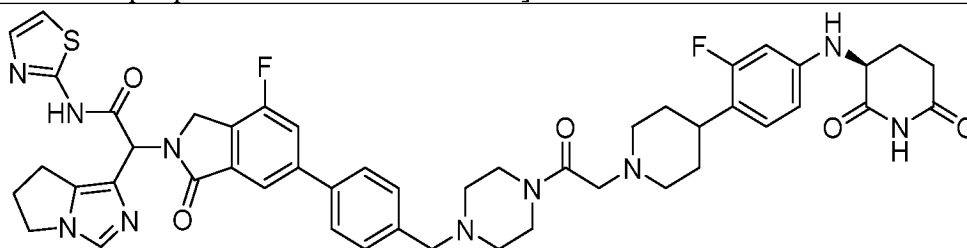
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



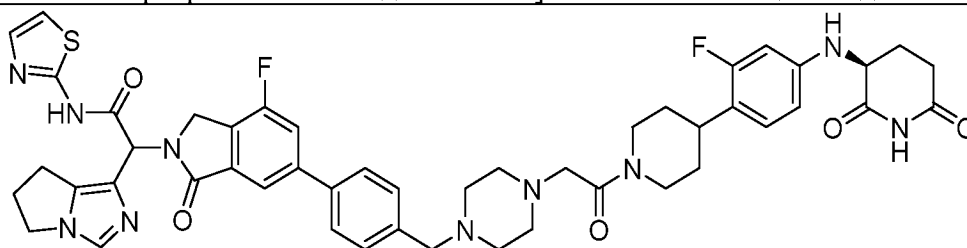
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



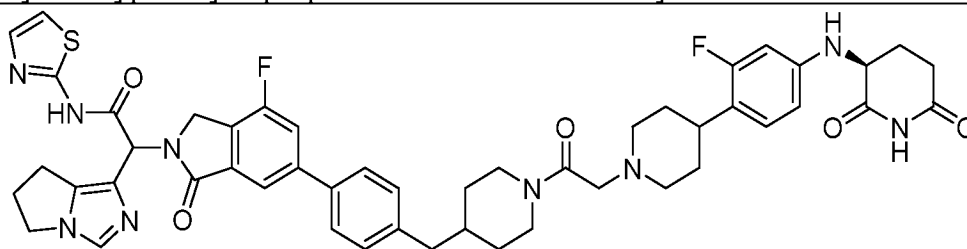
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



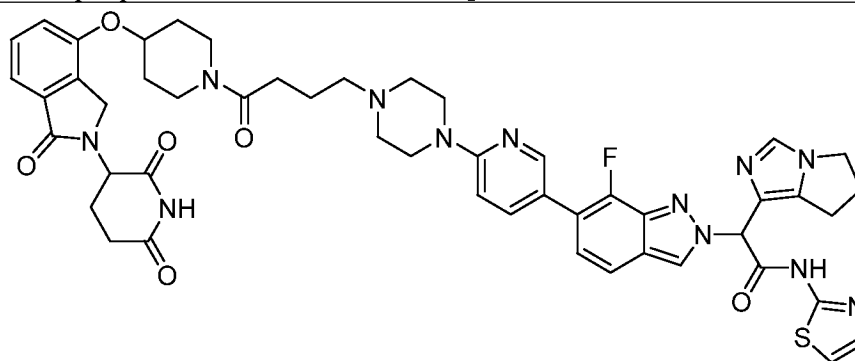
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

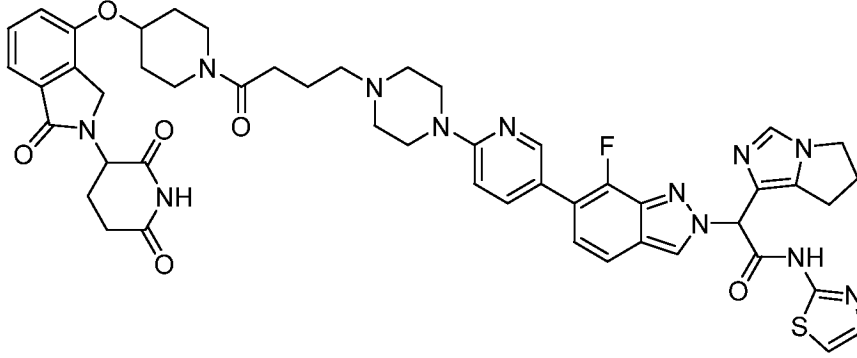


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

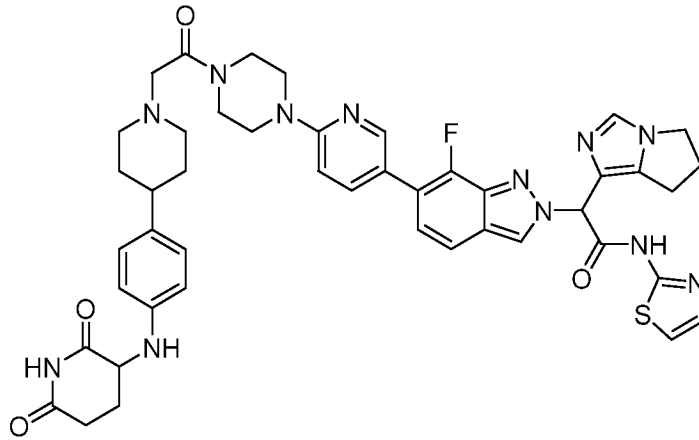


2-[4,7-дихлор-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-

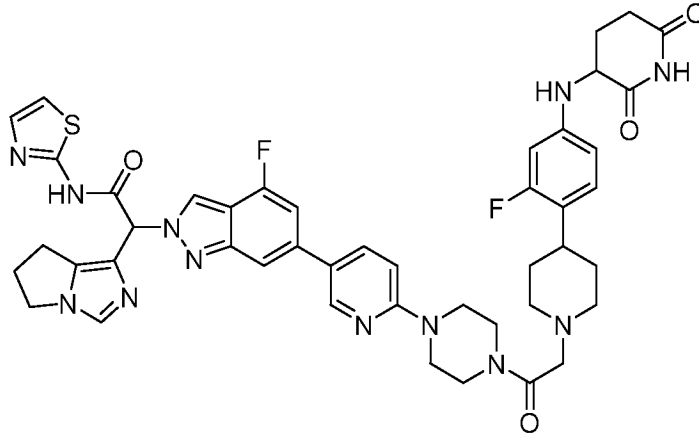
пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



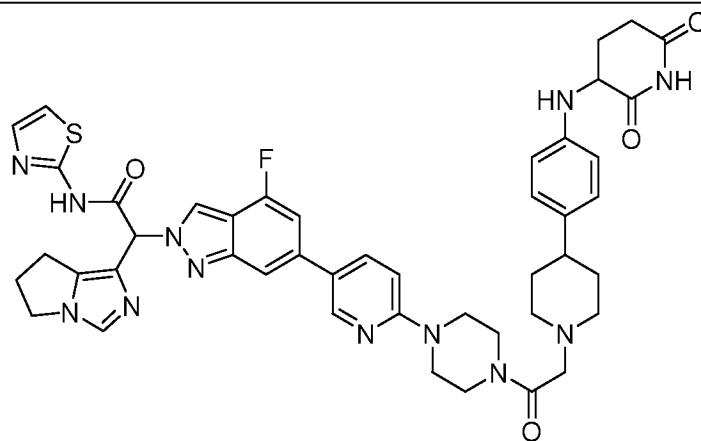
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



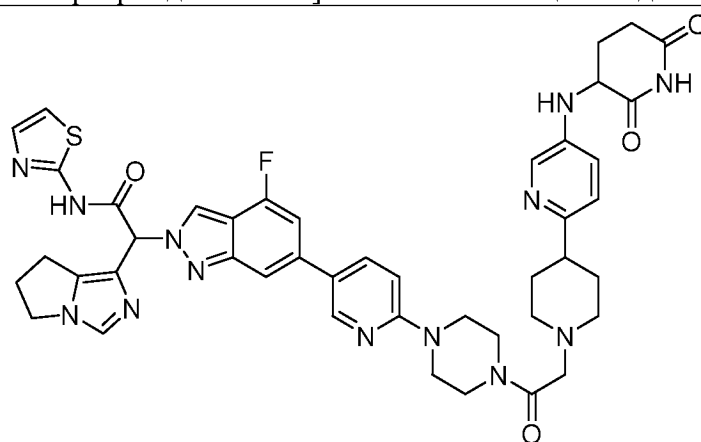
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



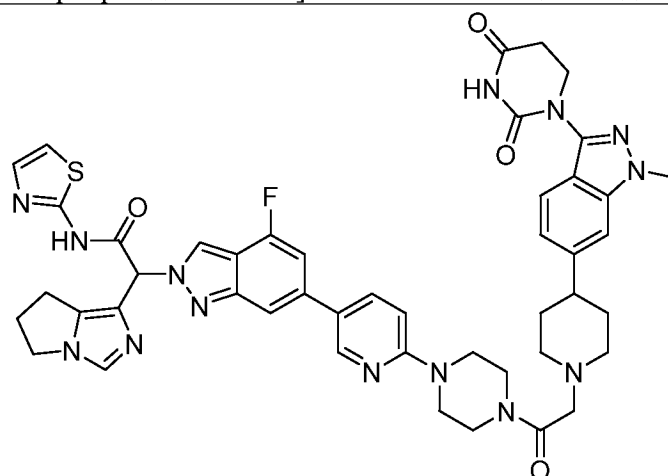
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



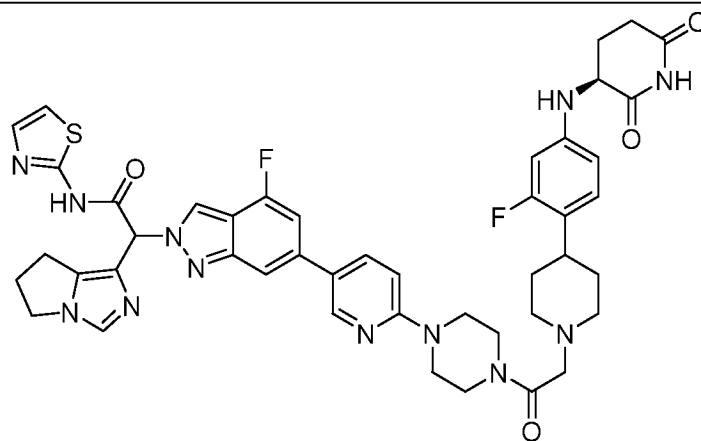
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



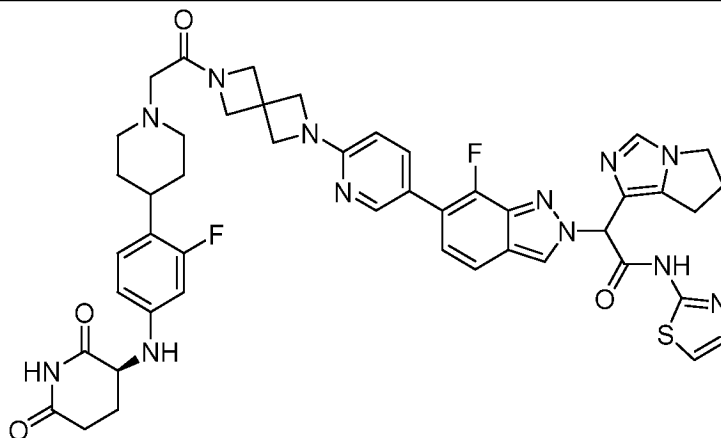
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



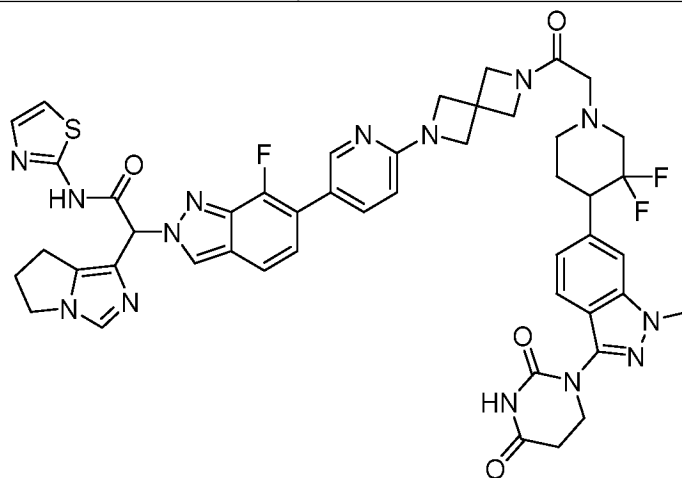
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

или их фармацевтически приемлемая соль.

Е98: Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, выбранное из:

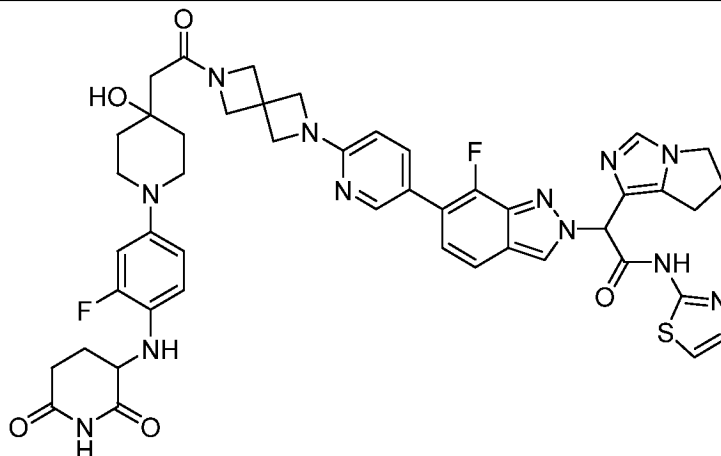


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

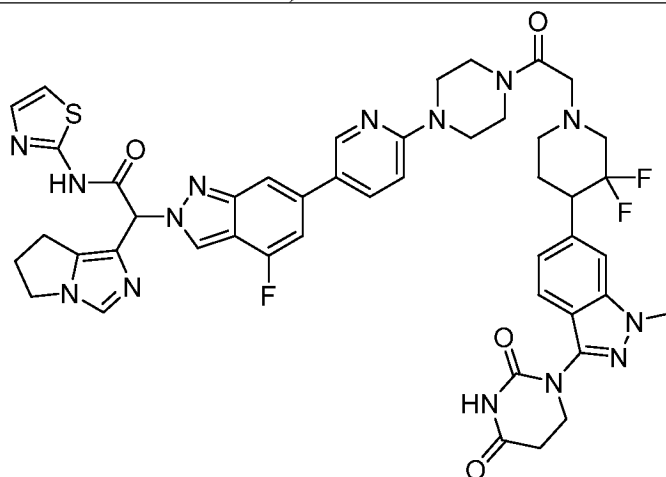


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-

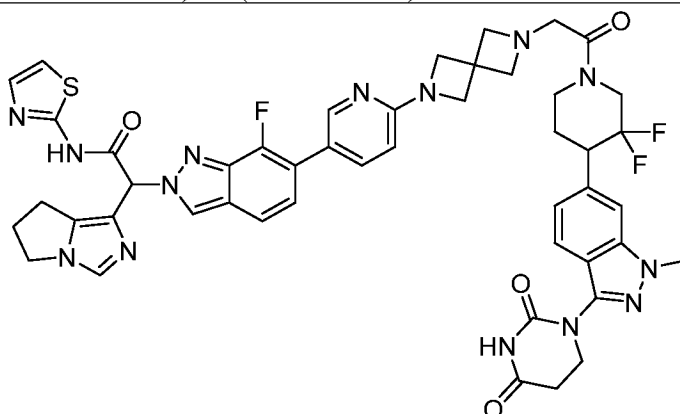
2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



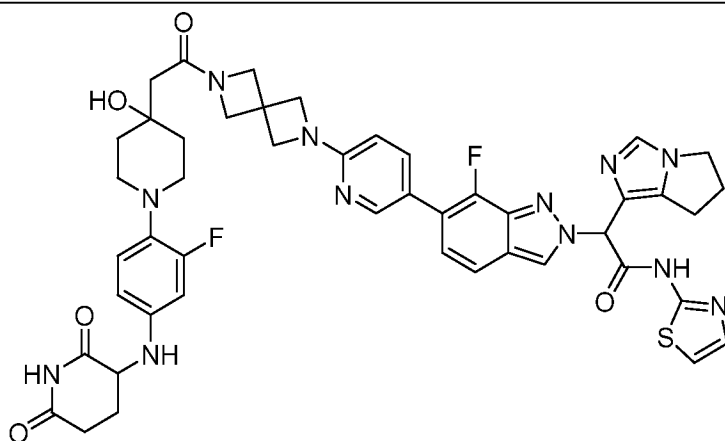
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



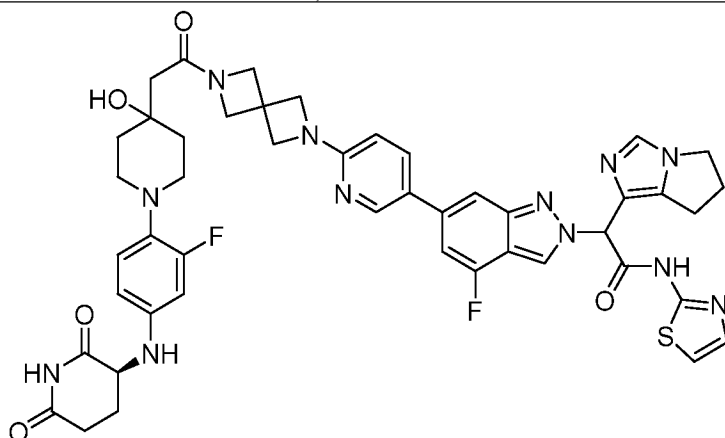
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



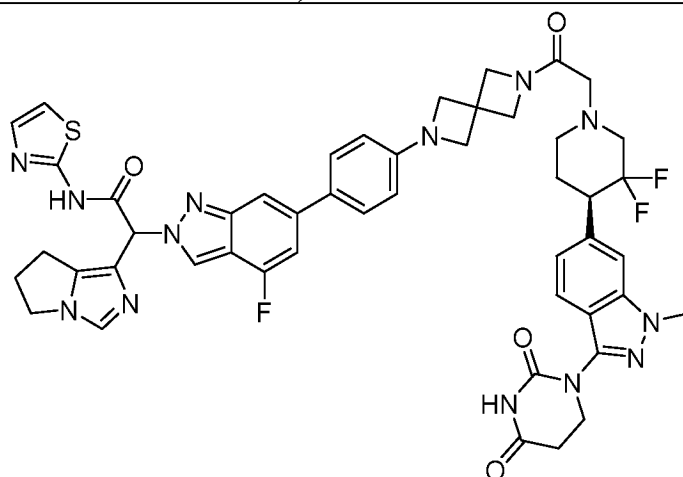
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



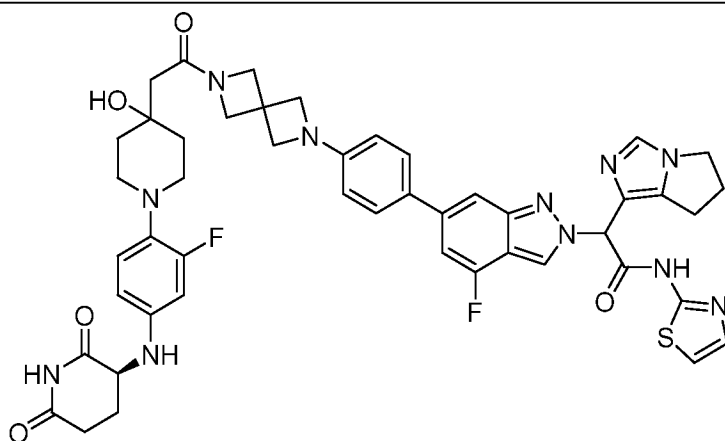
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



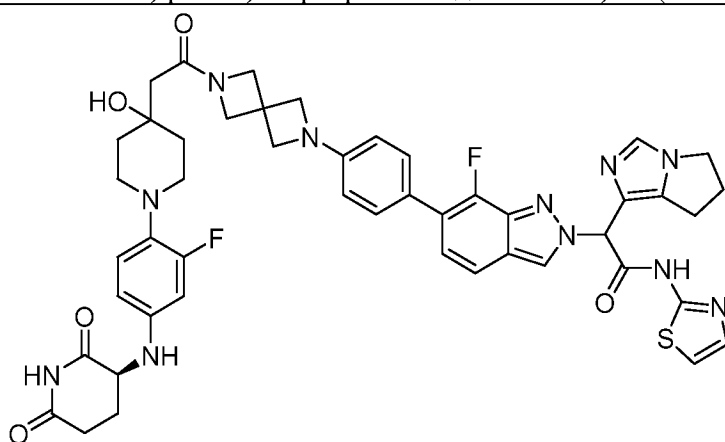
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



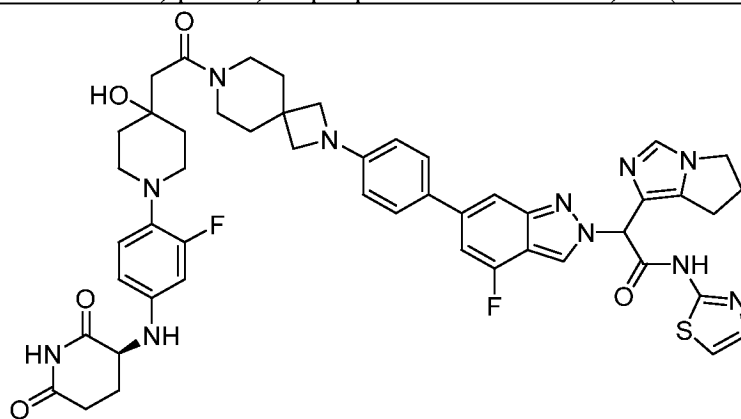
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



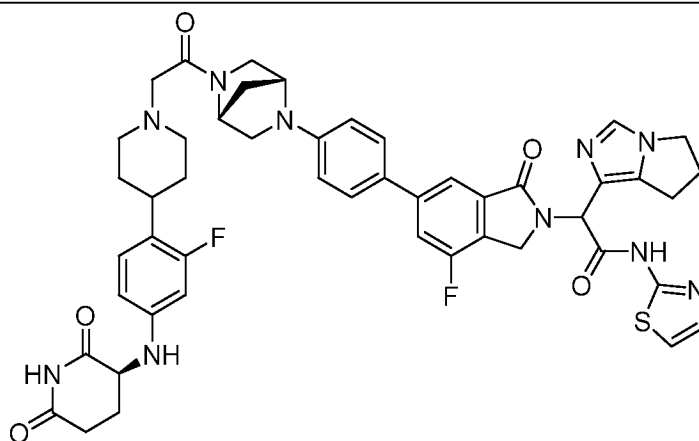
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



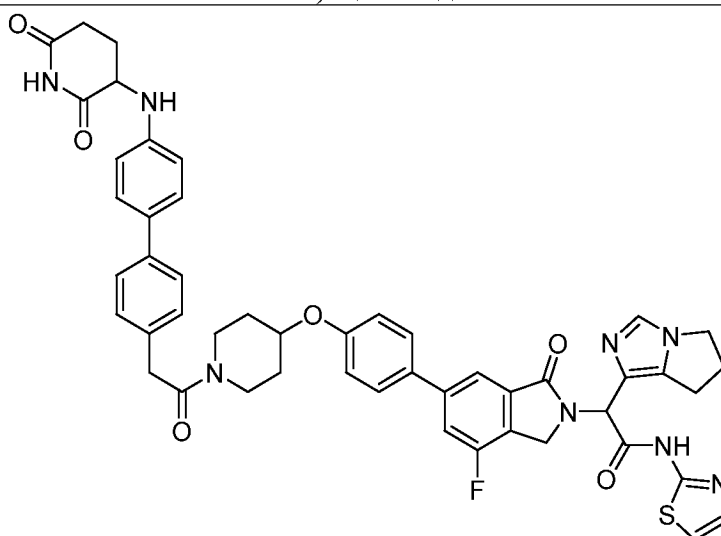
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



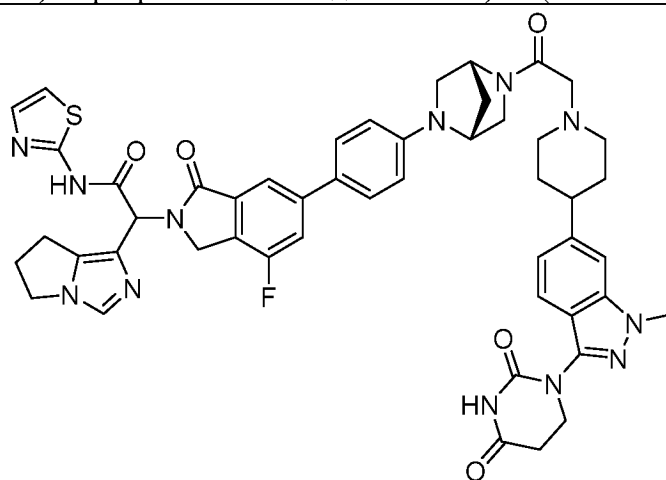
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



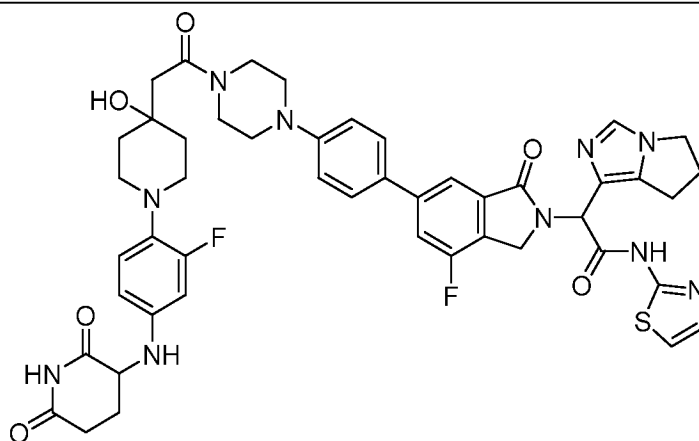
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



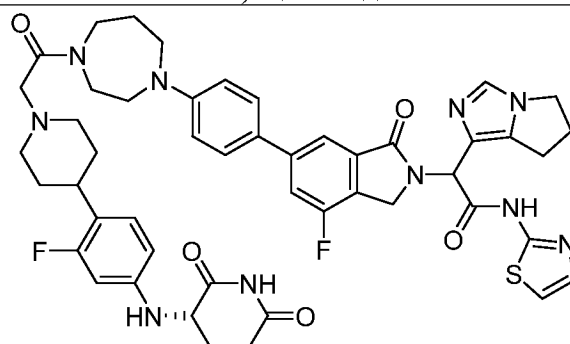
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4'-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



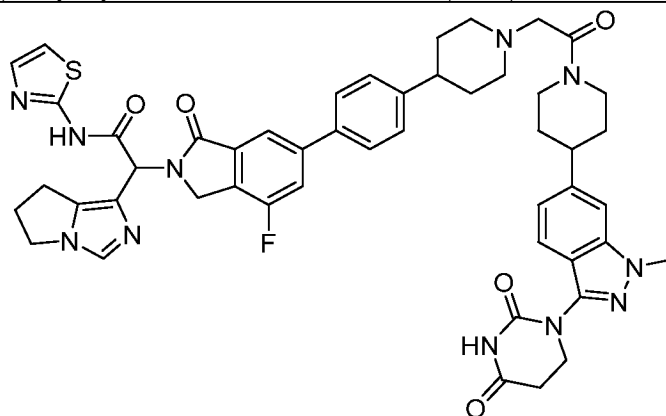
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



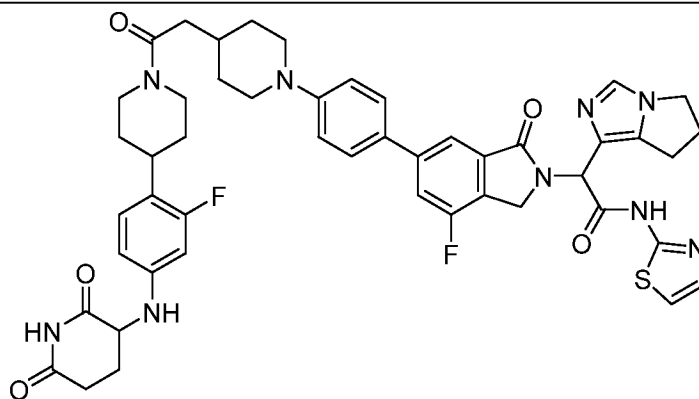
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



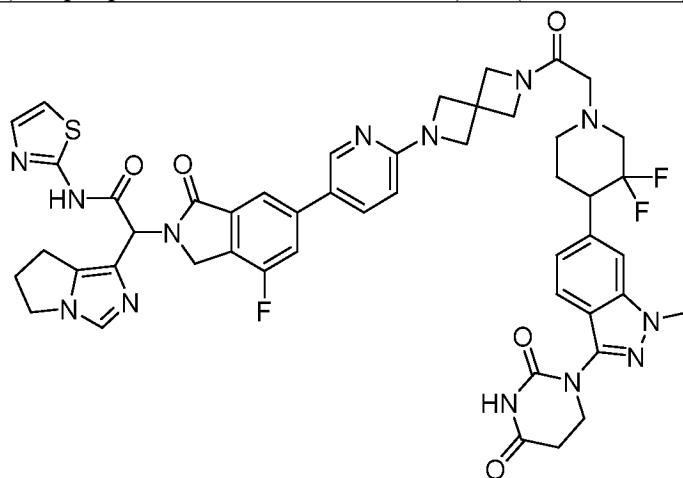
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-1,4-дизаепан-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



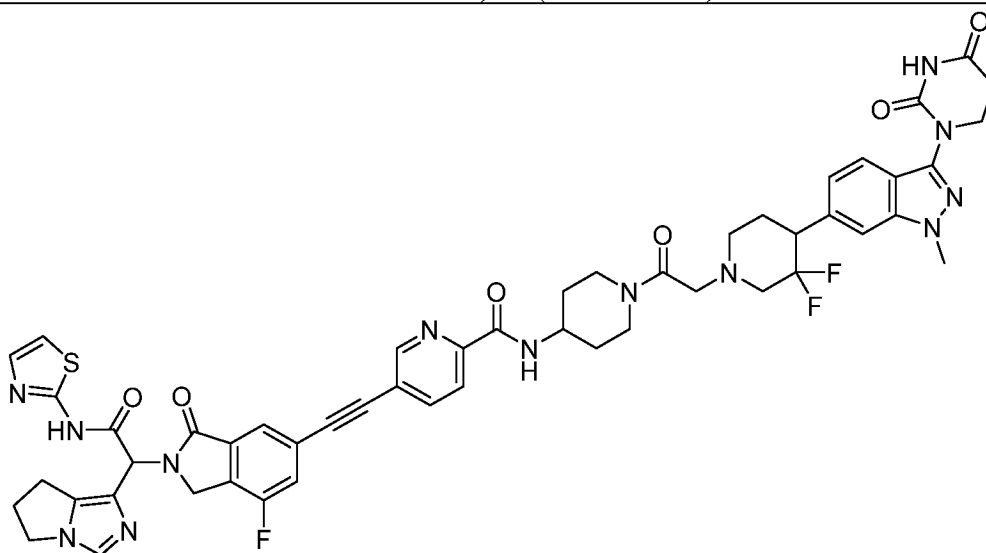
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



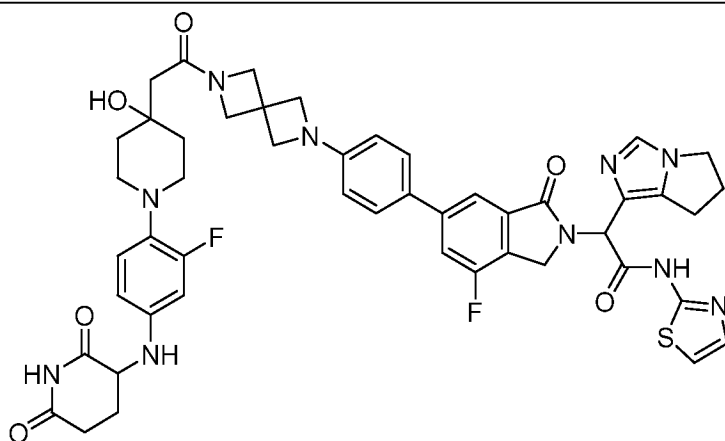
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



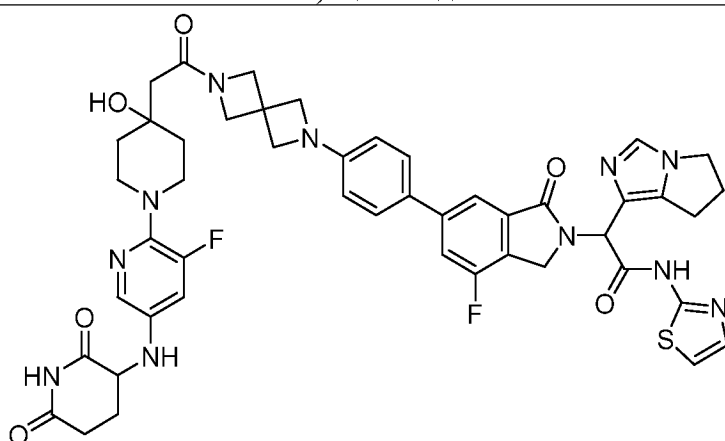
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



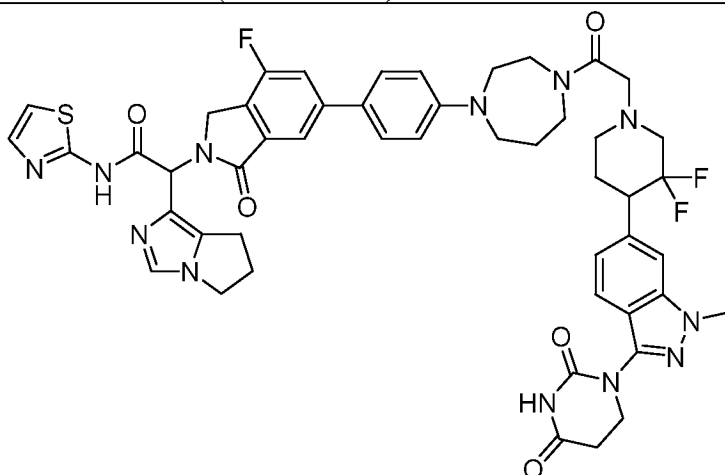
5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид



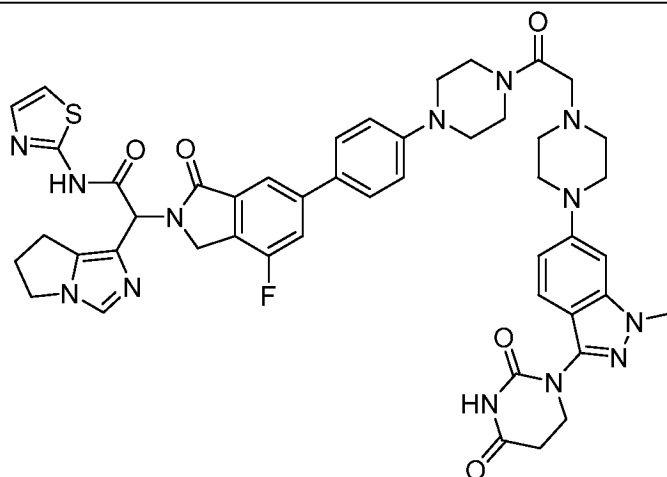
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



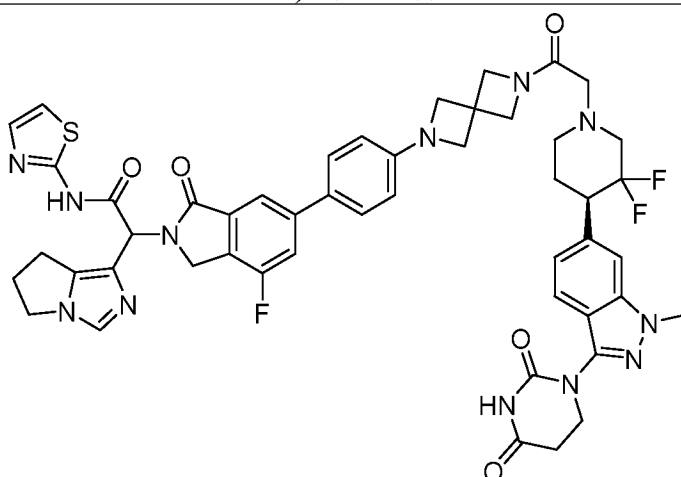
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиперидин-2-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



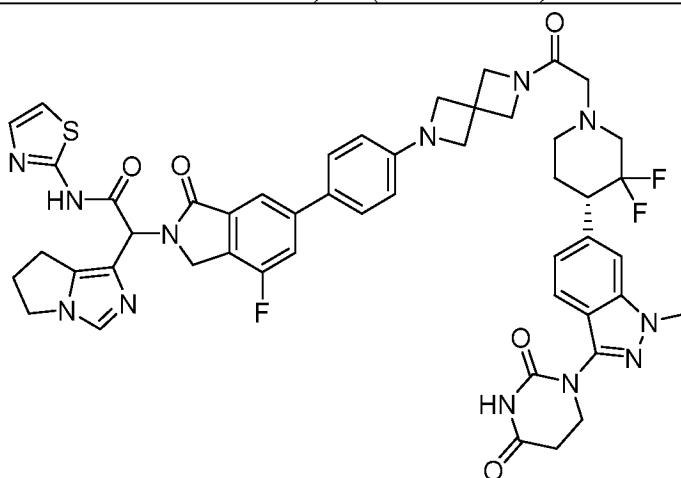
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



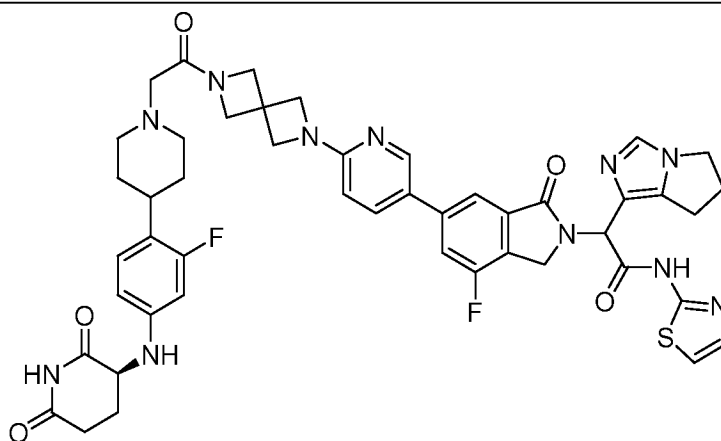
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



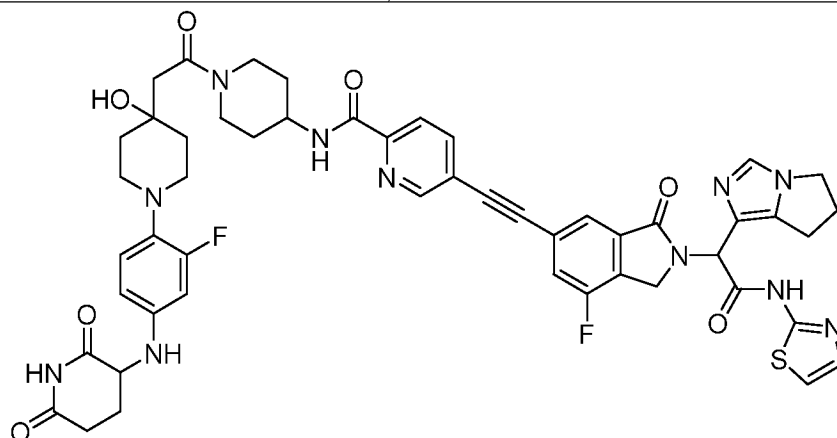
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



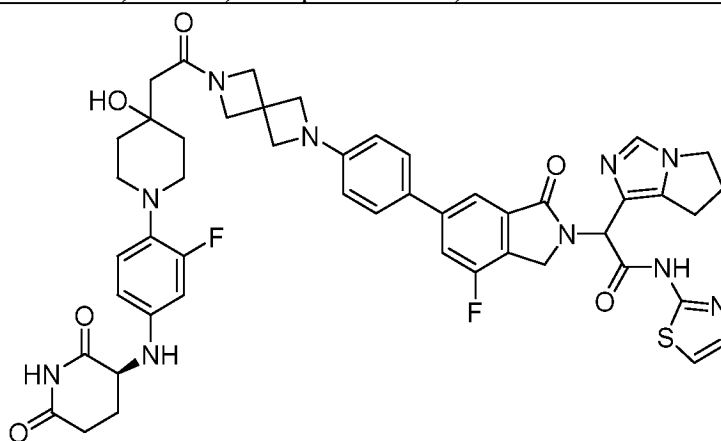
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



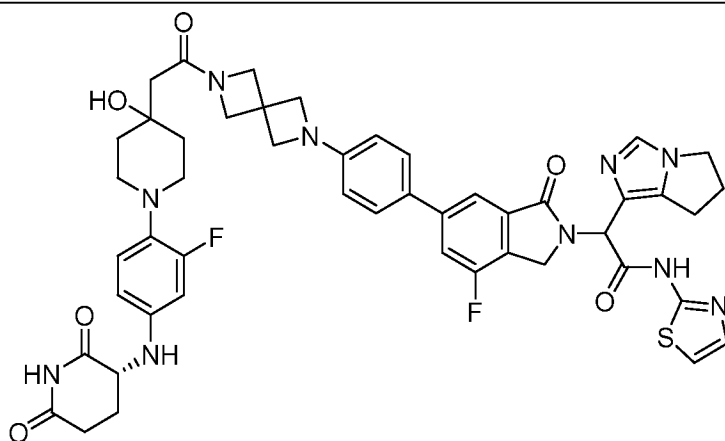
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



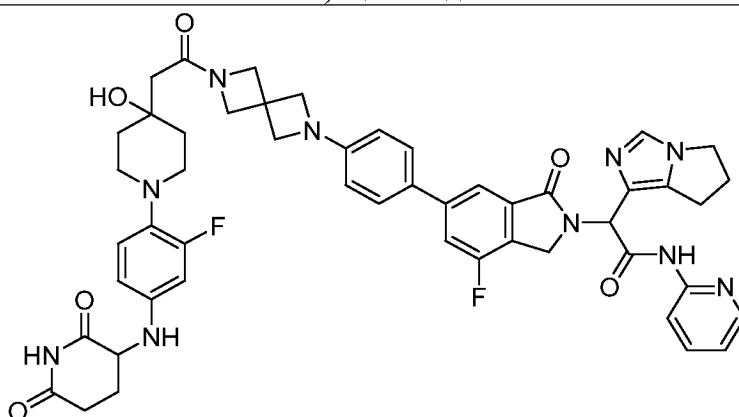
5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид



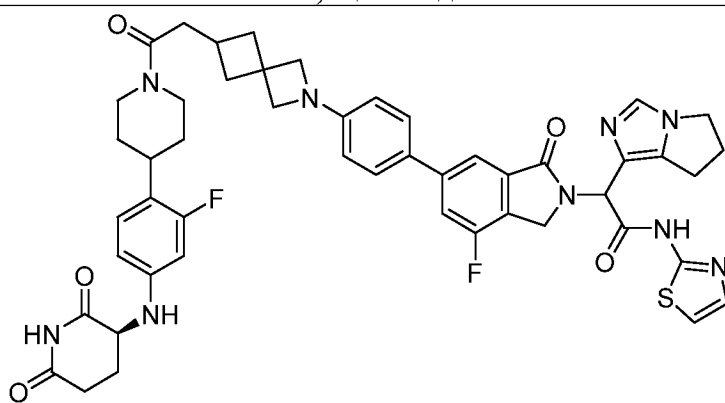
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



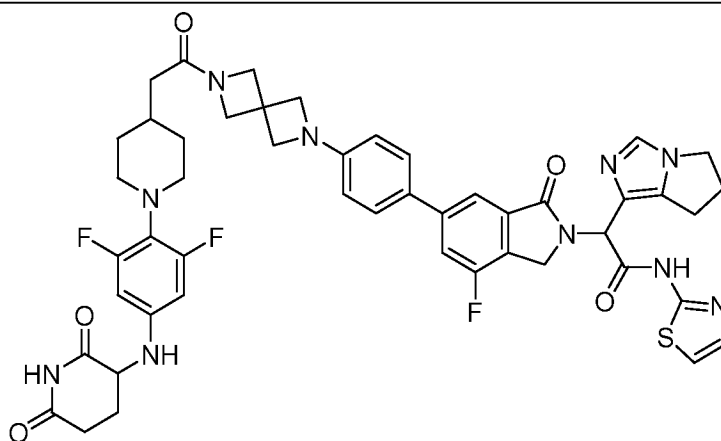
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



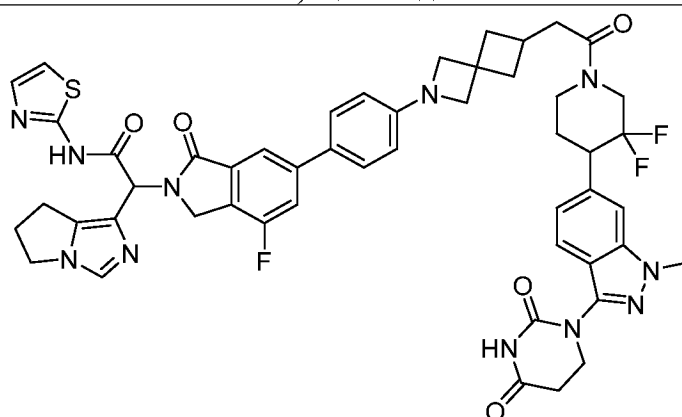
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид



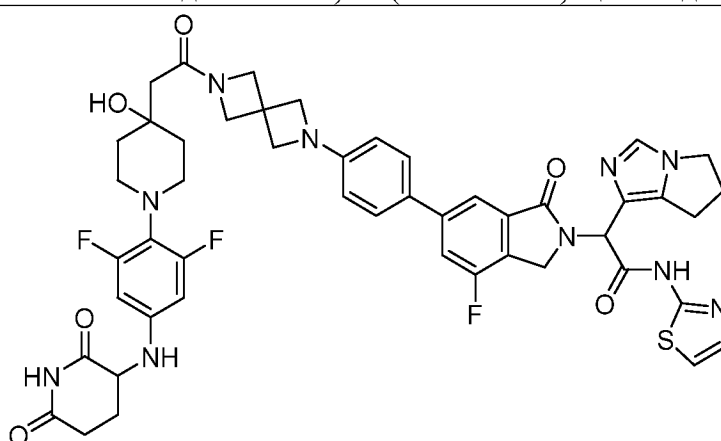
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



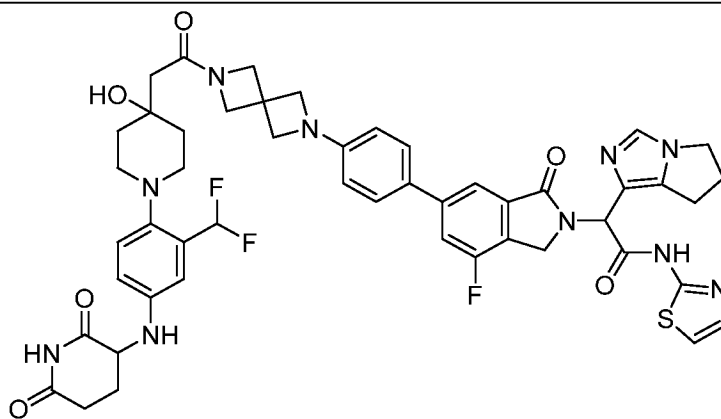
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



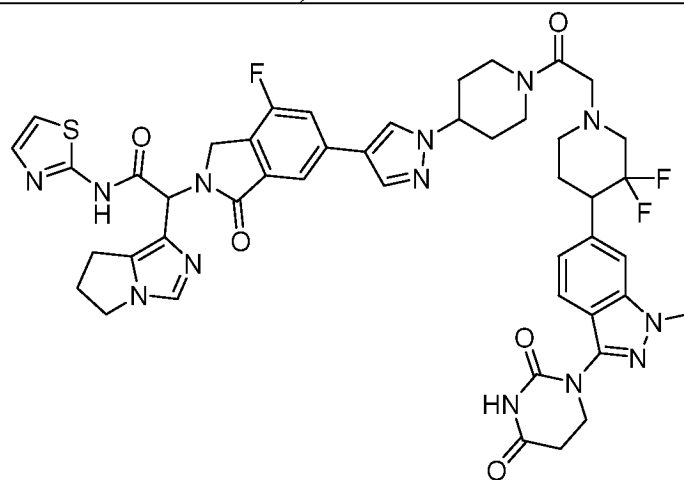
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



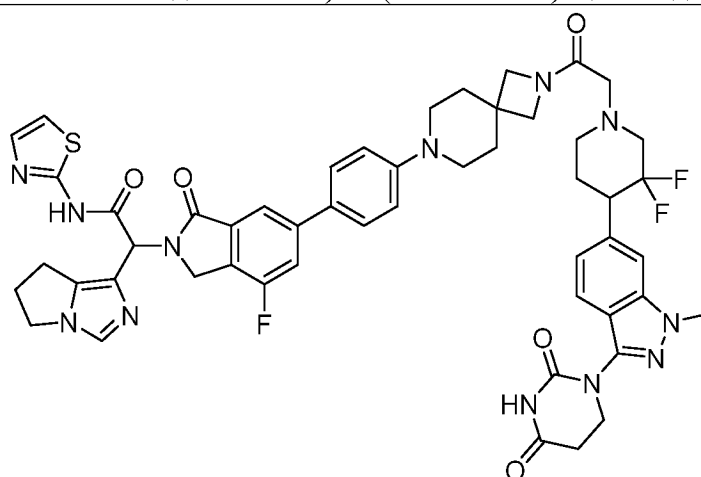
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



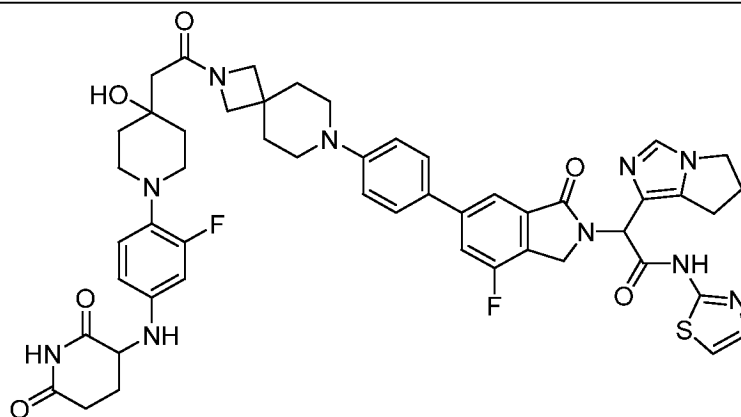
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-(дифторметил)-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



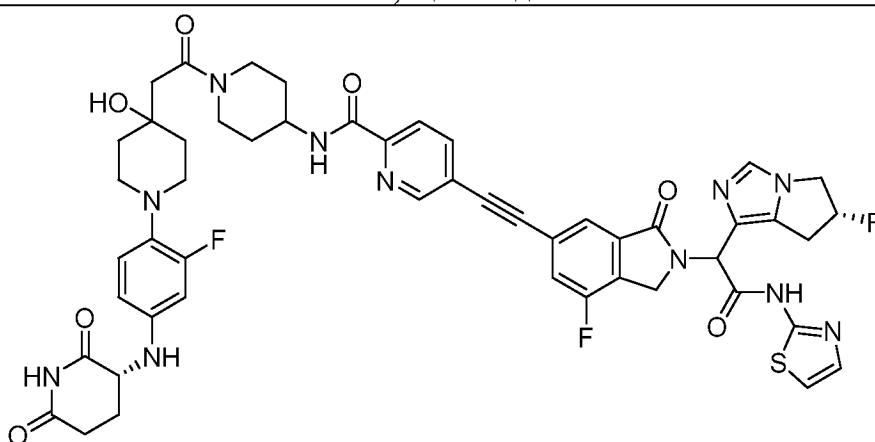
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



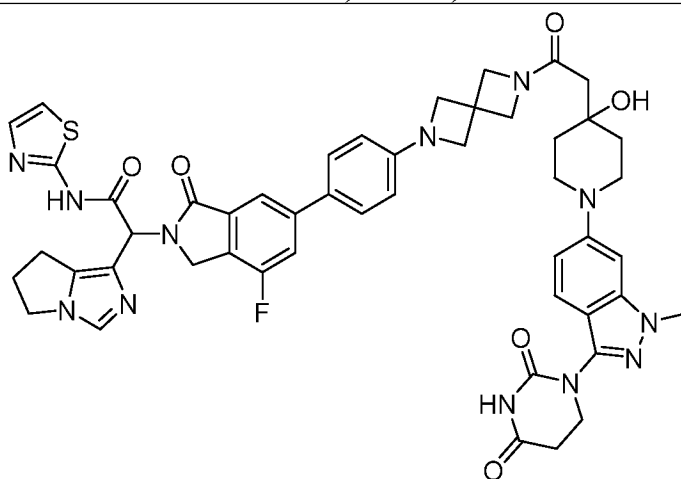
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



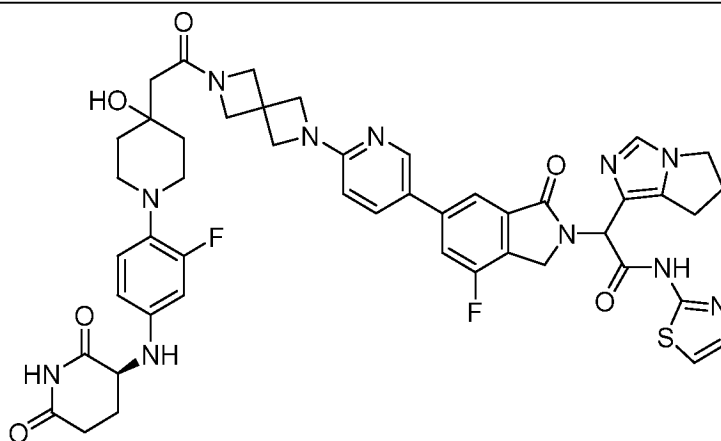
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



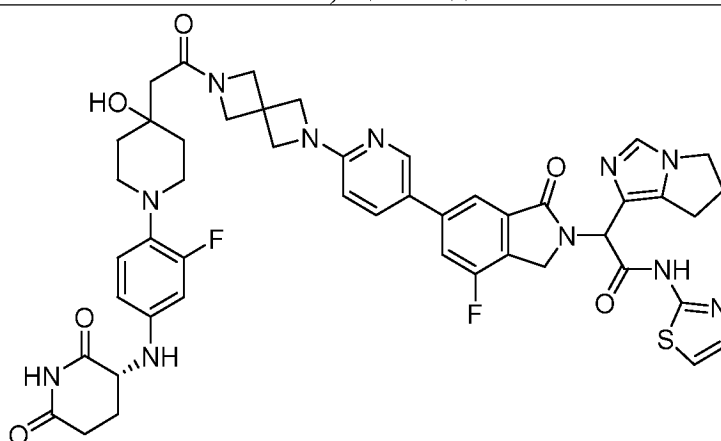
N-(1-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-5-((7-фтор-2-(1-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)пиколинамид



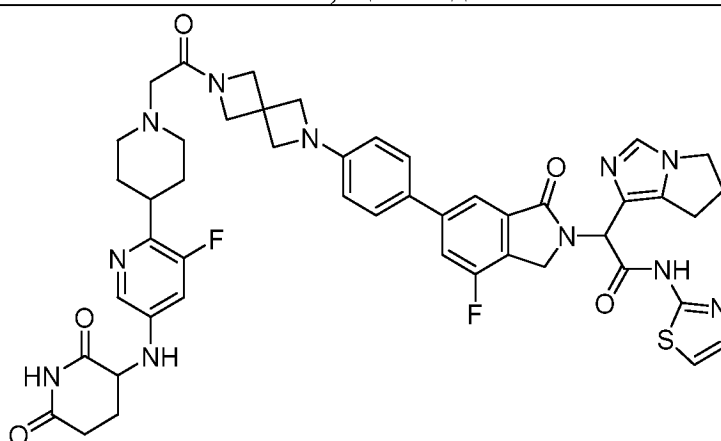
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



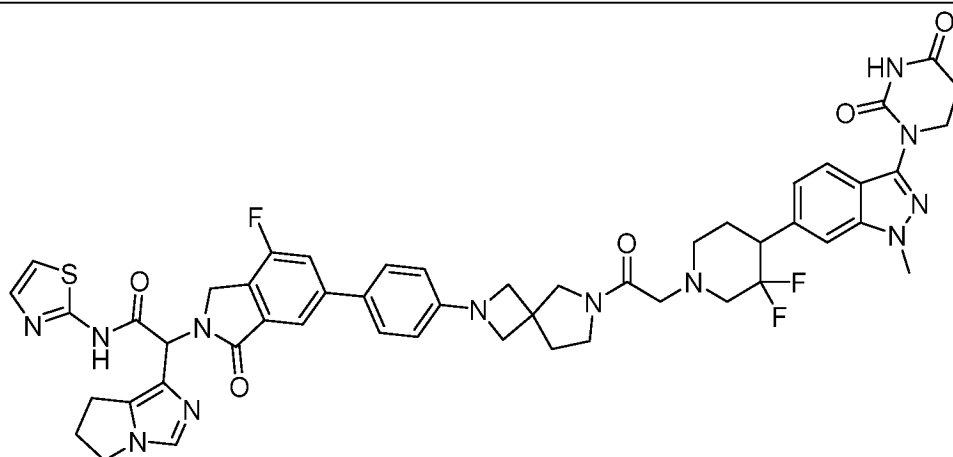
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



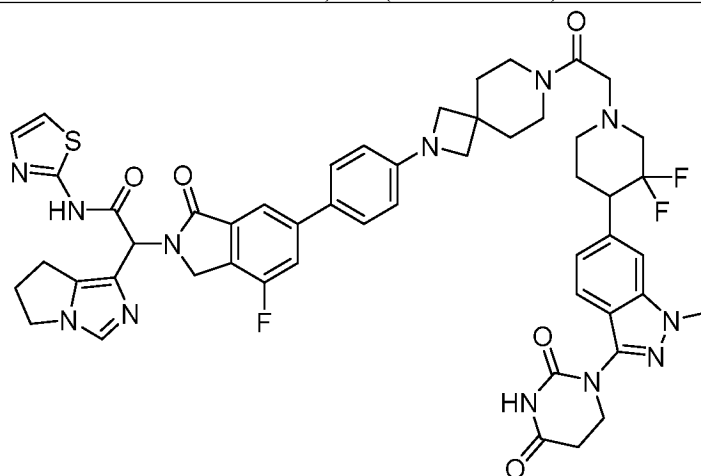
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



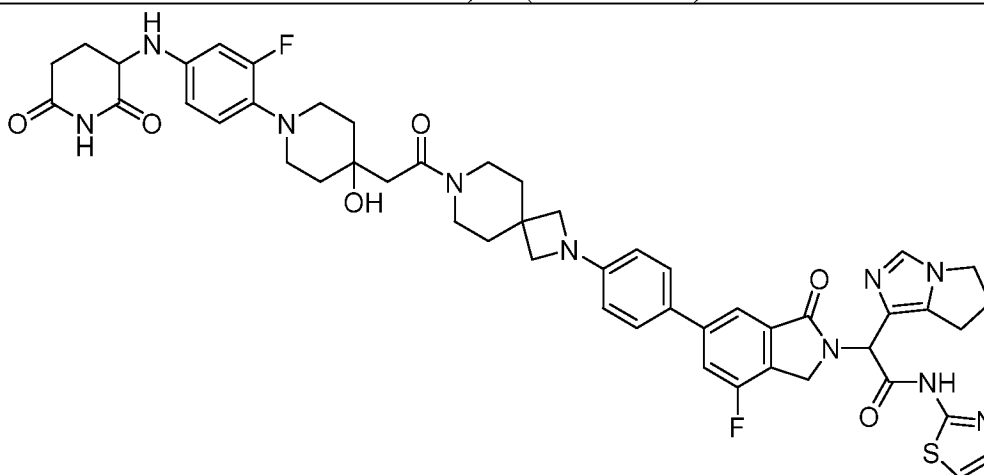
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



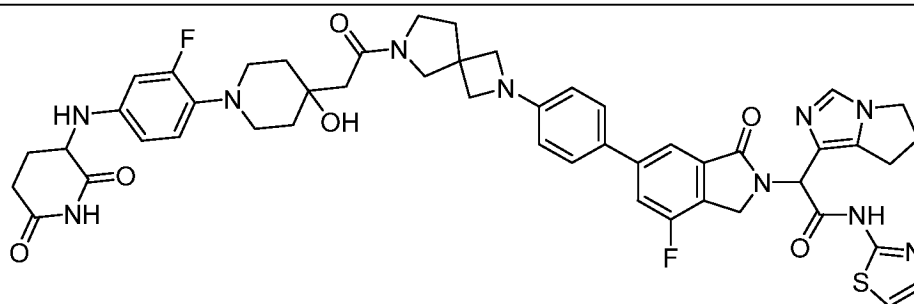
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



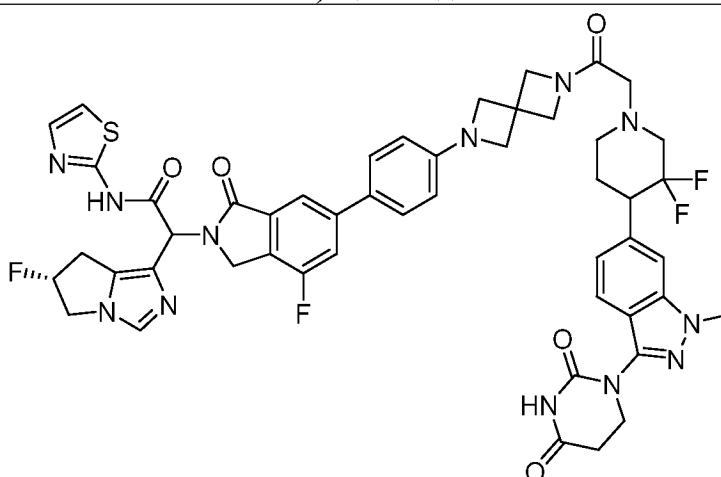
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



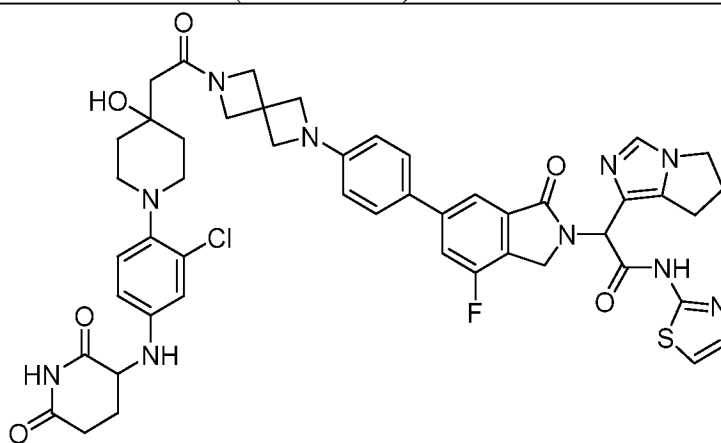
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



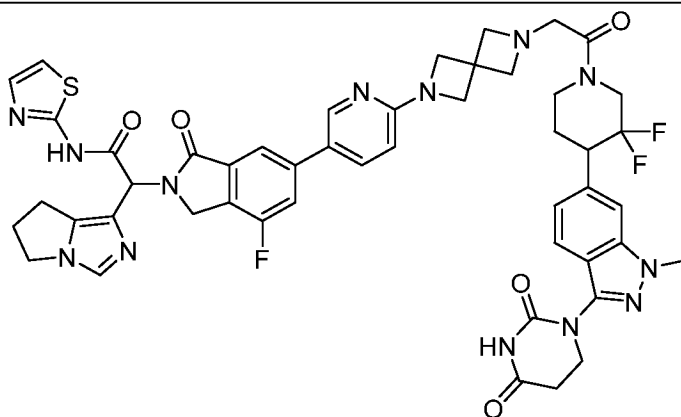
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



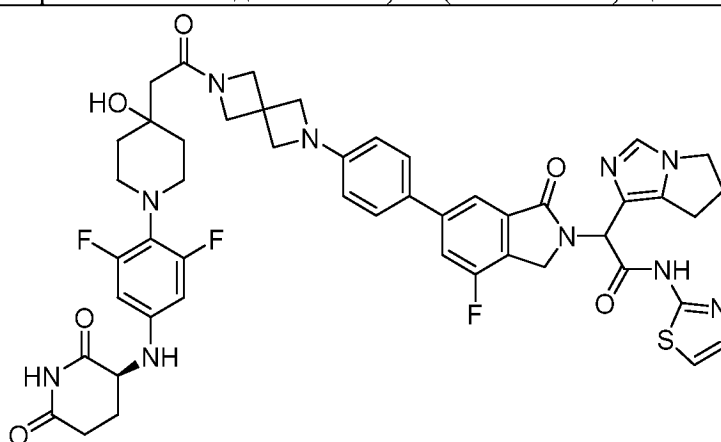
2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



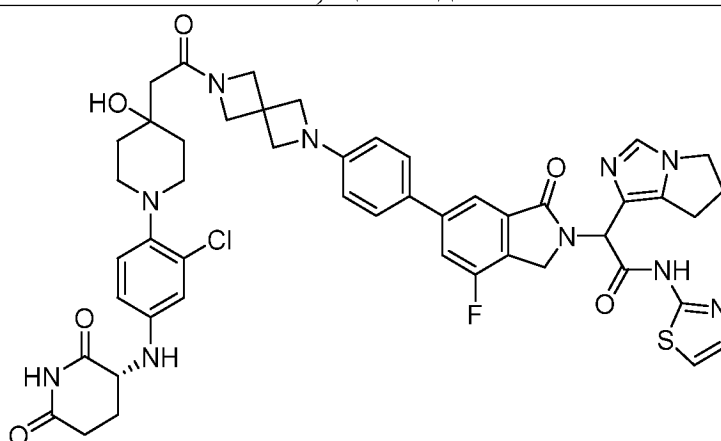
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



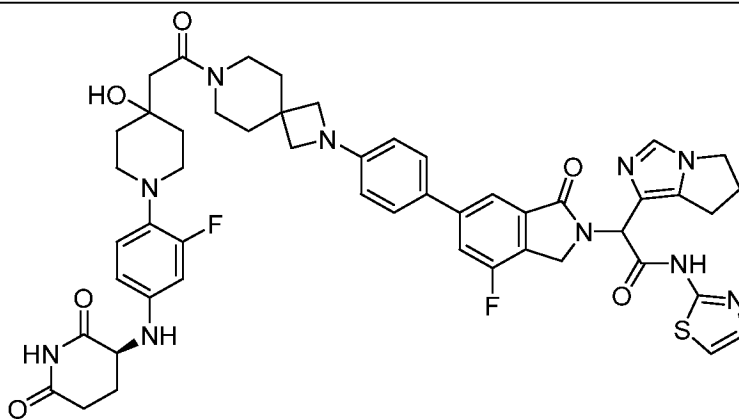
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



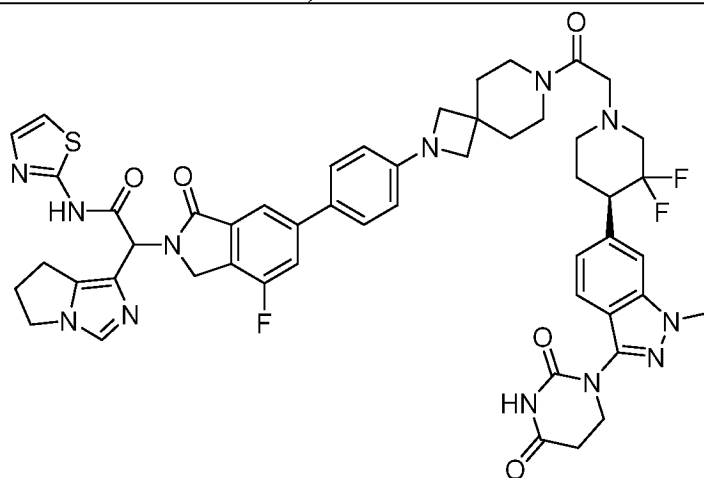
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



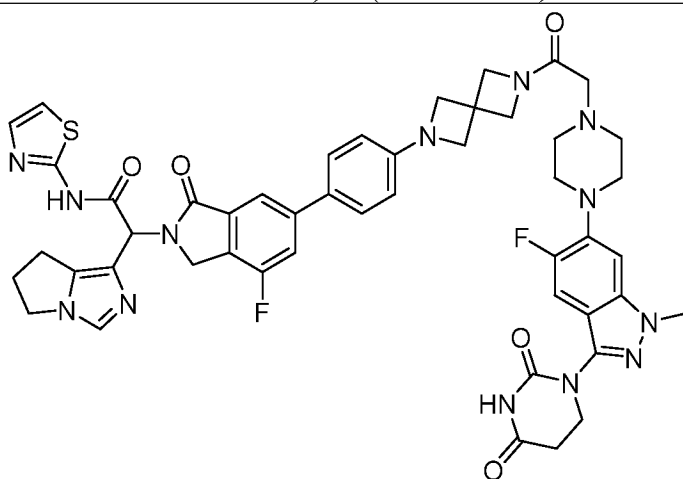
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



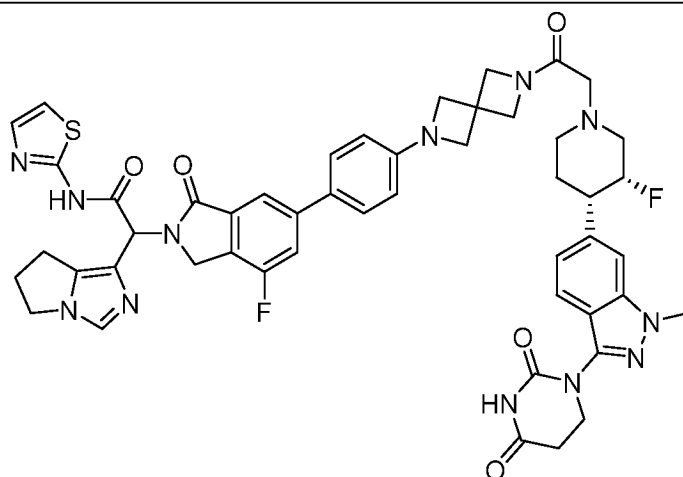
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



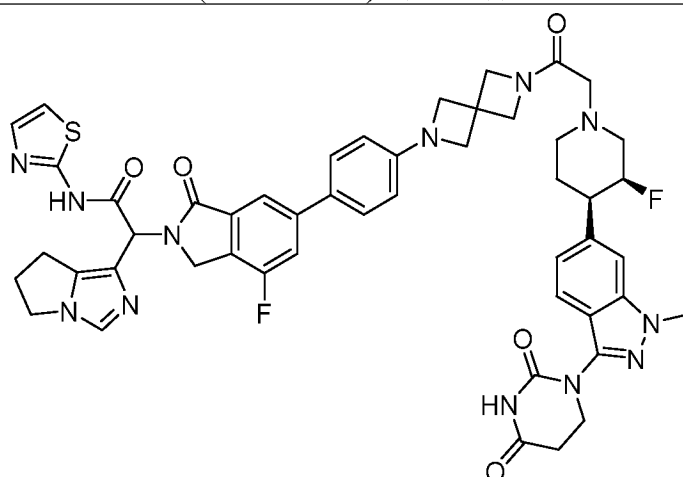
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



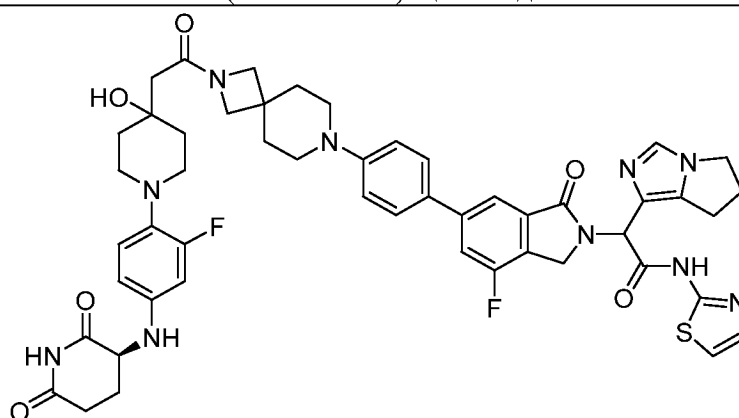
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



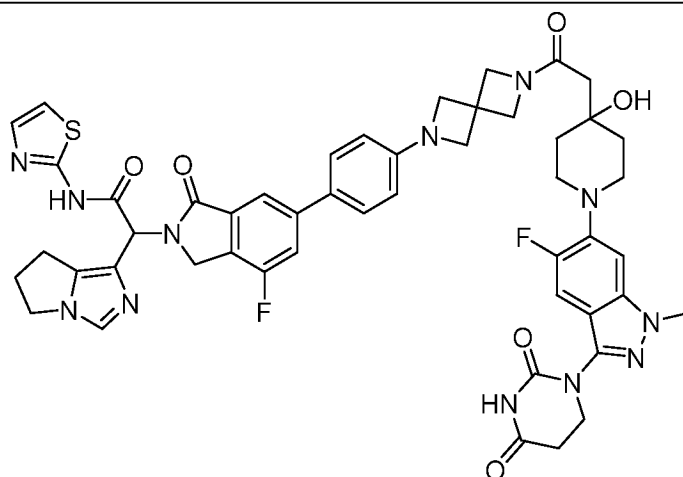
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((3R,4S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



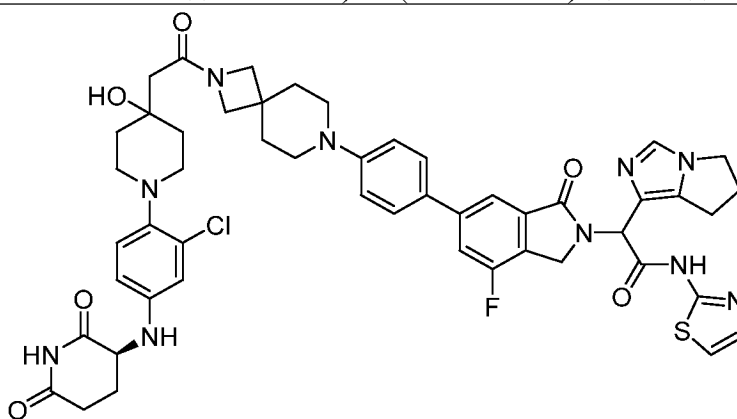
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((3S,4R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



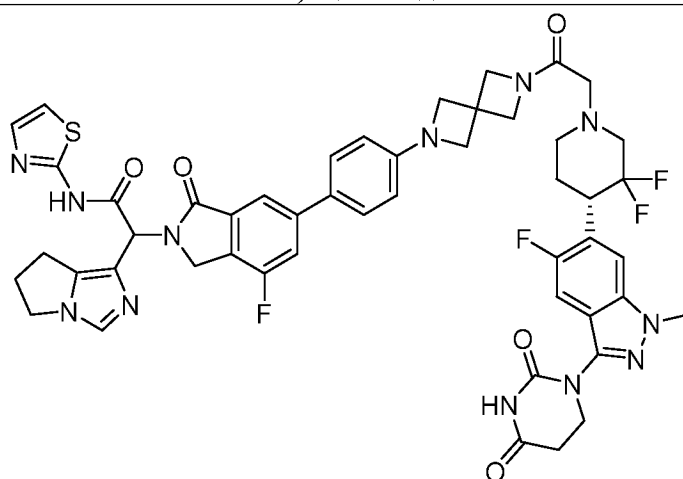
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



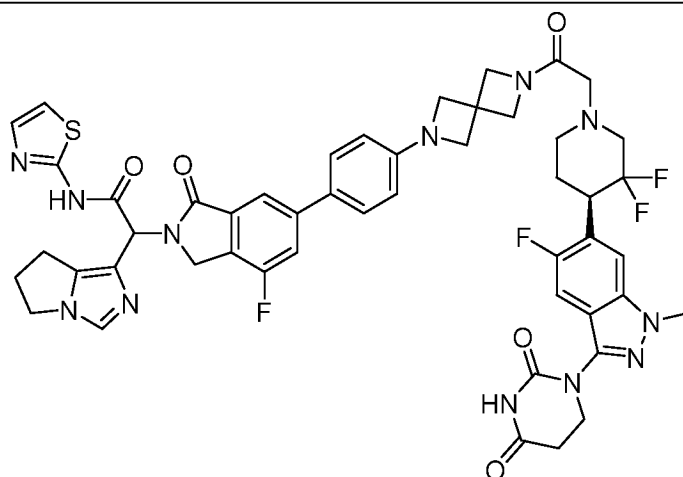
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



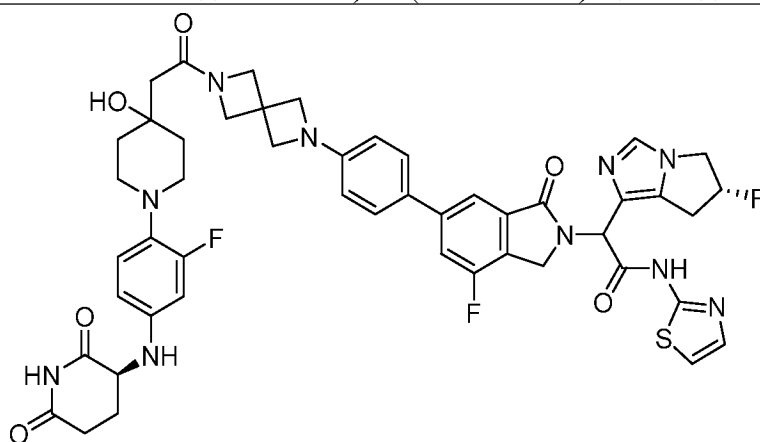
2-(6-(4-(2-(2-(1-(2-хлор-4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



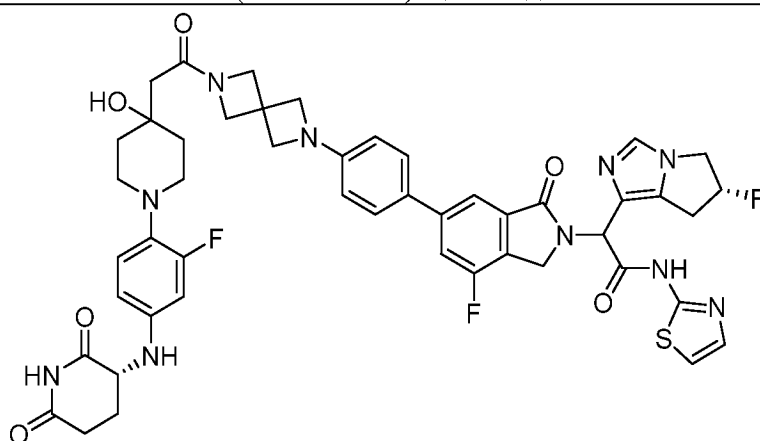
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



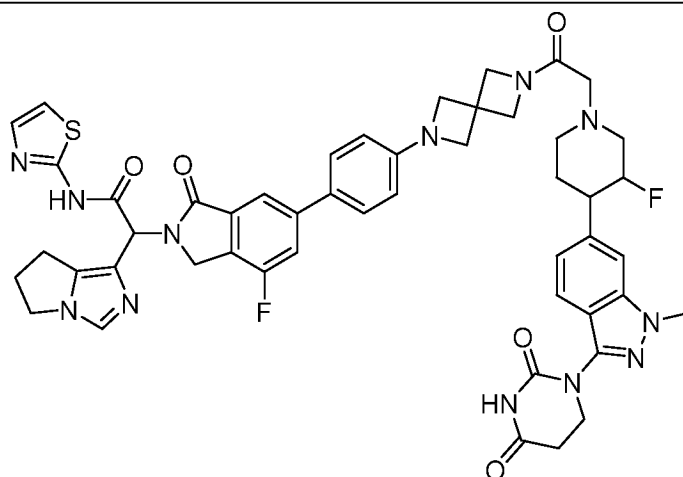
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



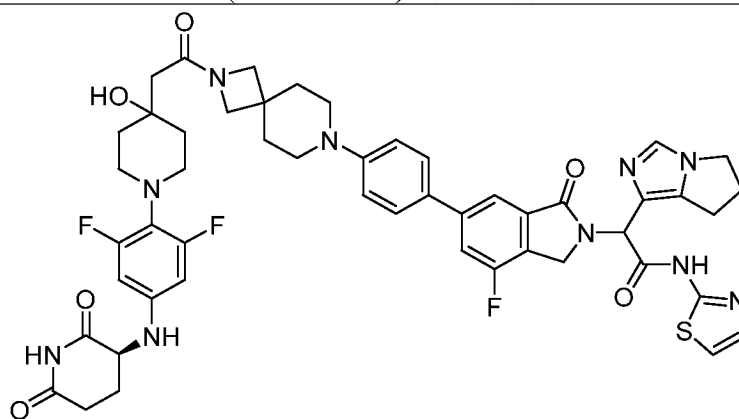
2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



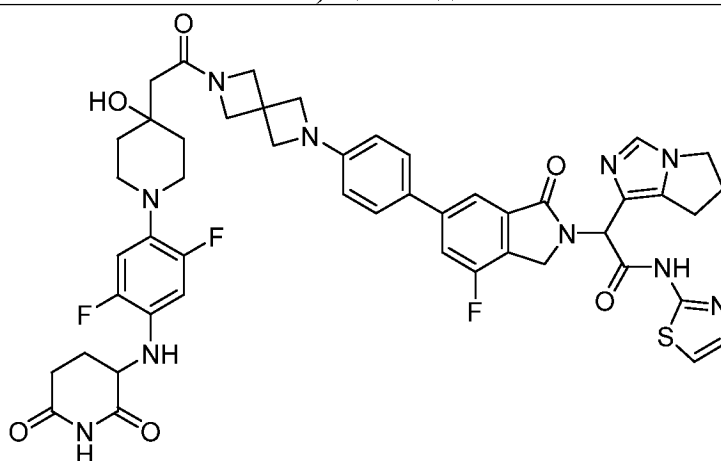
2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



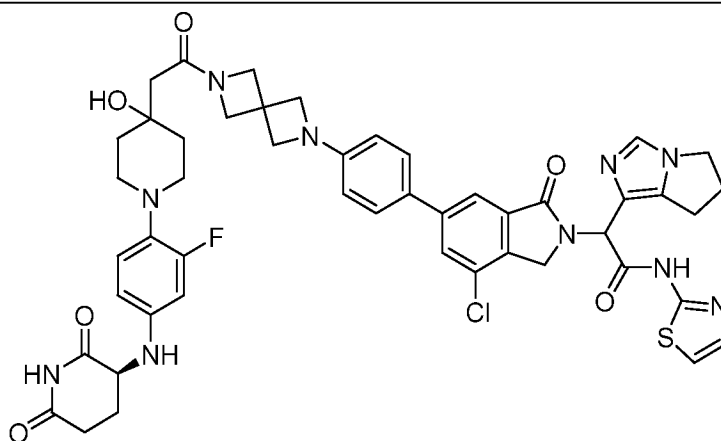
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



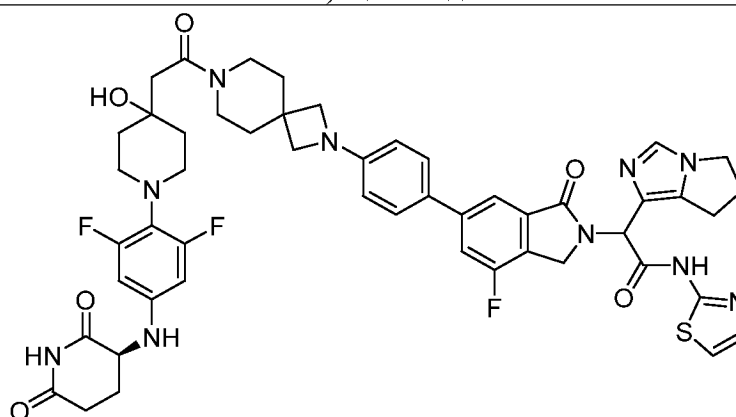
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



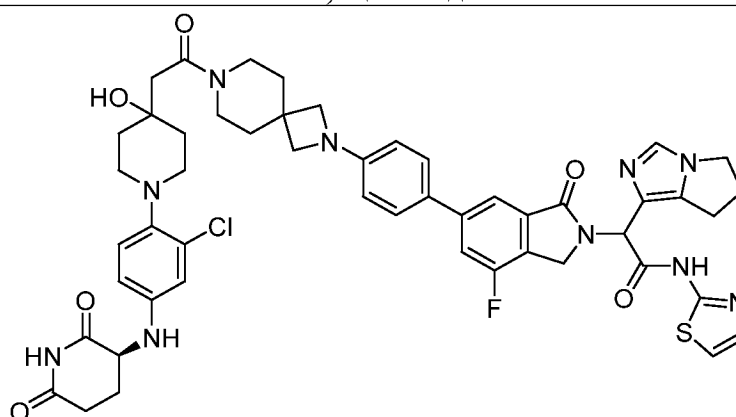
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



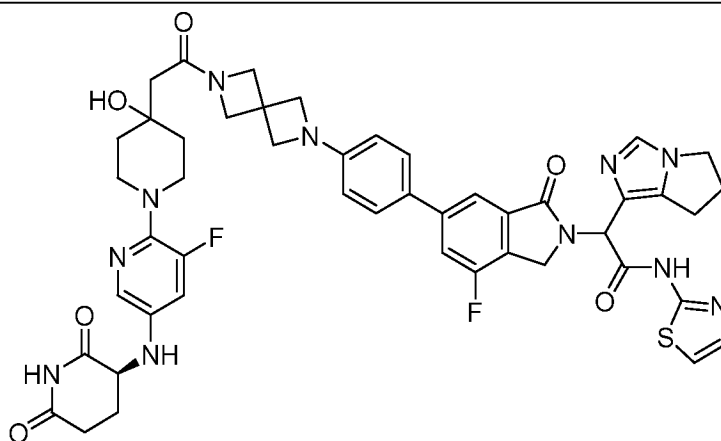
2-(4-хлор-6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



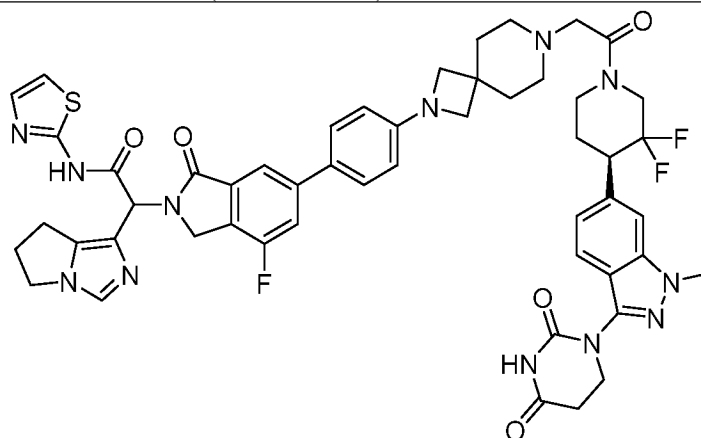
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



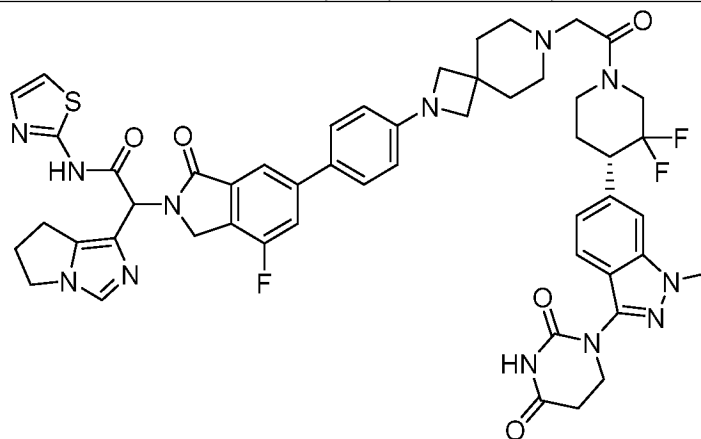
2-(6-(4-(7-(2-(1-(2-хлор-4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



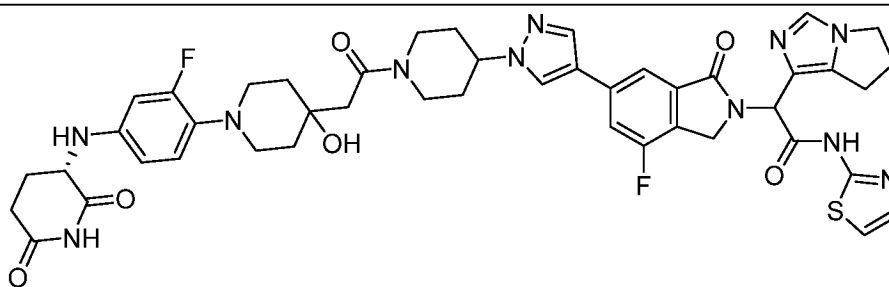
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



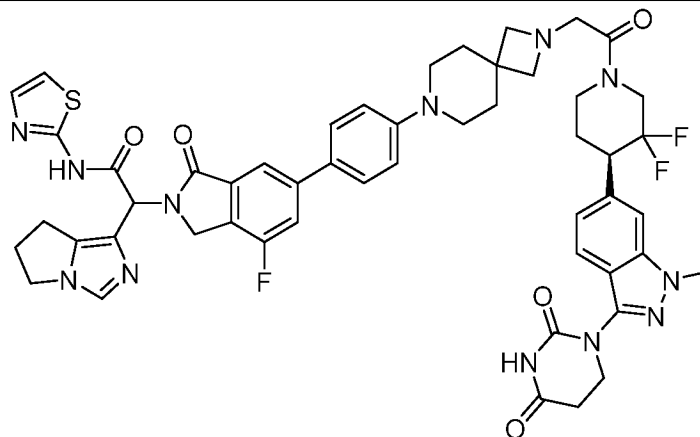
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



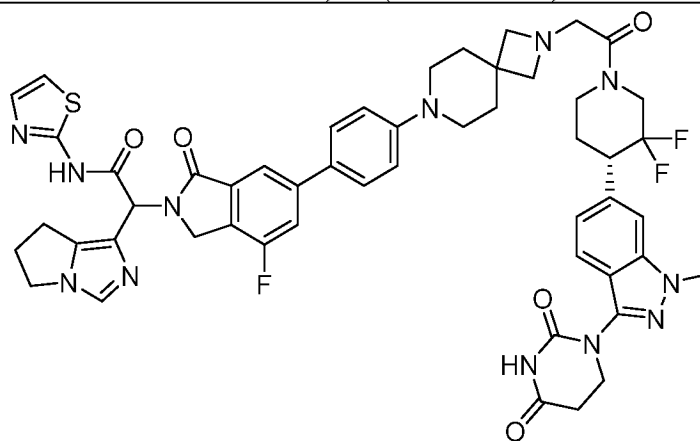
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



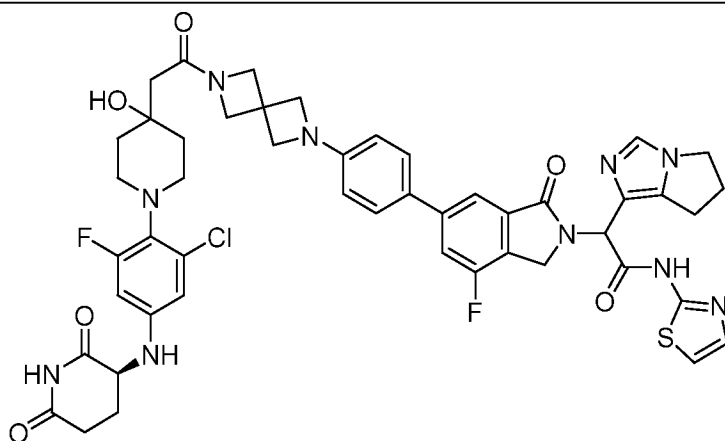
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



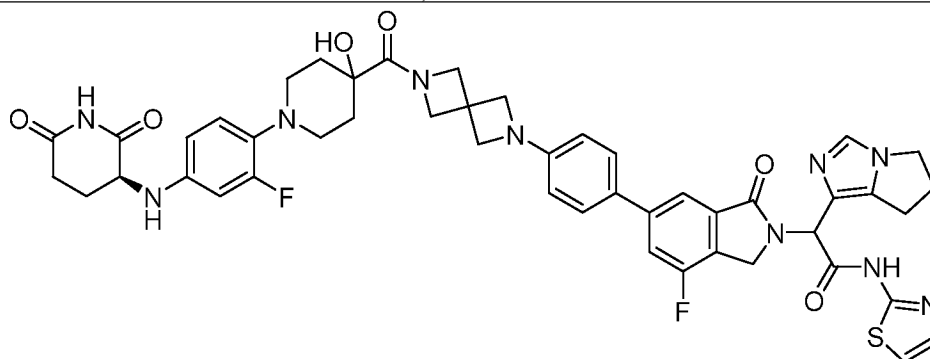
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



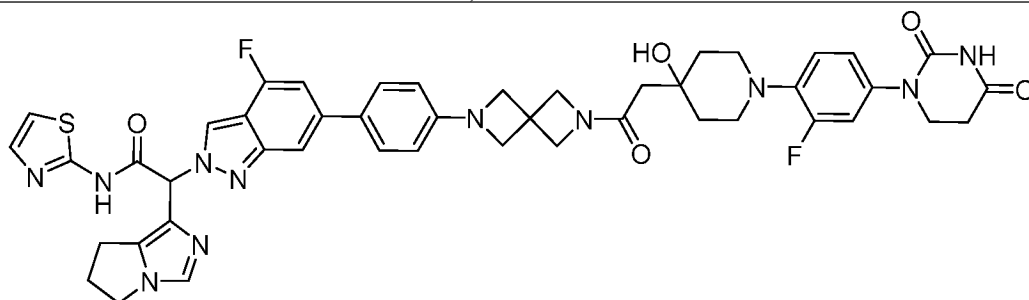
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



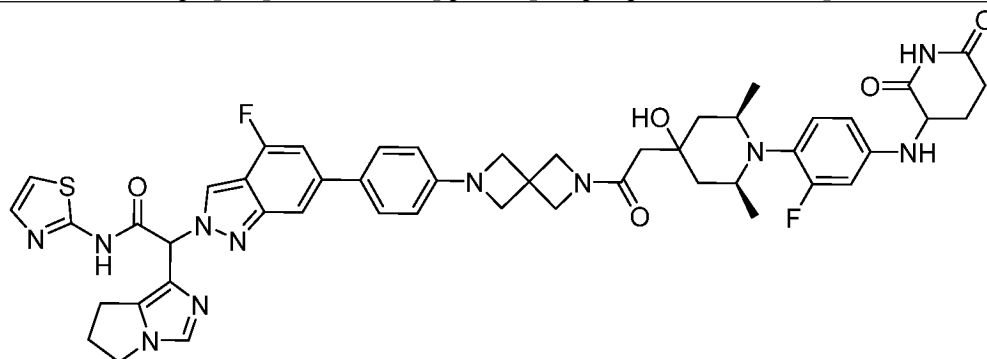
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-6-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



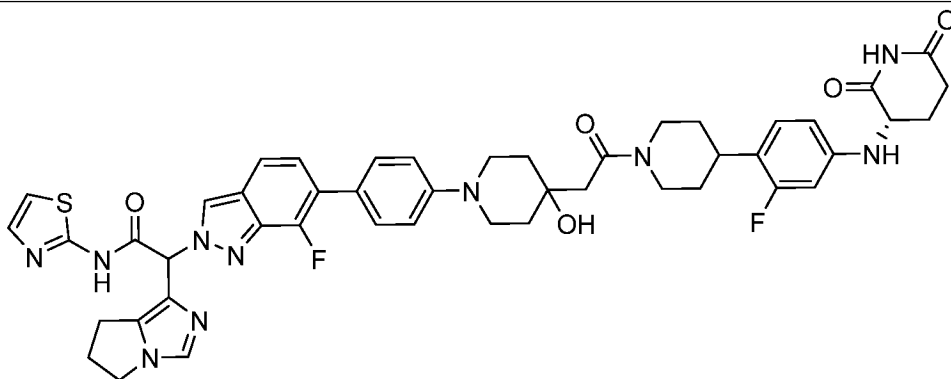
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



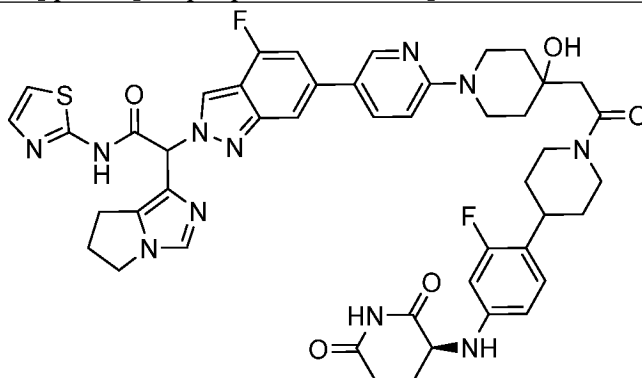
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



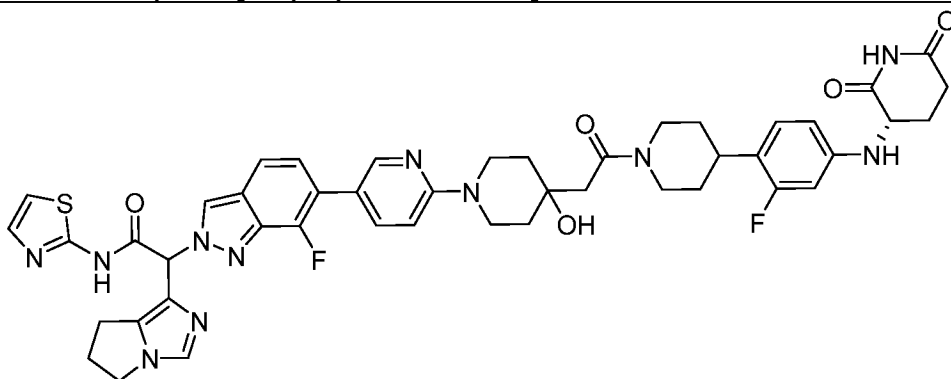
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



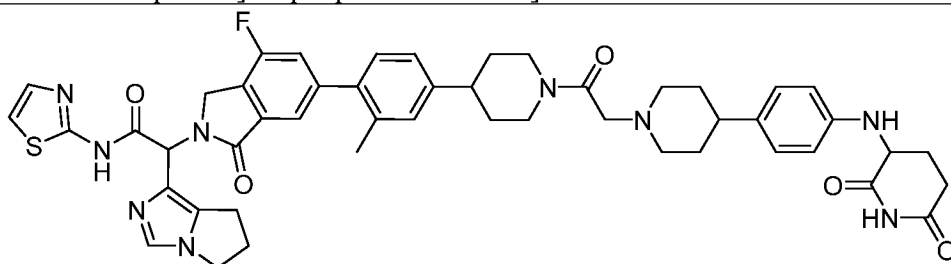
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]фенил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



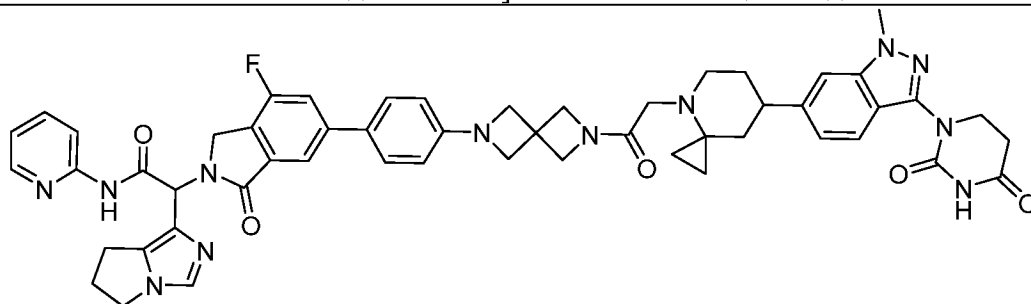
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



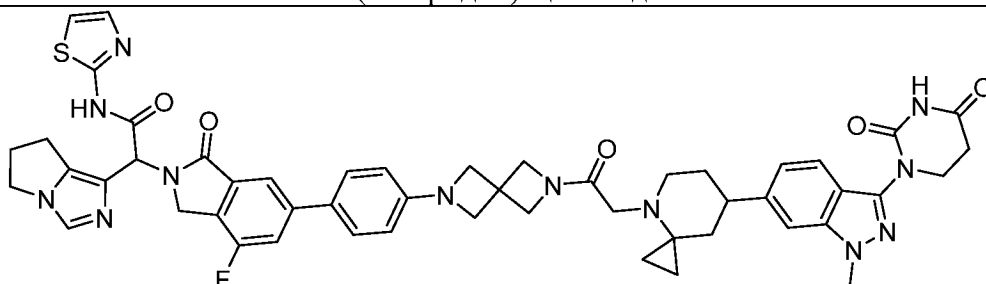
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



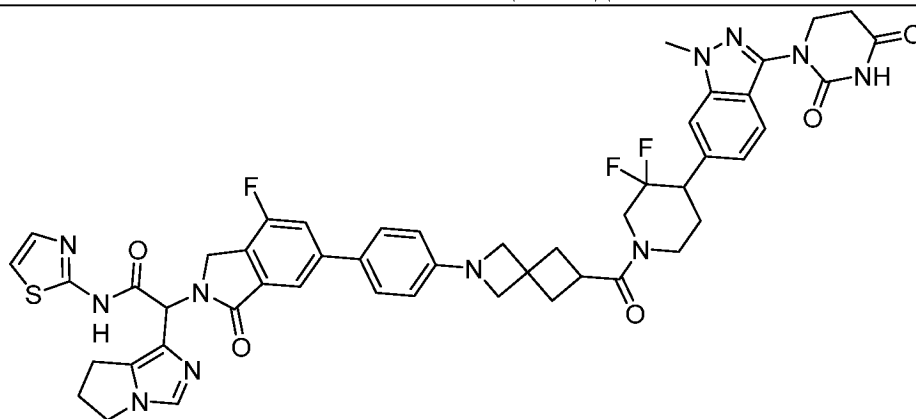
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



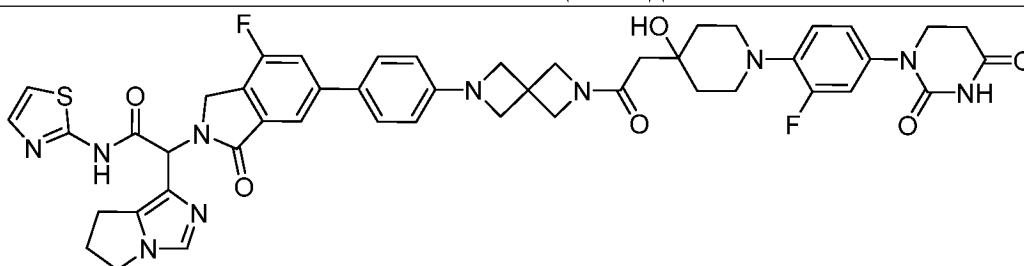
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

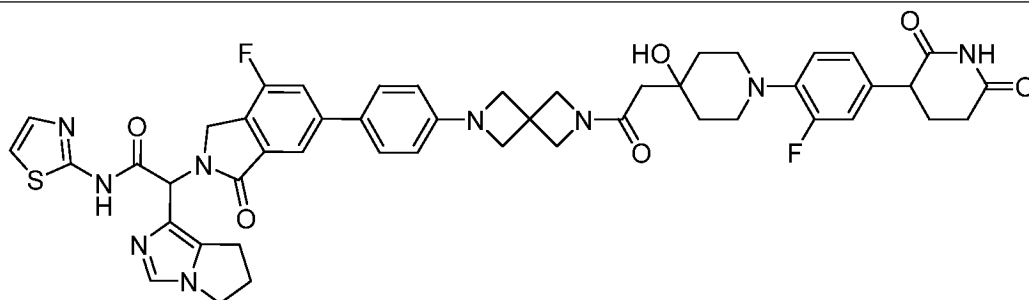


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

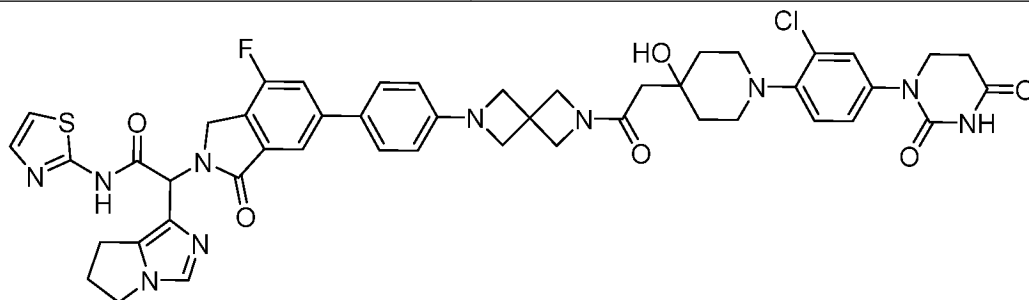


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-

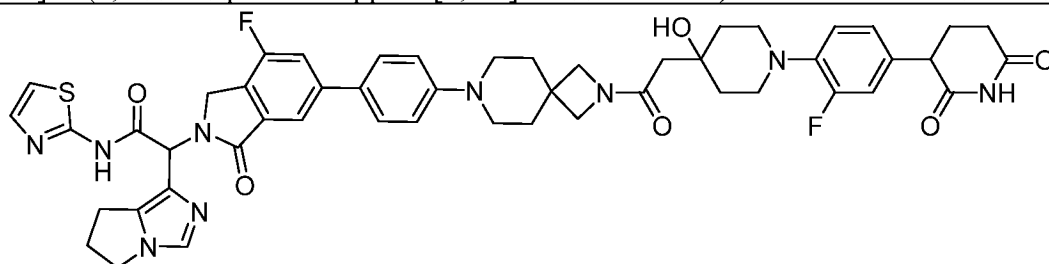
диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



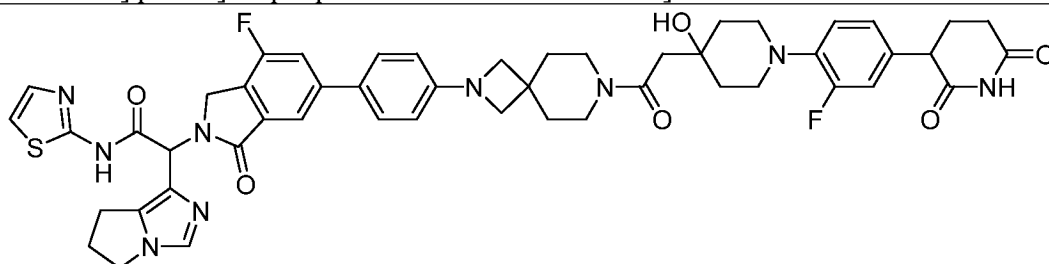
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



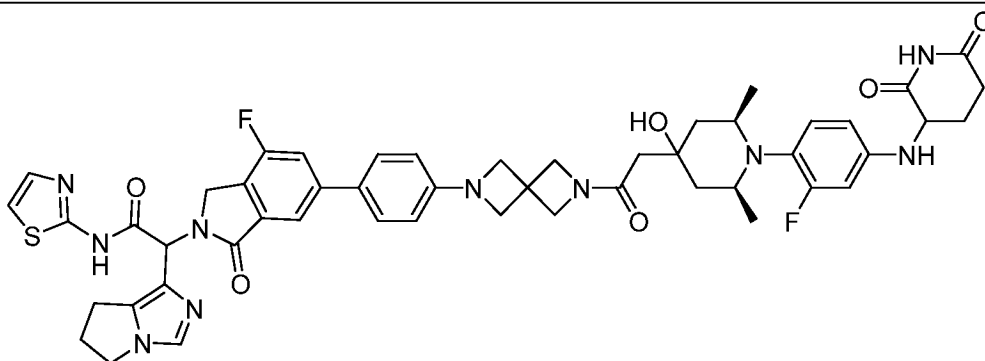
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



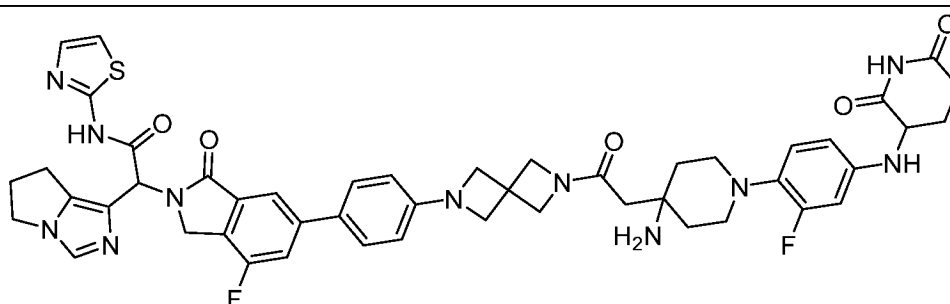
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



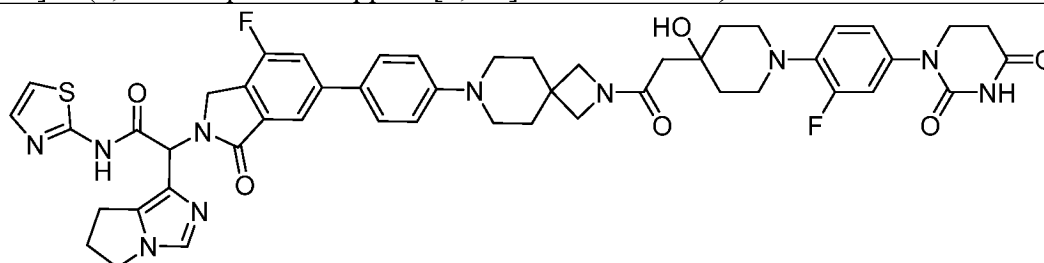
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



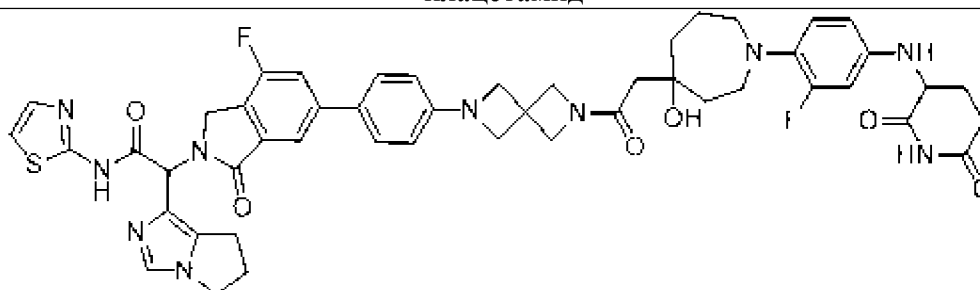
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-[2-[2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид

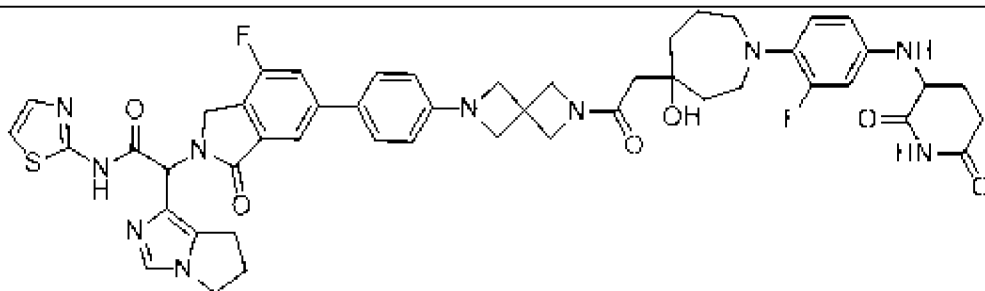


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



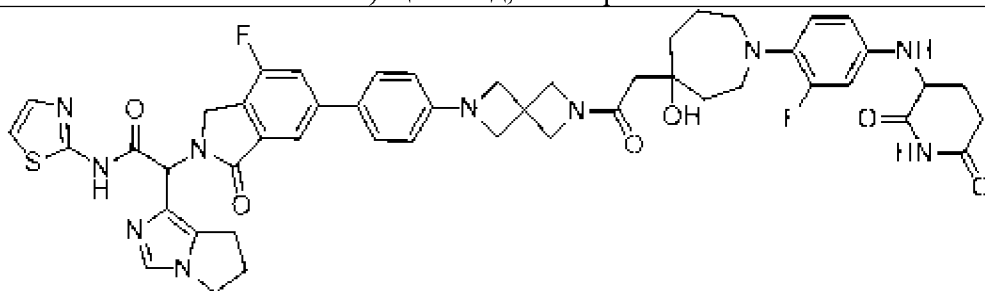
Изомер А1

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер А1



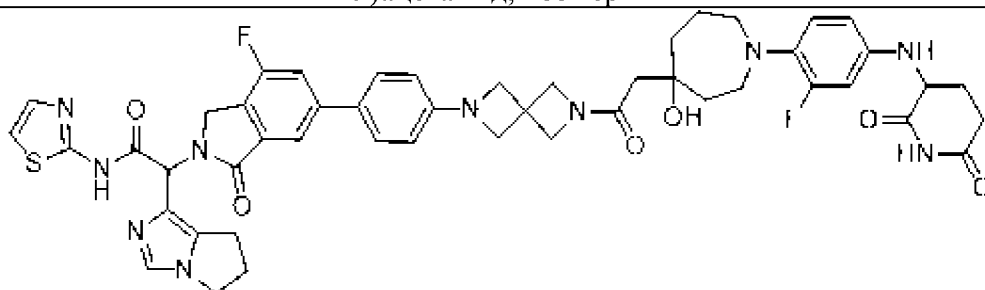
Измер А2

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер А2



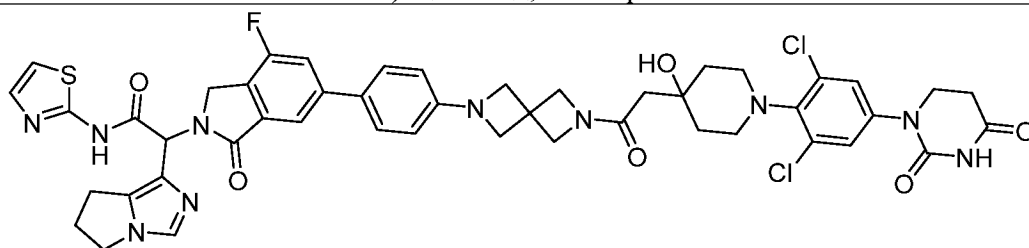
Измер В1

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер В1

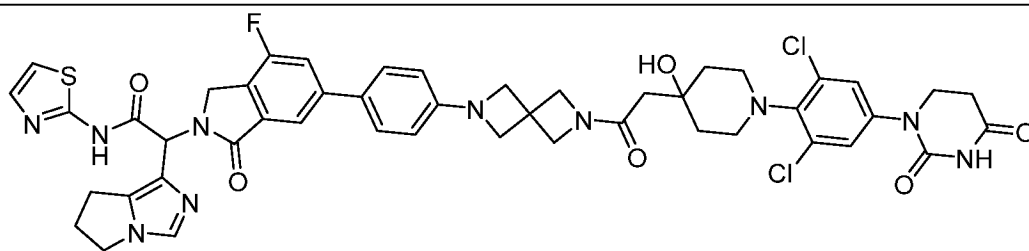


Измер В2

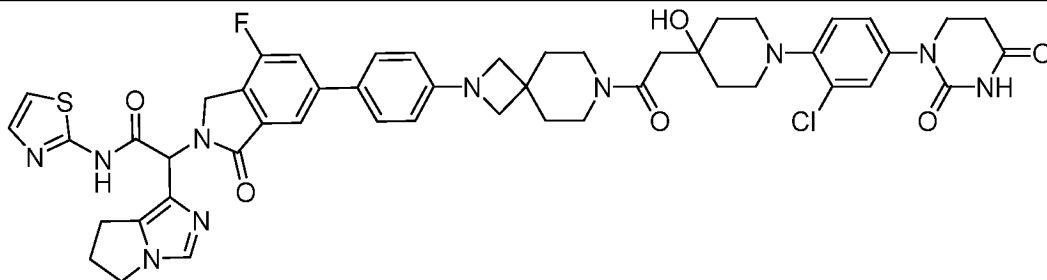
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер В2



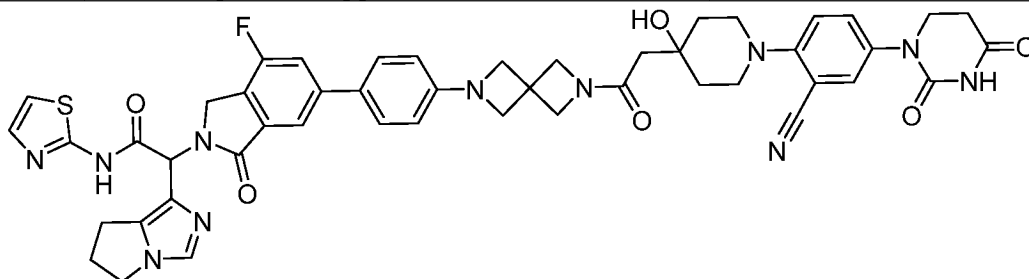
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



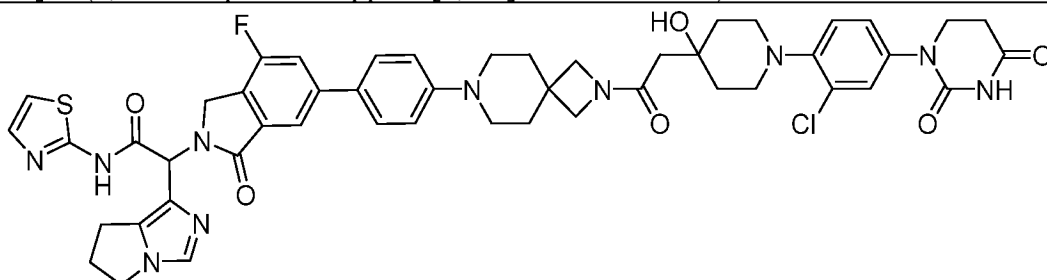
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



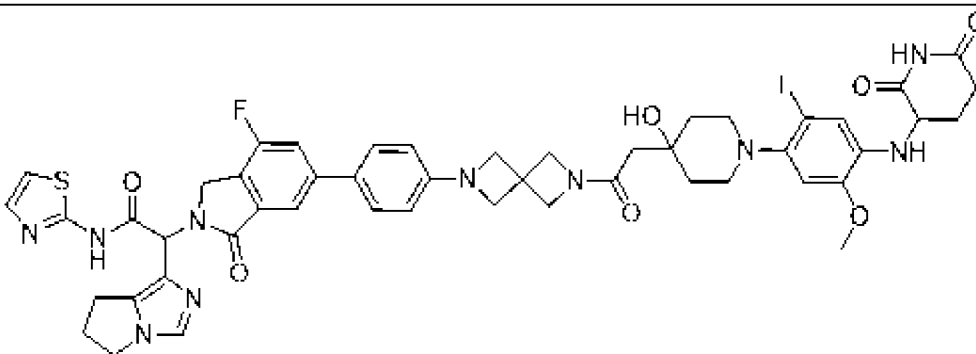
2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



Измер.1

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

или их фармацевтически приемлемая соль.

E99: согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-98 или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

E100: согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-98 или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении рака.

E101: согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение предложен способ лечения пациента с опосредованным EGFR нарушением, предусматривающий введение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтической композиции.

E102: способ согласно варианту осуществления 101 причем пациент является человеком.

E103: способ согласно варианту осуществления 101 или 102, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак, опухоль или аномальную клеточную пролиферацию.

E104: способ согласно варианту осуществления 103, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак или опухоль.

E105: способ согласно варианту осуществления 103, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой аномальную клеточную пролиферацию.

E106: способ согласно варианту осуществления 104, причем рак представляет собой рак легкого.

E107: способ согласно варианту осуществления 106, причем рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

E108: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-107, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с по меньшей мере одной мутацией.

E109: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-108, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией.

E110: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-109, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M.

E111: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-110, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией C797S.

E112: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-111, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L792H.

E113: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-112, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L718Q.

E114: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-108, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R.

E115: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-108, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R/C797S.

E116: способ согласно любому из вариантов осуществления 103-108, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R/C797S.

E117: способ согласно любому из вариантов осуществления 101-116, причем вводится дополнительный ингибитор EGFR.

E118: способ согласно варианту осуществления 117, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

E119: способ согласно варианту осуществления 118, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

E120: способ согласно варианту осуществления 118, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой росилетиниб.

E121: способ согласно варианту осуществления 118, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой авитиниб.

E122: способ согласно варианту осуществления 118, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой лазертиниб.

E123: способ согласно варианту осуществления 118, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой назартиниб.

E124: способ согласно варианту осуществления 117, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой антитело к мутированной форме EGFR.

E125: способ согласно варианту осуществления 124, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

E126: способ согласно варианту осуществления 124, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой панитимаб.

E127: способ согласно варианту осуществления 124, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой нецитумаб.

E128: способ согласно любому из вариантов осуществления 101-127, причем также вводится ингибитор MET.

E129: способ согласно любому из вариантов осуществления 101-128, причем пациент принимает дополнительное химиотерапевтическое средство.

E130: согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-98, или его фармацевтически приемлемая соль в изготовлении лекарственного средства для лечения опосредованного EGFR нарушения у пациента.

E131: применение согласно варианту осуществления 130, причем пациент является человеком.

E132: применение согласно варианту осуществления 130 или 131, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак, опухоль или аномальную клеточную пролиферацию.

E133: применение согласно варианту осуществления 132, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак или опухоль.

E134: применение согласно варианту осуществления 132, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой аномальную клеточную пролиферацию.

E135: применение согласно варианту осуществления 132, причем рак представляет собой рак легкого.

E136: применение согласно варианту осуществления 135, причем рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

E137: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-136, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с по меньшей мере одной мутацией.

E138: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-137, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией.

E139: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-138, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M.

E140: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-139, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией C797S.

E141: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-140, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L792H.

E142: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-141, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L718Q.

E143: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-136, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R.

E144: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-136, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R/C797S.

E145: применение согласно любому из вариантов осуществления 132-136, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R/C797S.

E146: применение согласно любому из вариантов осуществления 130-145, причем вводится дополнительный ингибитор EGFR.

E147: применение согласно варианту осуществления 146, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

E148: применение согласно варианту осуществления 147, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

E149: применение согласно варианту осуществления 147, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой росилетиниб.

E150: применение согласно варианту осуществления 147, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой авитиниб.

E151: применение согласно варианту осуществления 147, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой лазертиниб.

E152: применение согласно варианту осуществления 147, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой назартиниб.

E153: применение согласно варианту осуществления 146, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой антитело к мутированной форме EGFR.

E154: применение согласно варианту осуществления 153, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

E155: применение согласно варианту осуществления 153, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой панитимаб.

E156: применение согласно варианту осуществления 153, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой нецитумаб.

E157: применение согласно любому из вариантов осуществления 130-156, причем также вводится ингибитор MET.

E158: применение согласно любому из вариантов осуществления 130-157, причем пациент принимает дополнительное химиотерапевтическое средство.

E159: согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-98, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в лечении опосредованного EGFR нарушения у пациента.

E160: соединение согласно варианту осуществления 159, причем пациент является человеком.

E161: соединение согласно варианту осуществления 159 или 160, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак, опухоль или аномальную клеточную пролиферацию.

E162: соединение согласно варианту осуществления 161, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак или опухоль.

E163: соединение согласно варианту осуществления 161, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой аномальную клеточную пролиферацию.

E164: соединение согласно варианту осуществления 162, причем рак представляет собой рак легкого.

E165: соединение согласно варианту осуществления 164, причем рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

E166: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-165, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с по меньшей мере одной мутацией.

E167: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-166, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией.

E168: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-167, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M.

E169: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-168, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией C797S.

E170: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-169, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L792H.

E171: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-170, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L718Q.

E172: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-166, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R.

E173: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-166, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R/C797S.

E174: соединение согласно любому из вариантов осуществления 161-166, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R/C797S.

E175: соединение согласно любому из вариантов осуществления 159-174, причем вводится дополнительный ингибитор EGFR.

E176: соединение согласно варианту осуществления 175, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

E177: соединение согласно варианту осуществления 175, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

E178: соединение согласно варианту осуществления 175, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой росилетиниб.

E179: соединение согласно варианту осуществления 175, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой авитиниб.

E180: соединение согласно варианту осуществления 175, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой лазертиниб.

E181: соединение согласно варианту осуществления 175, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой назартиниб.

E182: соединение согласно варианту осуществления 174, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой антитело к мутированной форме EGFR.

E183: соединение согласно варианту осуществления 182, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

E184: соединение согласно варианту осуществления 182, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой панитимаб.

E185: соединение согласно варианту осуществления 182, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой нецитумаб.

E186: соединение согласно любому из вариантов осуществления 159-185, причем также вводится ингибитор MET.

E187: соединение согласно любому из вариантов осуществления 159-186, причем пациент принимает дополнительное химиотерапевтическое средство.

E188: согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-98, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с активирующими мутациями EGFR при определении посредством анализа мутаций EGFR cobas® v2, когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтической композиции.

E189: согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из

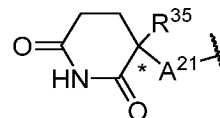
вариантов осуществления 1-98 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения

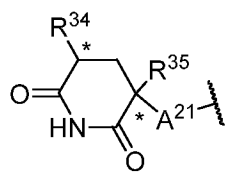
Варианты осуществления хиральности

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать множество стереоцентров (например, хиральных атомов углерода), в том числе, например, один или

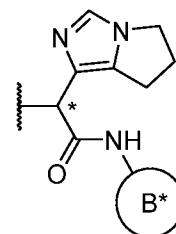
более стереоцентров в связывающем лиганду E3 фрагменте (например,



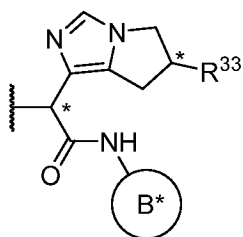
или



), один или более стереоцентров в линкере и/или по меньшей мере один



стереоцентр во фрагменте связывающего E3 лиганда молекулы (например,



или

). Согласно определенным вариантам осуществления настоящего

изобретения предложено вызывающее деградацию EGFR соединение безотносительно стереохимии. Согласно другим вариантам осуществления вызывающее деградацию EGFR соединение может содержать один или более хиральных атомов углерода, которые присутствуют в энантимерно обогащенной форме (имеющей чистоту, составляющую более чем приблизительно 50%, 60%, 70%, 80% или 90%) или даже в практически чистой форме (имеющей чистоту, составляющую более чем приблизительно 95%, 98% или 99%) в отношении R- и S-стереоизомеров. Согласно определенным аспектам вызывающее деградацию EGFR соединение содержит два энантимерно обогащенных и/или практически чистых стереоцентров. В данном отношении, согласно одному подаспекту два энантимерно обогащенных и/или практически чистых стереоцентров расположены в связывающем лиганду фрагменте соединения и линкера; или, в качестве альтернативы, присутствуют два стереоцентра в линкере. Согласно другому подаспекту присутствуют три энантимерно обогащенных и/или практически чистых стереоцентра, из которых один

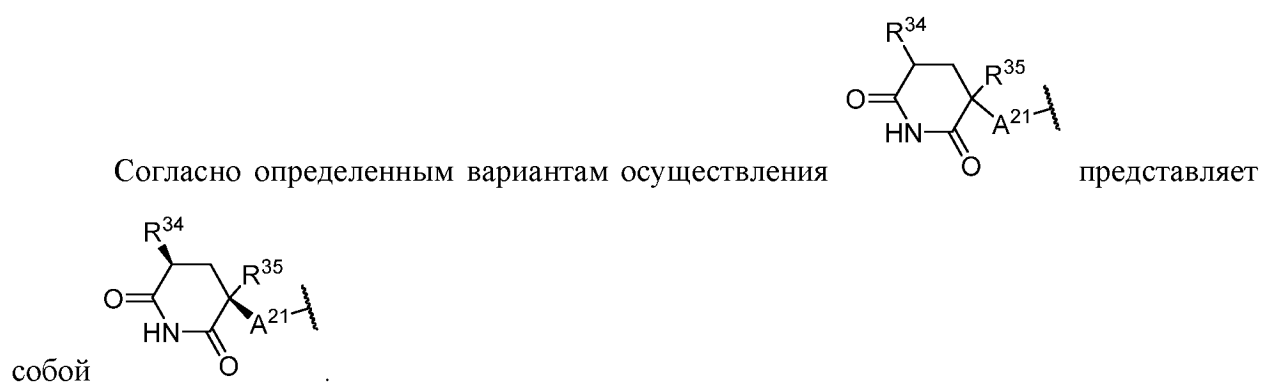
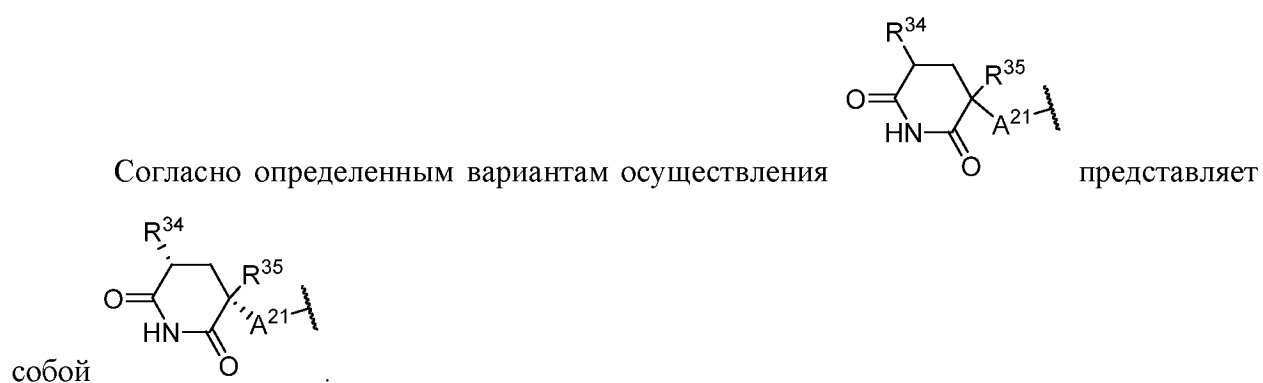
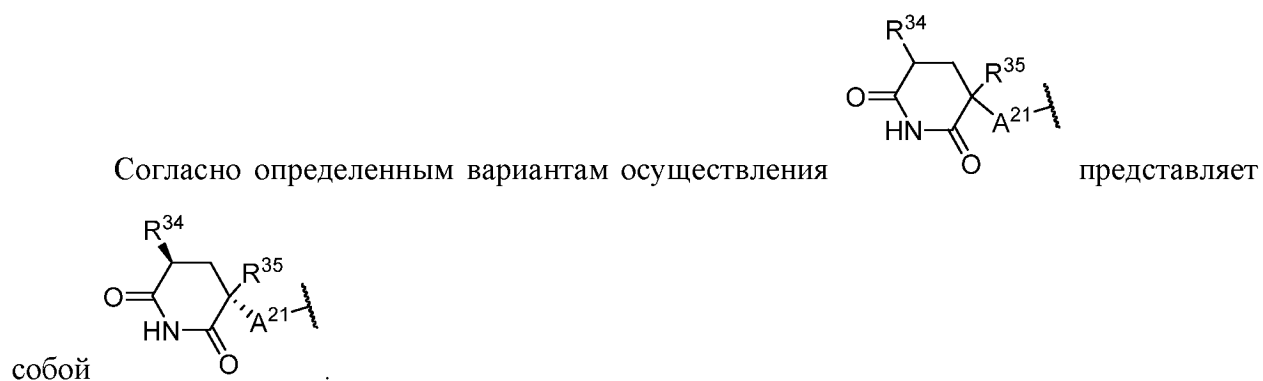
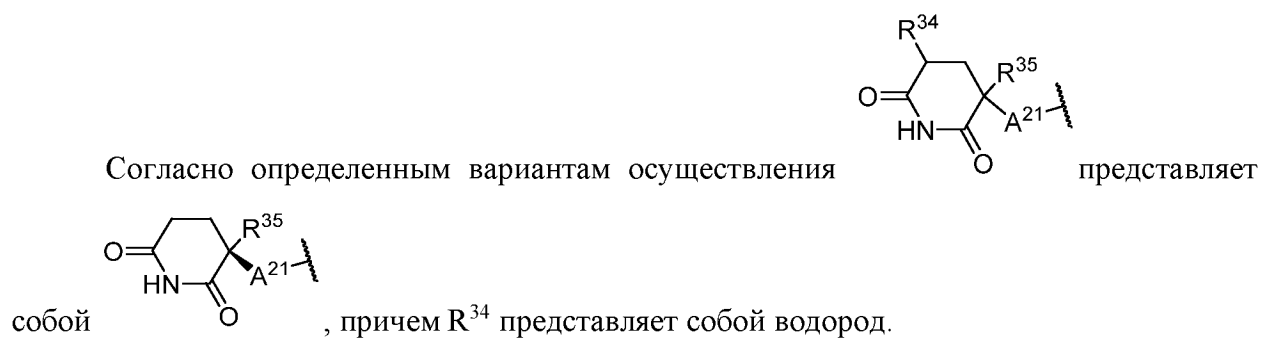
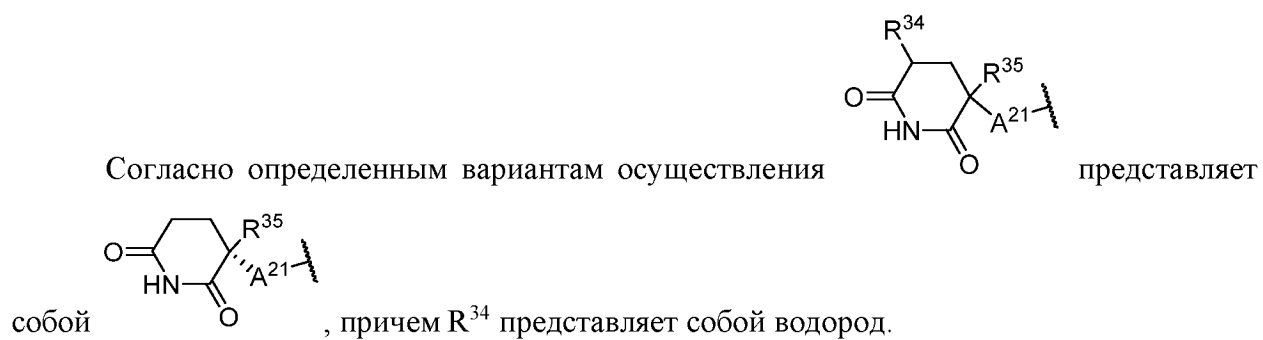
расположен в связывающем лигазу фрагменте соединения, и два расположены в линкере. В данном отношении, согласно следующему подаспект присутствуют три энантимерно обогащенных и/или практически чистых стереоцентра, из которых два расположены в связывающем лигазу фрагменте соединения, и один расположен в линкере. Согласно другому аспекту в любом из указанных вариантов осуществления, аспектов или подаспектов, в качестве дополнения, фрагмент связывающего E3 лиганда присутствует в энантимерно обогащенной форме или в практически чистой форме.

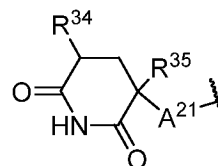
Было обнаружено, что согласно некоторым вариантам осуществления хиральный атом углерода во фрагменте связывающего E3 лиганда вблизи амида может легко рацемизироваться с образованием стереоизомеров в условиях применения, и, таким образом, согласно определенным вариантам осуществления он не принимается во внимание для целей определения стереохимии.

Согласно определенным вариантам осуществления один стереоцентр присутствует в R-конфигурации, и любые другие присутствующие стереоцентры являются энантимерно обогащенными или практически чистыми. Согласно определенным вариантам осуществления один стереоцентр присутствует в S-конфигурации, и любые другие присутствующие стереоцентры являются энантимерно обогащенными или практически чистыми.

Согласно определенным вариантам осуществления один стереоцентр присутствует в R-конфигурации, и любые другие присутствующие стереоцентры являются не относящимися к стереохимии, энантимерно обогащенными или практически чистыми. Согласно определенным вариантам осуществления один стереоцентр присутствует в S-конфигурации, и любые другие присутствующие стереоцентры являются не относящимися к стереохимии, энантимерно обогащенными или практически чистыми.

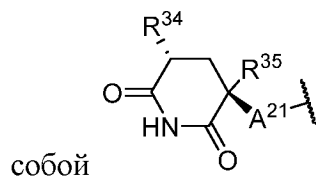
Согласно определенным вариантам осуществления присутствует один стереоцентр в связывающем лигазу E3 фрагменте (безотносительно стереоцентра во фрагменте связывающего E3 лиганда), и он является энантимерно обогащенным или практически чистым в R-конфигурации, как указано ниже. Согласно другому варианту осуществления присутствует один стереоцентр в связывающем лигазу E3 фрагменте (безотносительно стереоцентра во фрагменте связывающего E3 лиганда), и он является энантимерно обогащенным или практически чистым в S-конфигурации, как указано ниже.





Согласно определенным вариантам осуществления

представляет



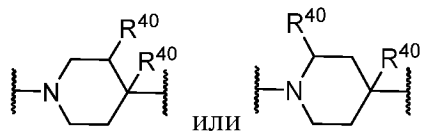
собой

Согласно определенным вариантам осуществления присутствует один стереоцентр в линкерной части, и он представляет собой смесь R- и S-конфигураций. Согласно другому варианту осуществления присутствует один стереоцентр в линкерной части, и он представляет собой энантимерно обогащенную или практически чистую R-конфигурацию. Согласно другому варианту осуществления присутствует один стереоцентр в линкерной части, и он представляет собой энантимерно обогащенную или практически чистую S-конфигурацию.

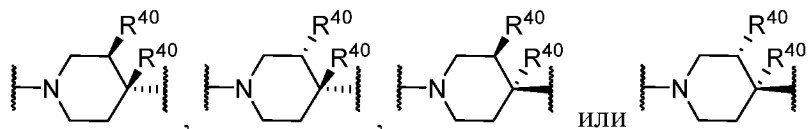
Согласно определенным вариантам осуществления линкер содержит один или более фрагментов с хиральным центром. Неограничительные примеры представляют собой гетероцикл с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром, например, пиперидин с заместителем в мета- или орто-положении по отношению к азоту или связью в мета- или орто-конфигурации; пиперазин с заместителем или связью в мета- или орто-конфигурации; пирролидинон с заместителем или без заместителя; и пирролидин с заместителем или без заместителя.

Дополнительные неограничительные примеры линкерных фрагментов, содержащих по меньшей мере один хиральный центр, представляют собой алкил с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром; алкен с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром; алкин с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром; галогеналкил с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром; алкокси с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром; алифатическая группа с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром; гетероалифатическая группа с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром; и циклоалкил с энантимерно обогащенным или практически чистым стереоцентром

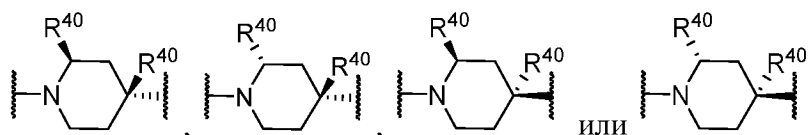
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



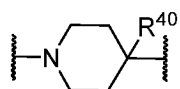
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



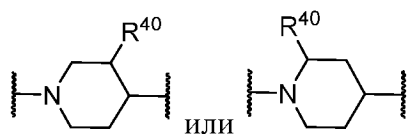
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



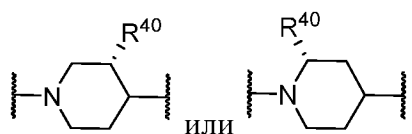
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



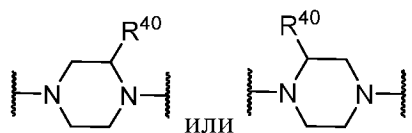
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



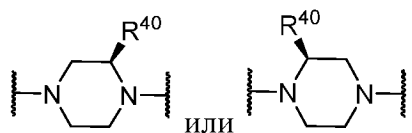
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



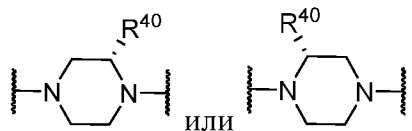
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



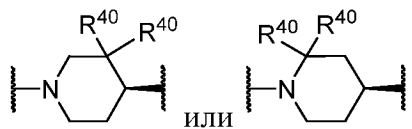
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



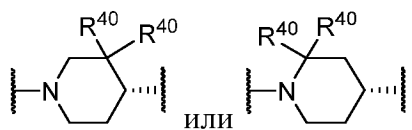
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



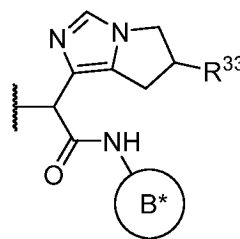
Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой

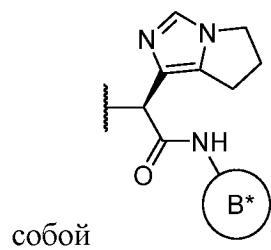


Согласно определенным вариантам осуществления в части лиганда EGFR присутствует по меньшей мере один стереоцентр, который представляет собой смесь R и S. Согласно другому варианту осуществления в части лиганда EGFR присутствует по меньшей мере один стереоцентр, и он является энантимерно обогащенным или практически чистым в R-конфигурации. Согласно другому варианту осуществления в части лиганда EGFR присутствует по меньшей мере один стереоцентр, и он является энантимерно обогащенным или практически чистым в S-конфигурации.



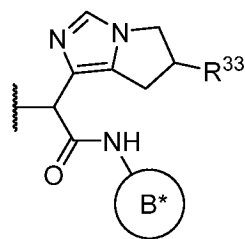
Согласно определенным вариантам осуществления

представляет



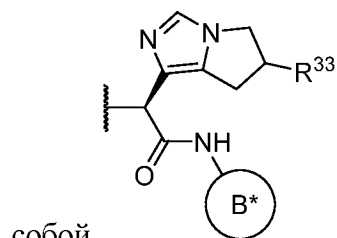
собой

, причем R33 представляет собой водород.



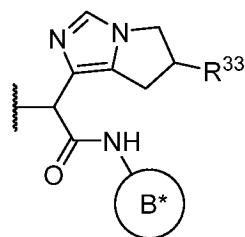
Согласно определенным вариантам осуществления

представляет



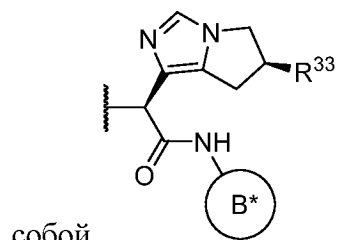
собой

, причем R^{33} представляет собой водород.

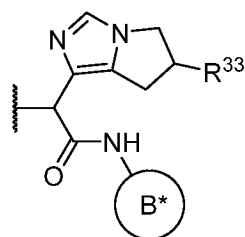


Согласно определенным вариантам осуществления

представляет

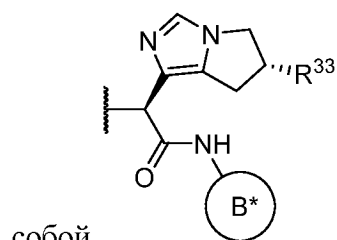


собой

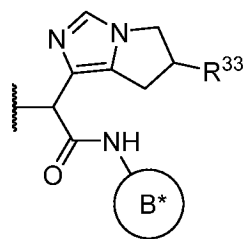


Согласно определенным вариантам осуществления

представляет

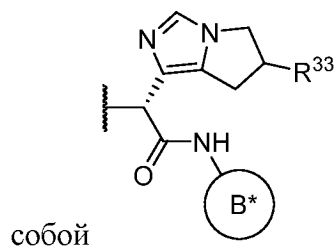


собой

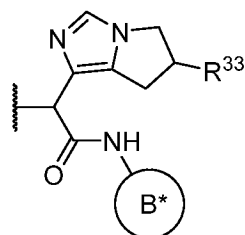


Согласно определенным вариантам осуществления

представляет

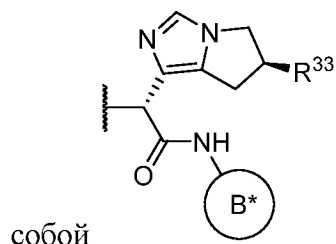


собой

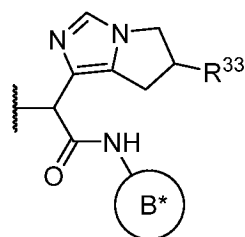


Согласно определенным вариантам осуществления

представляет

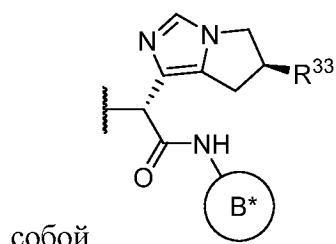


собой

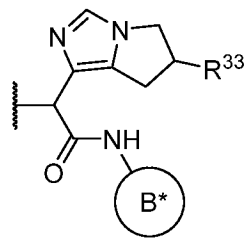


Согласно определенным вариантам осуществления

представляет

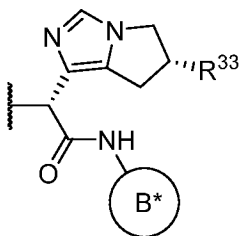


собой



Согласно определенным вариантам осуществления

представляет



собой

Варианты осуществления алкила

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₉-алкил, C₁-C₈-алкил, C₁-C₇-алкил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₅-алкил, C₁-C₄-алкил, C₁-C₃-алкил или C₁-C₂-алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит один атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит два атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит три атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит четыре атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит шесть атомов углерода.

Неограничительные примеры «алкила» представляют собой: метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» включают: изопропил, изобутил, изопентил и изогексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: втор-бутил, втор-пентил и втор-гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: трет-бутил, трет-пентил и трет-гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: неопентил, 3-пентил и активный пентил.

Согласно альтернативному варианту осуществления «алкил» необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R³¹.

Варианты осуществления циклоалкила

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» представляет собой C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₃-C₅-циклоалкил, C₃-C₄-циклоалкил, C₄-C₈-циклоалкил, C₅-C₈-циклоалкил или C₆-C₈-циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит три атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит четыре атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит шесть атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит семь атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит восемь атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит девять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит десять атомов углерода.

Неограничительные примеры «циклоалкила» представляют собой: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклодецил.

Согласно альтернативному варианту осуществления «циклоалкил» необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R³¹.

Варианты осуществления галогеналкила

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» представляет собой C₁-C₁₀-галогеналкил, C₁-C₉-галогеналкил, C₁-C₈-галогеналкил, C₁-C₇-галогеналкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₅-галогеналкил, C₁-C₄-галогеналкил, C₁-C₃-галогеналкил и C₁-C₂-галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и один атом галогена.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и два атома галогена.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и три атома галогена.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит два атома углерода.

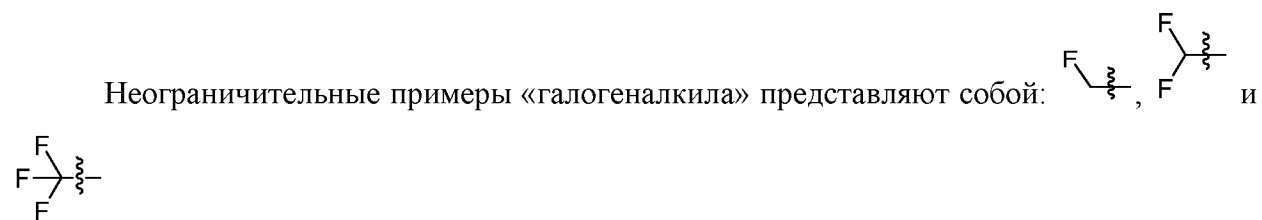
Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит три атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит четыре атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит шесть атомов углерода.

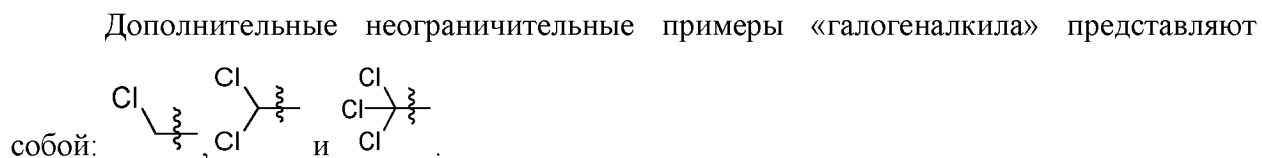
Неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



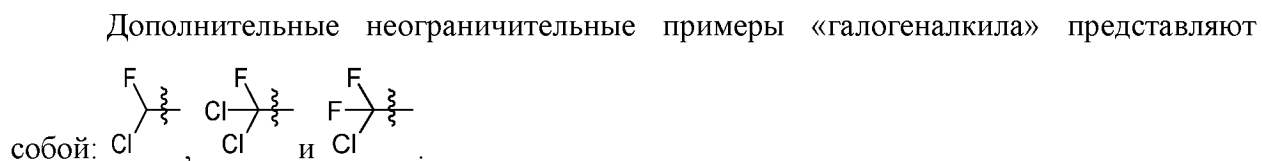
Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:



Варианты осуществления гетероцикла

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом азота и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом азота, один атом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее два атома азота и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом серы и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой азеридин, оксиран, тиран, азетидин, 1,3-диазетидин, оксетан и тиетан.

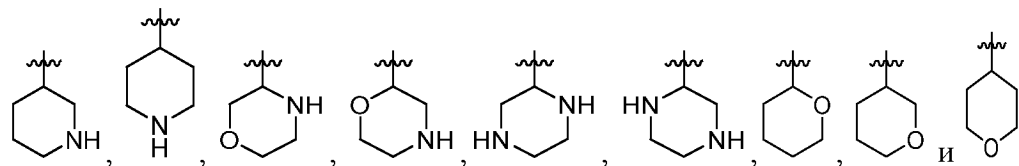
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой пирролидон, 3-пирролин, 2-пирролин, пиразолидин и имидазолидин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой тетрагидрофуран, 1,3-диоксолан, тетрагидротиофен, 1,2-оксатиолан и 1,3-оксатиолан.

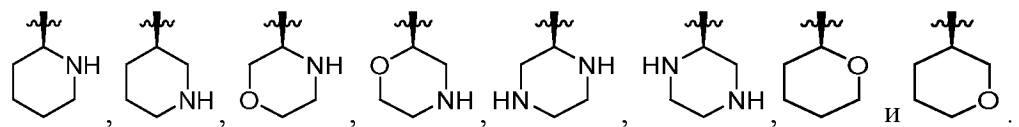
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой пиперидин, пиперазин, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, тиан, 1,3-дитиан, 1,4-дитиан, морфолин и тиоморфолин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой индолин, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин и дигидробензофуран, причем точка присоединения для каждой группы находится на гетероциклическом кольце.

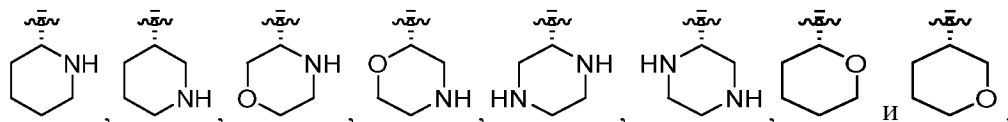
Неограничительные примеры «гетероцикла» также представляют собой: ,



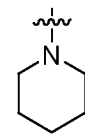
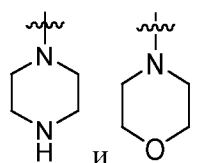
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



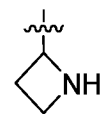
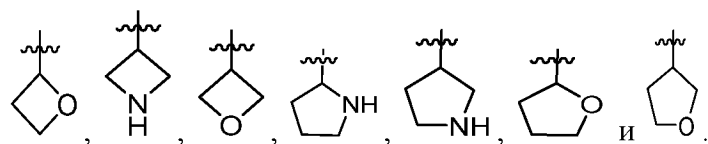
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



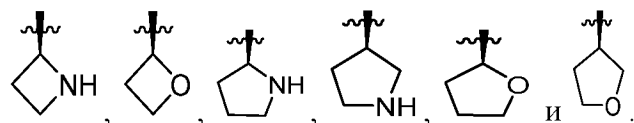
Неограничительные примеры «гетероцикла» также представляют собой:



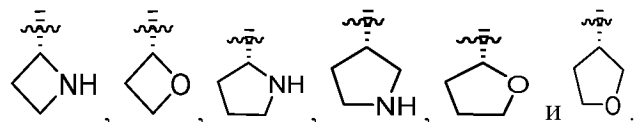
Неограничительные примеры «гетероцикла» также представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



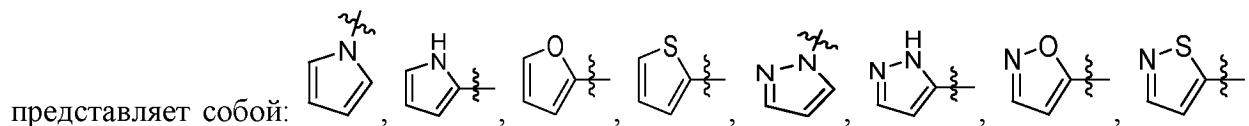
Согласно альтернативному варианту осуществления «гетероцикл» необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R31.

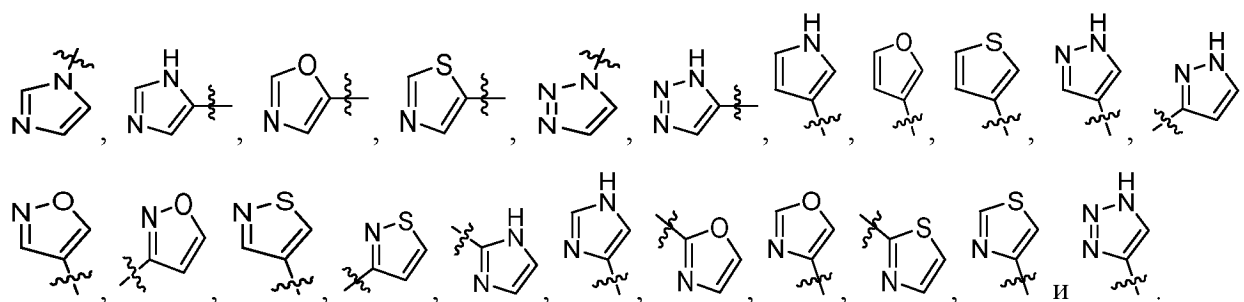
Варианты осуществления гетероарила

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 5-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома азота.

Неограничительные примеры 5-членных «гетероарильных» групп представляют собой пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, триазол, тетразол, изоксазол, оксазол, оксадиазол, оксатриазол, изотиазол, тиазол, тиадиазол и тиатриазол.

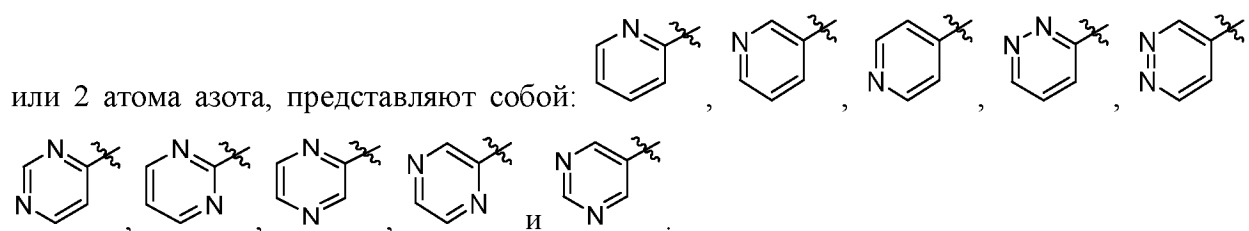
Дополнительные неограничительные примеры 5-членных «гетероарильных» групп





Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 6-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2 или 3 атома азота (т. е. пиридинил, пиридазинил, тиазинил, пиримидинил и пиазинил).

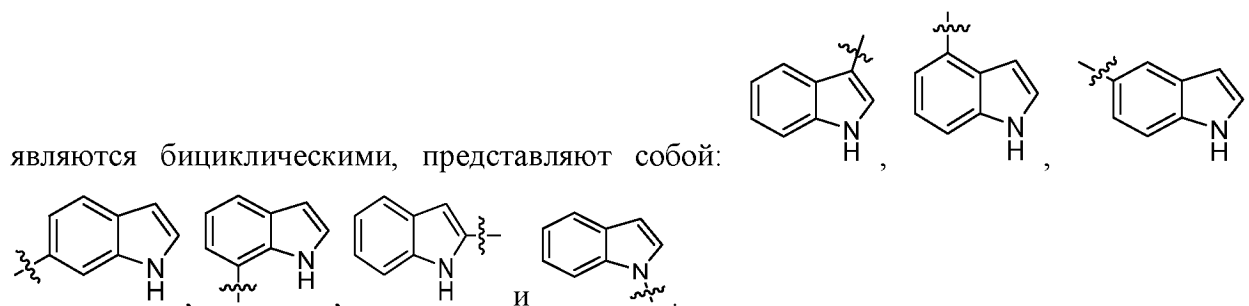
Неограничительные примеры 6-членных «гетероарильных» групп, содержащих 1



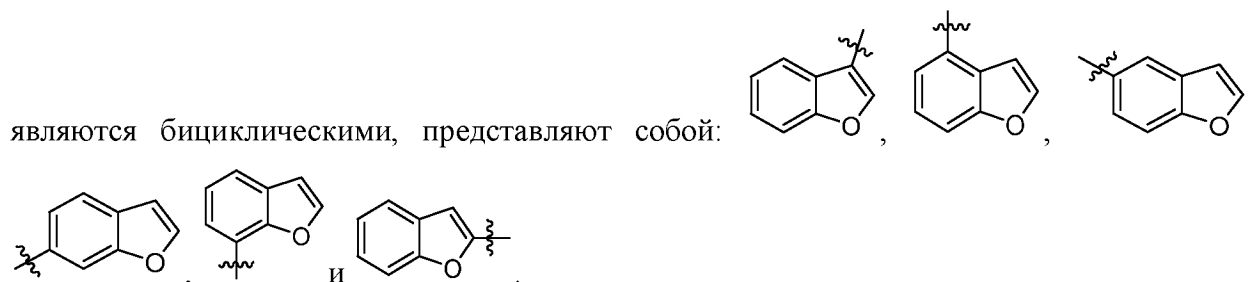
Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются бициклическими, представляют собой индол, бензофуран, изоиндол, индазол, бензимидазол, азаиндол, азаиндазол, пурин, изобензофуран, бензотиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, бензооксазол и бензотиазол.

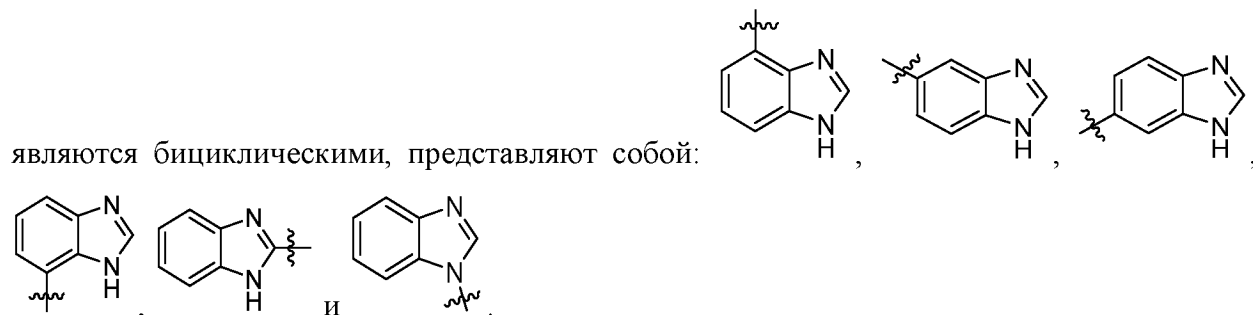
Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



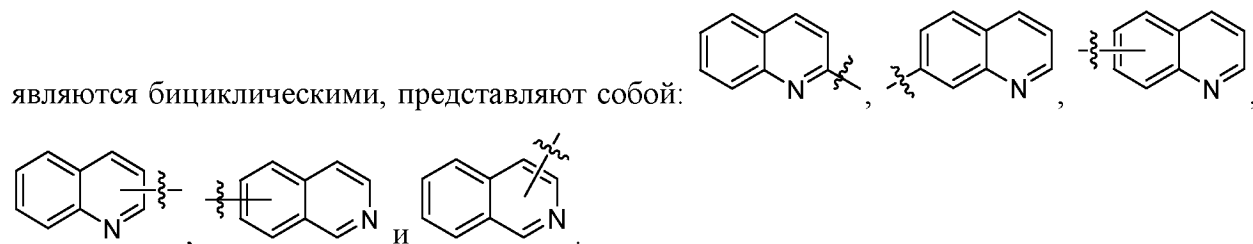
Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются бициклическими, представляют собой хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназолин, циннолин и нафтиридин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



Согласно альтернативному варианту осуществления «гетероарил» необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{31} .

Варианты осуществления арила

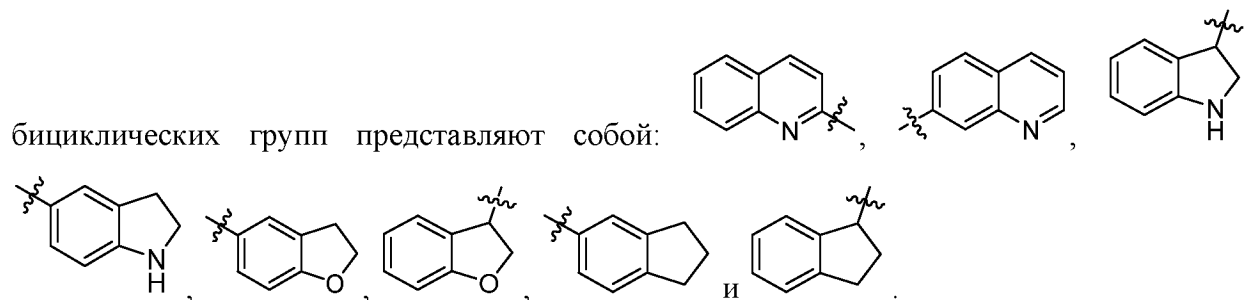
Согласно определенным вариантам осуществления арил представляет собой фенил.

Согласно определенным вариантам осуществления арил представляет собой нафтил.

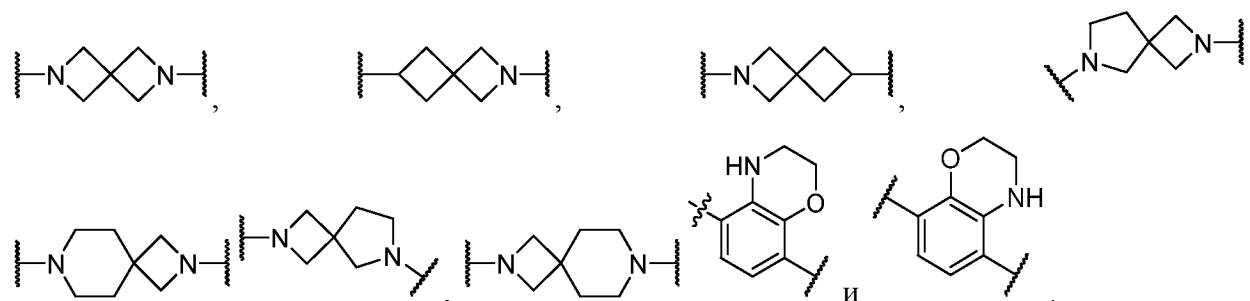
Согласно альтернативному варианту осуществления «арил» необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{31} .

Варианты осуществления бицикла

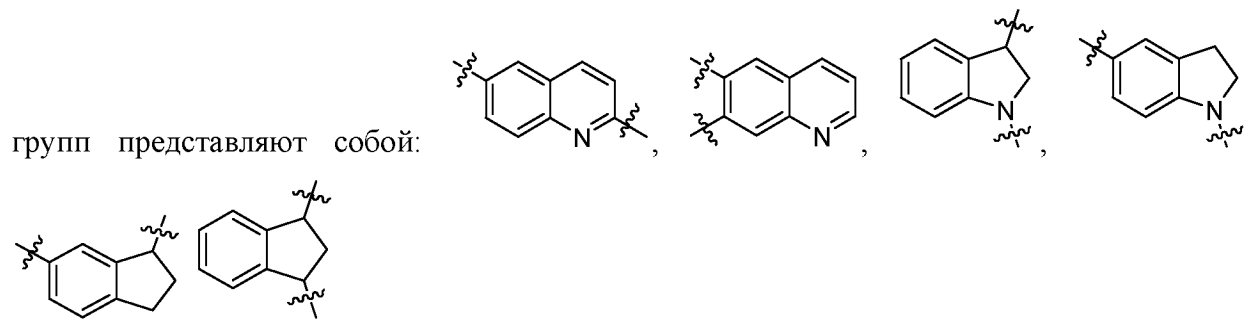
Термин «бицикл» означает кольцевую систему, причем два кольца содержат по меньшей мере один общий атом. Указанные кольца совместно могут образовывать спироциклическую или конденсированную систему, и причем каждое кольцо независимо выбрано из карбоцикла, гетероцикла, арила и гетероарила. Неограничительные примеры



Когда термин «бицикл» упоминается в контексте двухвалентного радикала, такого как линкер, точки присоединения могут находиться на отдельных кольцах или на одном и том же кольце. Согласно определенным вариантам осуществления обе точки присоединения находятся на одном и том же кольце. Согласно определенным вариантам осуществления две точки присоединения находятся на различных кольцах. Неограничительные примеры двухвалентных бициклических групп представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры двухвалентных бициклических



Согласно альтернативному варианту осуществления «бицикл» необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R31.

Варианты осуществления необязательных заместителей

Согласно определенным вариантам осуществления, в которых переменная группа необязательно является замещенной, она является незамещенной.

Согласно определенным вариантам осуществления, в которых переменная группа необязательно является замещенной, она является замещенной и содержит 1 заместитель.

Согласно определенным вариантам осуществления, в которых переменная группа необязательно является замещенной, она является замещенной и содержит 2 заместителя.

Согласно определенным вариантам осуществления, в которых переменная группа необязательно является замещенной, она является замещенной и содержит 3 заместителя.

Согласно определенным вариантам осуществления, в которых переменная группа необязательно является замещенной, она является замещенной и содержит 4 заместителя.

Согласно одному альтернативному варианту осуществления любая подходящая группа может присутствовать в «замещенном» или «необязательно замещенном» положении, если указанная группа, которая образует устойчивую молекулу, выполняет желательную задачу настоящего изобретения и представляет собой, но не ограничивается этим, например, галоген (который может независимо представлять собой F, Cl, Br или I); циано; гидроксил; нитро; азидо; алканоил (такой как C₂-C₆-алканоильная группа); карбоксамид; алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, алкокси, арилокси, такой как фенокси; тиоалкил, в том числе группы, содержащие одну или более простотиоэфирных соединительных групп; алкилсульфинил; алкилсульфонильные группы, в том числе группы, содержащие одну или более сульфонильных соединительных групп; аминоалкильные группы, в том числе группы, содержащие более чем один атом N; арил (например, фенил, бифенил, нафтил или аналогичная группа, причем каждое кольцо является замещенным или незамещенным); арилалкил, содержащий, например, от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и от 6 до приблизительно 14 или 18 кольцевых атомов углерода, причем бензил представляет собой примерную арилалкильную группу; арилалкокси, например, содержащий от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец, причем бензилокси представляет собой примерную арилалкоксигруппу; или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец, содержащих один или более атомов N, O или S, или гетероарил, содержащий от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец, содержащих один или более атомов N, O или S, например, кумаринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пиридил, пирозинил, пиримидинил, фуранил, пирролил, тиенил, тиазолил, тиазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, индолил, бензофуранил, бензотиазолил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил и пирролидинил. Такие группы могут быть замещенными и содержать дополнительный гидроксил, алкил, алкокси, галоген и амино.

Варианты осуществления алифатических и гетероалифатических групп

Согласно определенным вариантам осуществления «алифатический» означает насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный, разветвленный или циклический углеводород. Согласно указанным вариантам осуществления термин «алифатический» предназначен для распространения, но без ограничения, на алкильные, алкенильные,

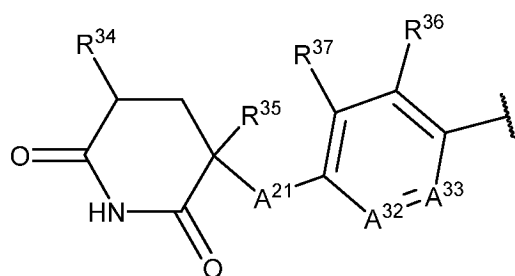
алкинильные, циклоалкильные, циклоалкенильные и циклоалкинильные фрагменты, и, таким образом, охватывает каждое из указанных определений. Согласно определенным вариантам осуществления термин «алифатический» применяют для обозначения алифатических групп, которые содержат от 1 до 20 атомов углерода. Алифатическая цепь может быть, например, мононенасыщенный, диненасыщенной, триненасыщенной или полиненасыщенной, или представлять собой алкинил. Ненасыщенные алифатические группы могут присутствовать в цис- или транс-конфигурации. Согласно определенным вариантам осуществления алифатическая группа содержит от 1 до приблизительно 12 атомов углерода, в частности, от 1 до приблизительно 6 атомов углерода или от 1 до приблизительно 4 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления, алифатическая группа содержит от 1 до приблизительно 8 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления, алифатическая группа представляет собой C1-C2, C1-C3, C1-C4, C1-C5 или C1-C6. Указанные диапазоны при использовании в настоящем документе означают алифатические группы, причем каждое значение в пределах описанного диапазона независимо представляет собой группу соединений. Например, термином «C₁-C₆-алифатический» при использовании в настоящем документе обозначена неразветвленная или разветвленная алкильная, алкенильная или алкинильная группа, содержащая 1, 2, 3, 4, 5, или 6 атомов углерода, и этот термин означает, что каждая из указанных групп описана как независимая группа. Например, термином «C₁-C₄-алифатический» при использовании в настоящем документе обозначена неразветвленная или разветвленная алкильная, алкенильная или алкинильная группа, содержащая 1, 2, 3 или 4 атома углерода, и этот термин означает, что каждая из указанных групп описана как независимая группа. Согласно определенным вариантам осуществления, алифатическая группа является замещенной и содержит одну или более функциональных групп, в результате чего образуется устойчивый фрагмент.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероалифатический» означает алифатический фрагмент, который содержит по меньшей мере один гетероатом в цепи, например, амин, карбонил, карбокси, оксо, тио, фосфат, фосфонат, атомы азота, фосфора, кремния или бора вместо атом углерода. Согласно определенным вариантам осуществления единственный гетероатом представляет собой азот. Согласно определенным вариантам осуществления единственный гетероатом представляет собой кислород. Согласно определенным вариантам осуществления единственный гетероатом представляет собой серу. Согласно определенным вариантам осуществления термин «гетероалифатический» присутствует в настоящем документе, чтобы обозначать, но без ограничения, гетероалкильные, гетероалкенильные, гетероалкинильные,

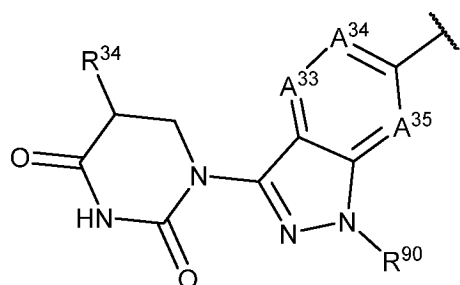
гетероциклоалкильные, гетероциклоалкенильные и гетероциклоалкинильные фрагменты. Согласно определенным вариантам осуществления термин «гетероалифатический» применяют для обозначения гетероалифатических групп (циклических, ациклических, замещенных, незамещенных, разветвленных или неразветвленных), содержащих от 1 до 20 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалифатическая группа необязательно является замещенной таким образом, что в результате этого образуется устойчивый фрагмент. Неограничительные примеры гетероалифатических фрагментов представляют собой полиэтиленгликоль, полиалкиленгликоль, амид, полиамид, полилактид, полигликолид, простой тиоэфир, простой эфир, алкил-гетероцикл-алкил, -О-алкил-О-алкил, алкил-О-галогеналкил и т. д.

Варианты осуществления А и А*

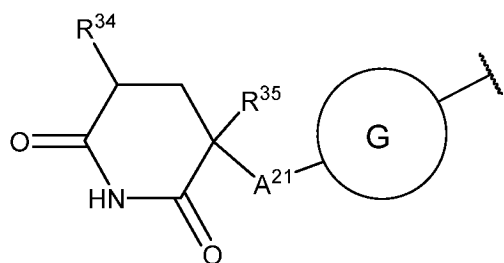
Согласно определенным вариантам осуществления А* представляет собой



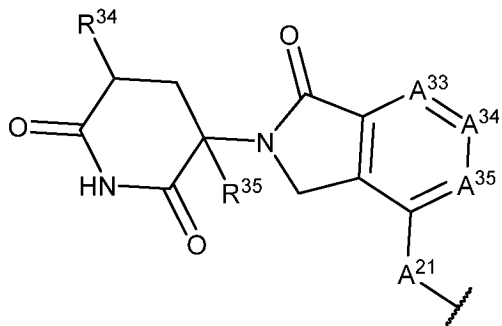
Согласно определенным вариантам осуществления А* представляет собой



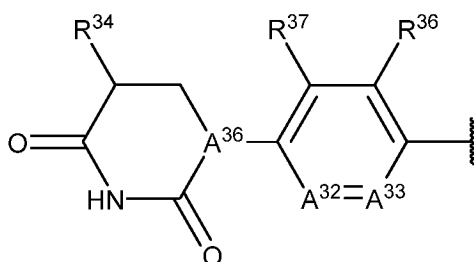
Согласно определенным вариантам осуществления А* представляет собой



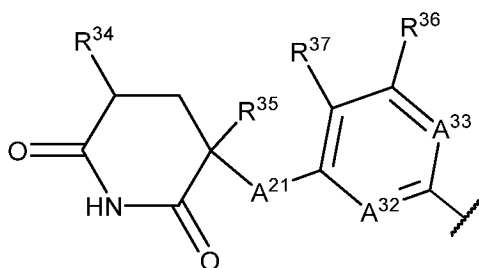
Согласно определенным вариантам осуществления A^* представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления A^* представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления A^* представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления R^{34} и R^{35} объединены с образованием CH_2 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{34} представляет собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{35} представляет собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления A^1 представляет собой NH.

Согласно определенным вариантам осуществления A^1 представляет собой O.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{21} представляет собой NH.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{21} представляет собой O.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{21} представляет собой CH_2 .

Согласно определенным вариантам осуществления A^{21} представляет собой NR^{100} .

Согласно определенным вариантам осуществления A^{32} , A^{33} , A^{34} и A^{35} в каждом случае выбраны из CH, C-галогена и CF.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{32} представляет собой CH.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{32} представляет собой CF.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{32} представляет собой CR^{42} .

Согласно определенным вариантам осуществления A^{32} представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{33} представляет собой СН.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{33} представляет собой CF.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{33} представляет собой CR^{42} .

Согласно определенным вариантам осуществления A^{33} представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{34} представляет собой СН.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{34} представляет собой CF.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{34} представляет собой CR^{42} .

Согласно определенным вариантам осуществления A^{34} представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{35} представляет собой СН.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{35} представляет собой CF.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{35} представляет собой CR^{42} .

Согласно определенным вариантам осуществления A^{35} представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления A^{36} представляет собой N.

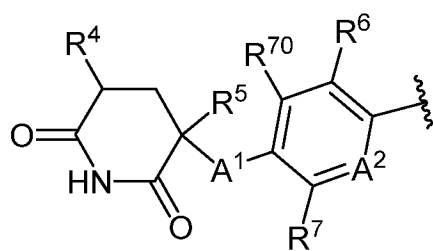
Согласно определенным вариантам осуществления R^{90} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{90} представляет собой C_1 - C_3 -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{90} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил.

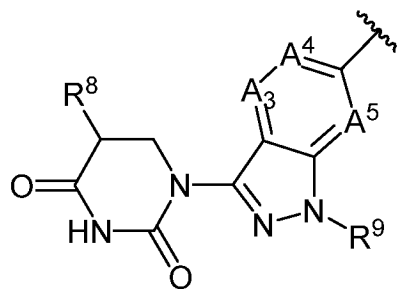
Согласно определенным вариантам осуществления R^{90} представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления A или A^* представляет собой



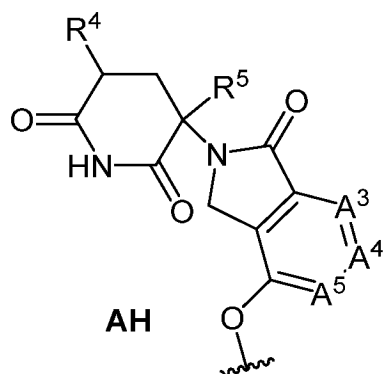
AF

Согласно определенным вариантам осуществления А или А* представляет собой



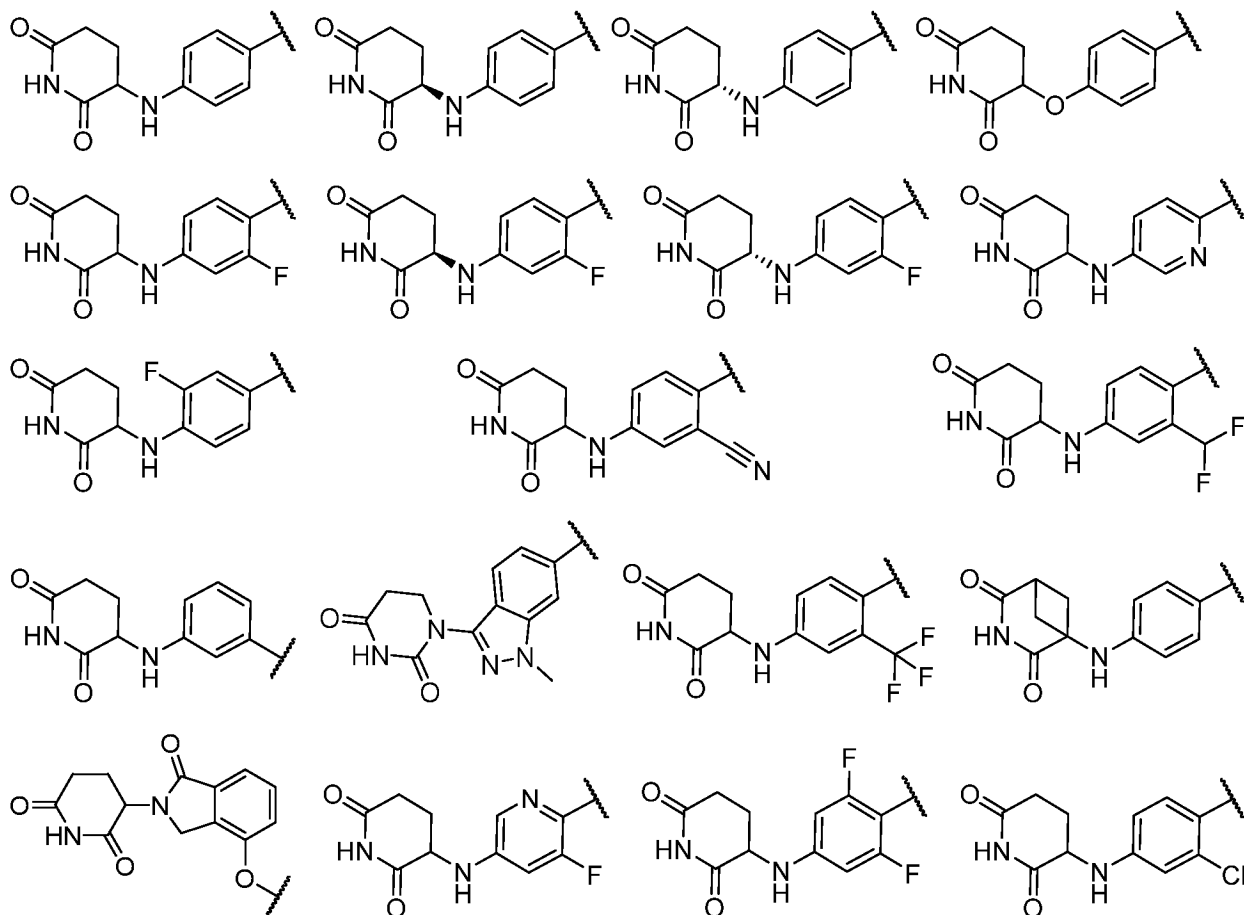
AG

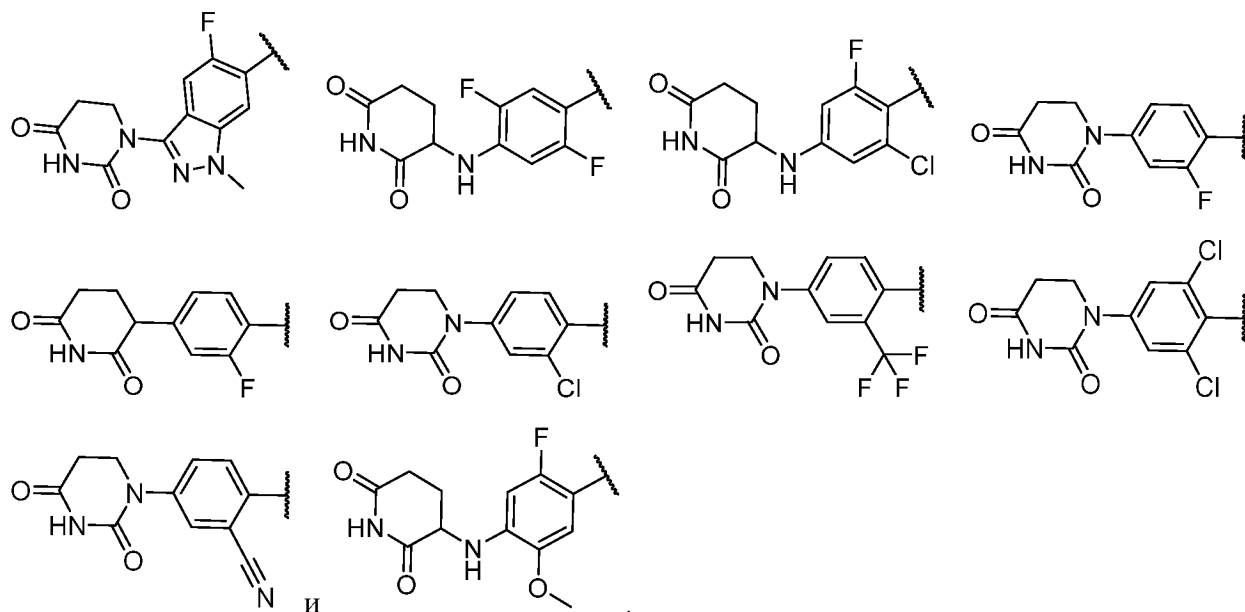
Согласно определенным вариантам осуществления А или А* представляет собой



AH

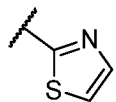
Согласно определенным вариантам осуществления, А или А* выбран из:



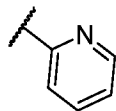


Варианты осуществления В и В*

Согласно определенным вариантам осуществления В или В* представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления В или В* представляет собой



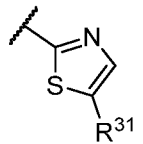
Согласно определенным вариантам осуществления В* представляет собой гетероарил.

Согласно определенным вариантам осуществления В* представляет собой гетероарил, замещенный и содержащий одну группу R^{31} .

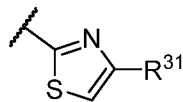
Согласно определенным вариантам осуществления В* представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления В* представляет собой арил, замещенный и содержащий одну группу R^{31} .

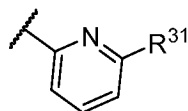
Согласно определенным вариантам осуществления В* представляет собой



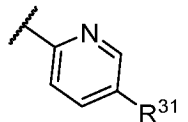
Согласно определенным вариантам осуществления В* представляет собой



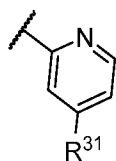
Согласно определенным вариантам осуществления B^* представляет собой



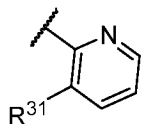
Согласно определенным вариантам осуществления B^* представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления B^* представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления B^* представляет собой



Варианты осуществления у

Согласно определенным вариантам осуществления у составляет 0.

Согласно определенным вариантам осуществления у составляет 1.

Согласно определенным вариантам осуществления у составляет 2.

Согласно определенным вариантам осуществления у составляет 3.

Варианты осуществления R^{31}

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{31} представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{31} представляет собой F.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{31} представляет собой Cl.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{31} представляет собой C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{31} представляет собой галоген- C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой F.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой Cl.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой циано.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой галоген- C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой C_{3-8} -циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^{31} представляет собой галоген- C_{3-8} -циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{31} выбран из галоген, C_{1-6} -алкокси и C_{1-6} -алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{31} выбран из F, Cl, метокси, и метила.

Варианты осуществления R^{36} и R^{37}

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 5-членный цикл, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 6-членный цикл, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 5-членный циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 6-членный циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 5-членный гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 6-членный гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 5-членный гетероцикл, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют морфолин, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют фенил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления цикл, образованный посредством объединения R^{36} и R^{37} , не является замещенным.

Согласно определенным вариантам осуществления цикл, образованный посредством объединения R^{36} и R^{37} , является замещенным и содержит 1 заместитель R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления цикл, образованный посредством объединения R^{36} и R^{37} , является замещенным и содержит 2 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления цикл, образованный посредством объединения R^{36} и R^{37} , является замещенным и содержит 3 заместителя R^{31} .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой F.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой Cl.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой циано.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой галоген- C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой C_{3-8} -циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} представляет собой галоген- C_{3-8} -циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} выбран из водорода, галогена, C_{1-6} -алкокси и C_{1-6} -алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{36} выбран из водорода, F, Cl, метокси и метила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой F.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой Cl.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой циано.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой галоген- C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой C_{3-8} -циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} представляет собой галоген- C_{3-8} -циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} выбран из водорода, галогена, C_{1-6} -алкокси и C_{1-6} -алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{37} выбран из водорода, F, Cl, метокси и метила.

Варианты осуществления R^{42}

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{42} представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{42} представляет собой F.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{42} представляет собой Cl.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{42} представляет собой C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^{42} представляет собой галоген- C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой F.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой Cl.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой C_{1-6} -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой циано.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой галоген- C_{1-6} -алкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой C_{3-8} -циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} представляет собой галоген- C_{3-8} -циклоалкил.

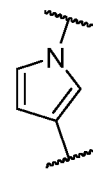
Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} выбран из водорода, галогена, C_{1-6} -алкокси и C_{1-6} -алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{42} выбран из водорода, F, Cl, метокси и метила.

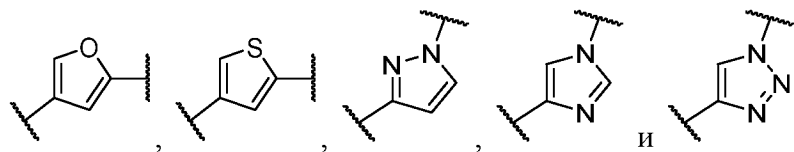
Варианты осуществления кольца G

Согласно определенным вариантам осуществления кольцо G представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя R^{42} .

Согласно определенным вариантам осуществления кольцо G представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное и содержащее 1 или 2 заместителя R^{42} .

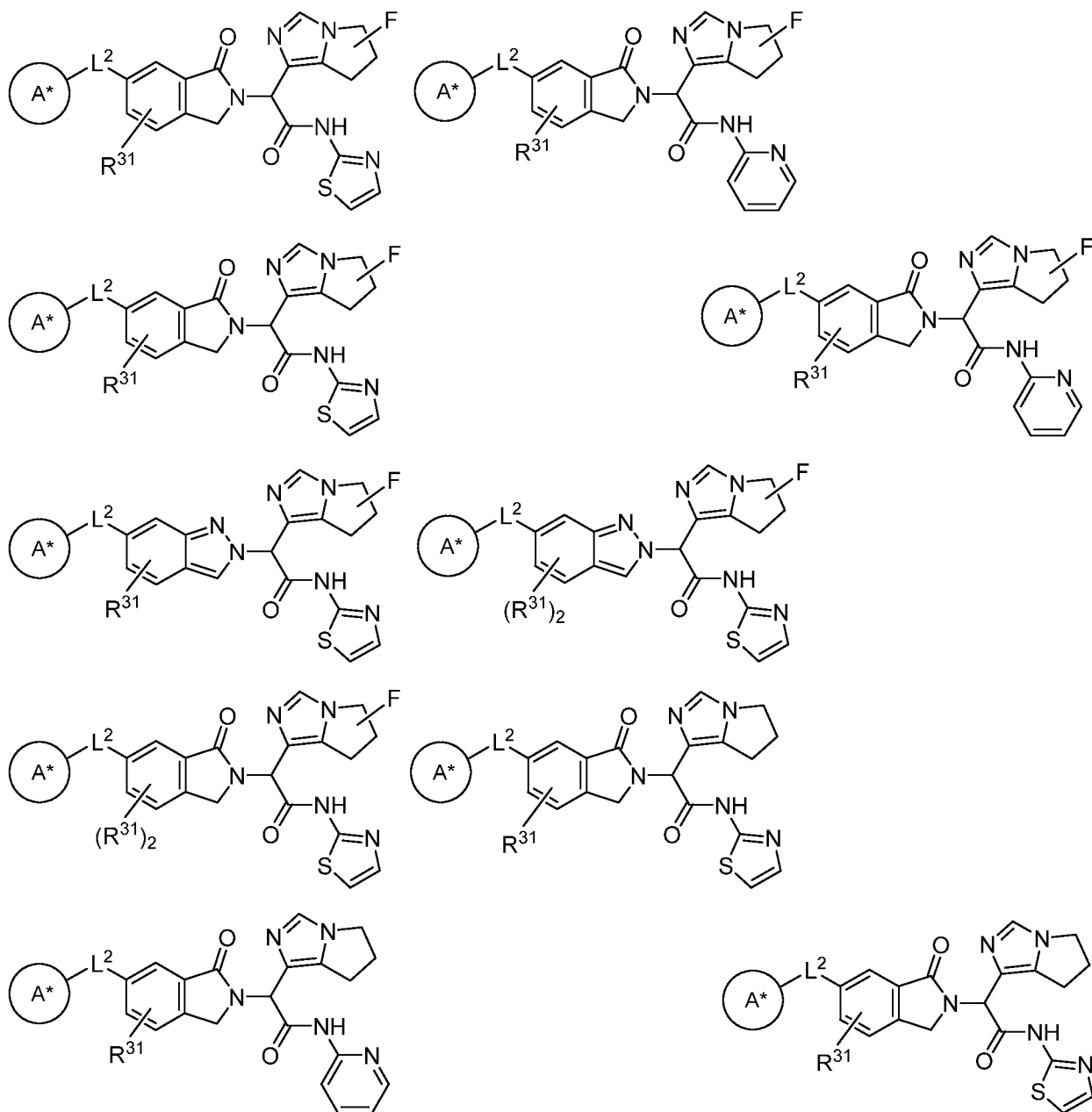


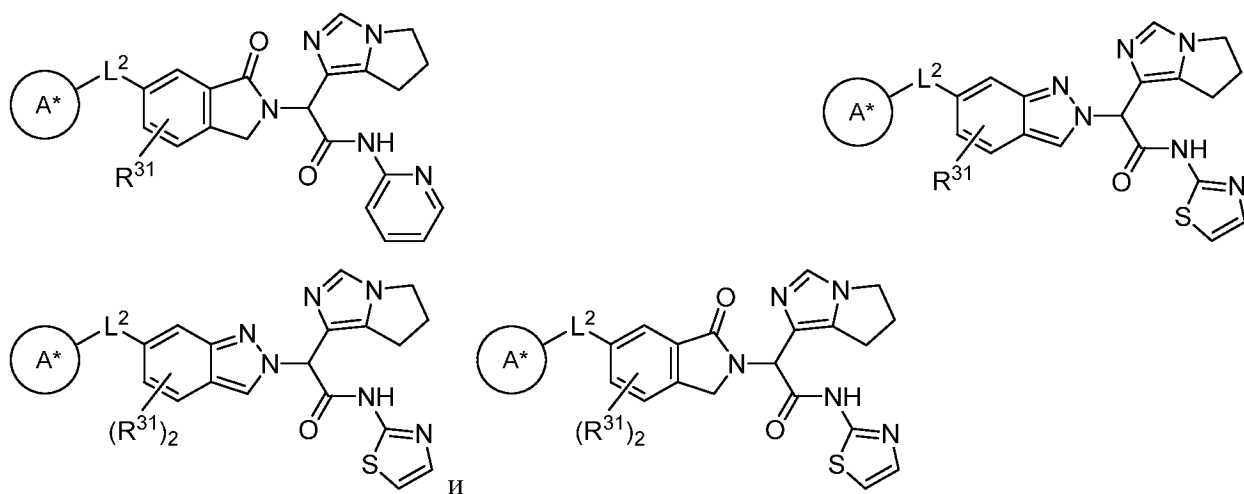
Согласно определенным вариантам осуществления кольцо G выбрано из:



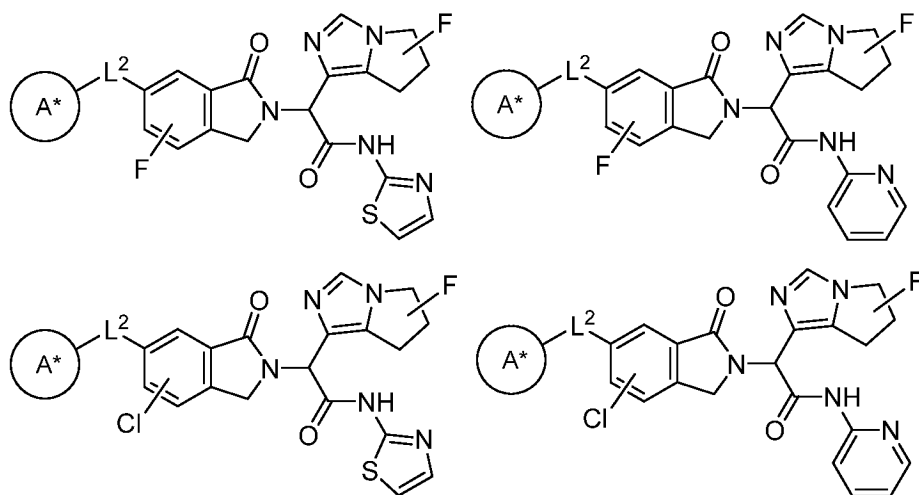
Варианты осуществления нацеливающегося лиганда EGFR

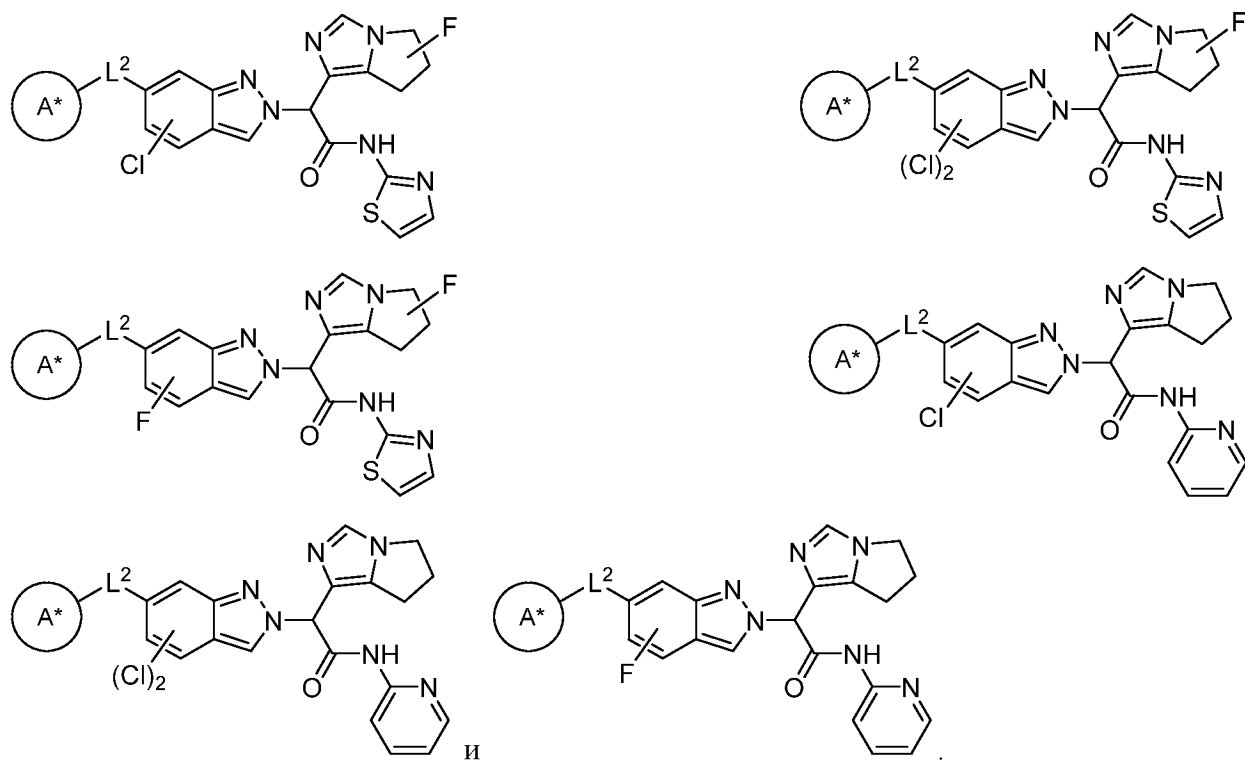
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



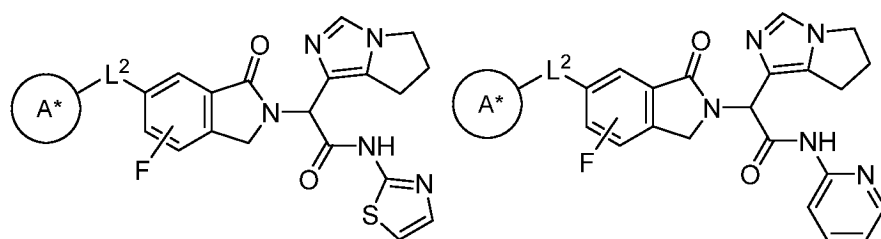


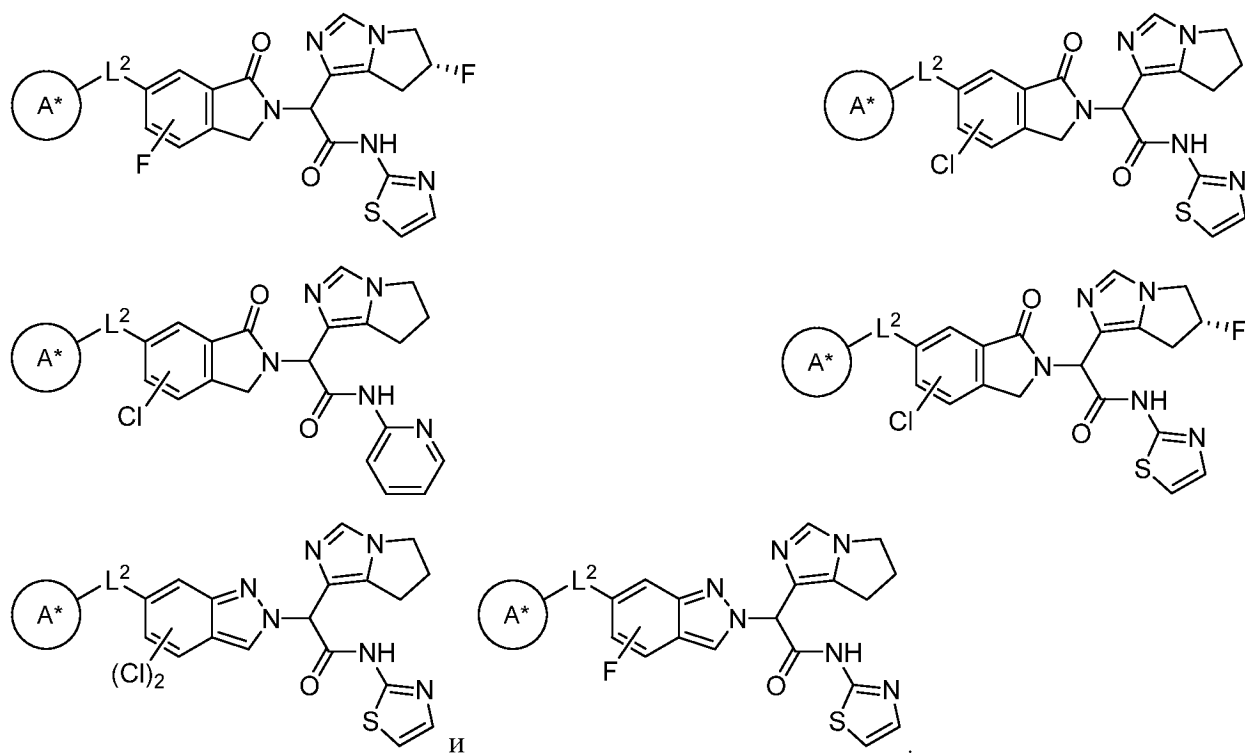
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



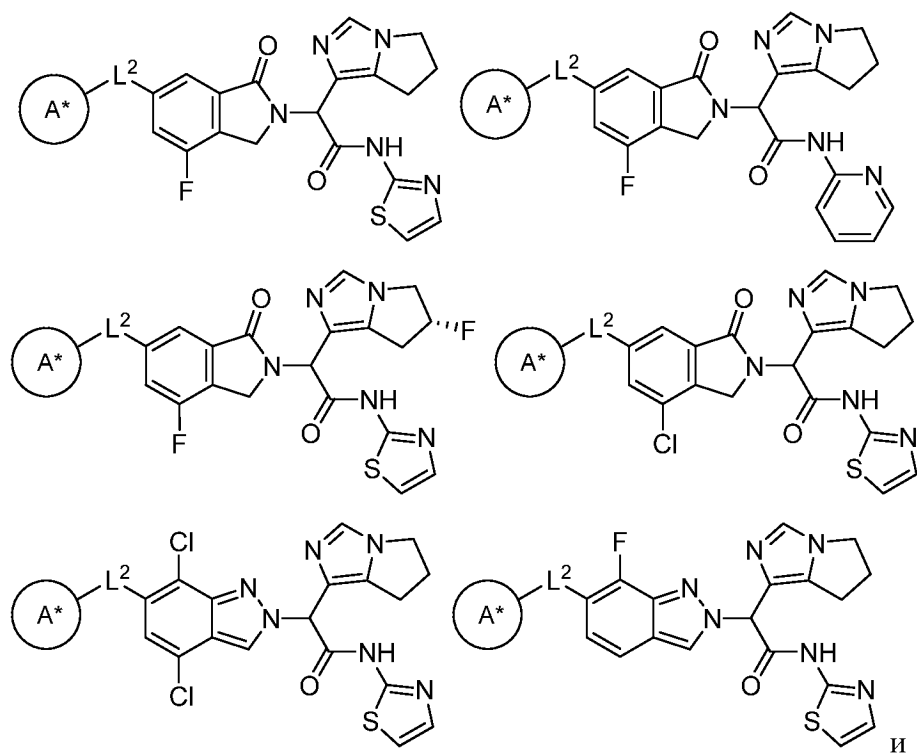


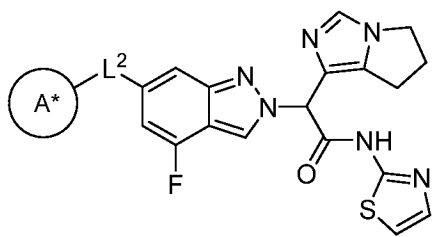
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



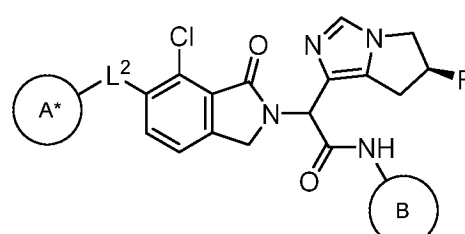
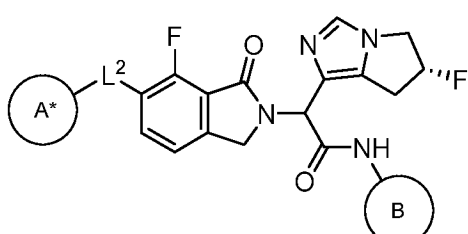
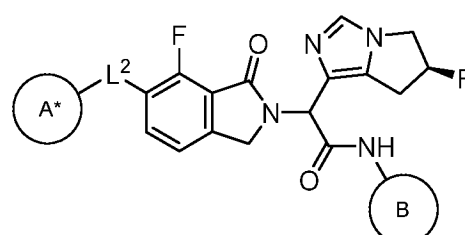
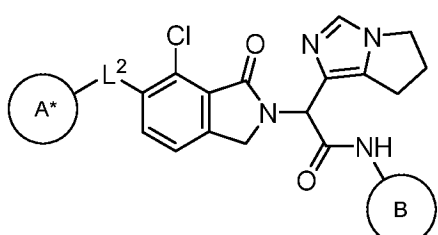
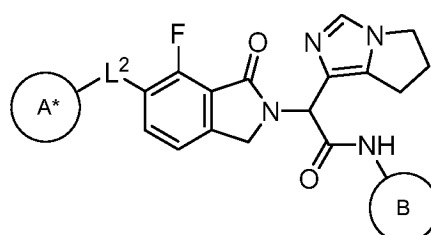
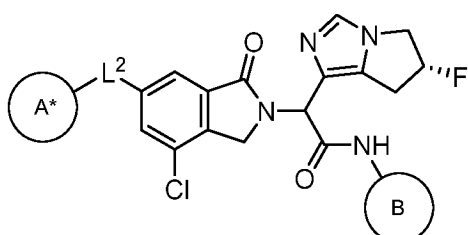
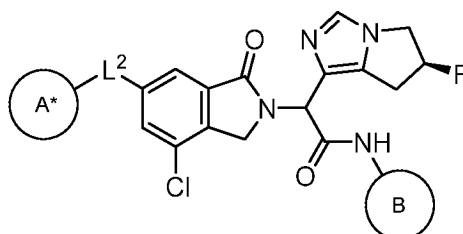
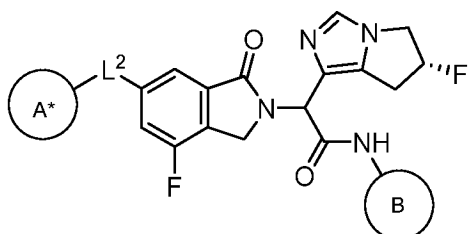
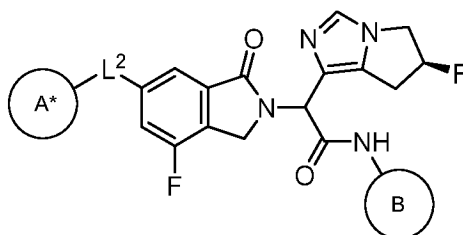
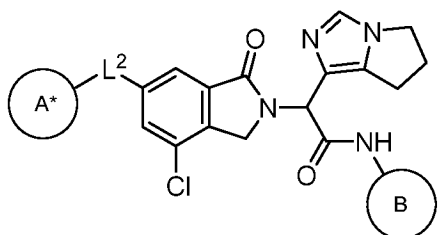


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

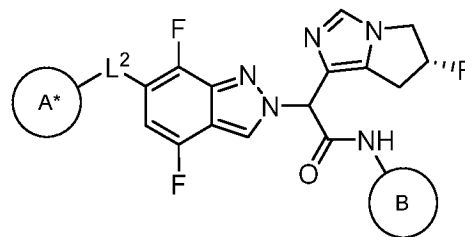
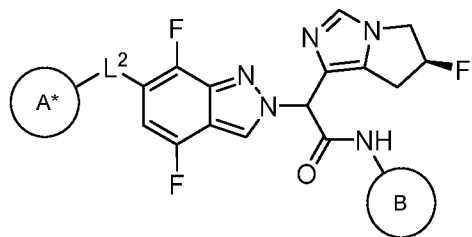
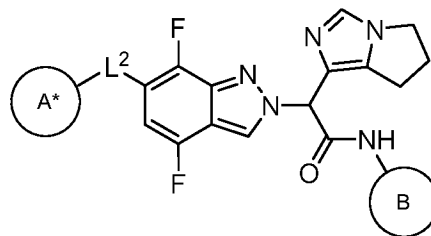
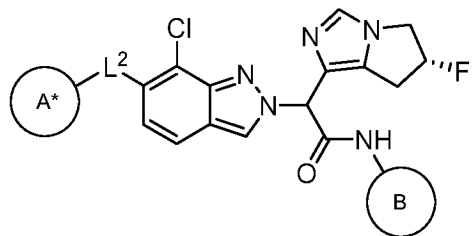
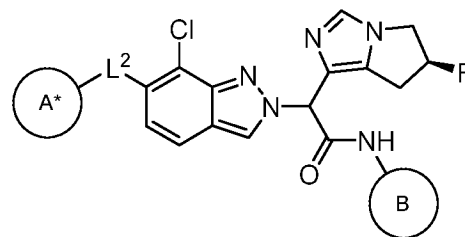
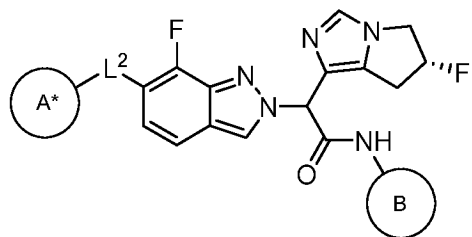
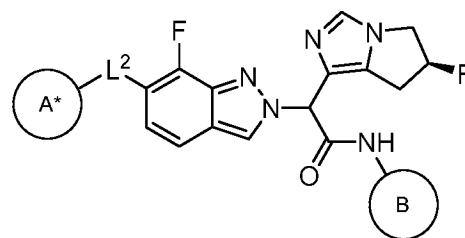
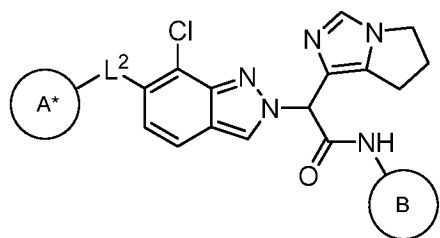
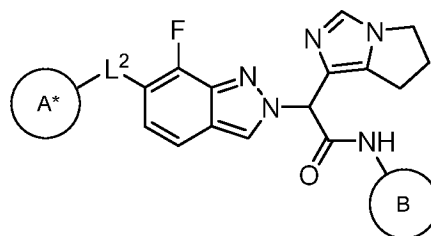
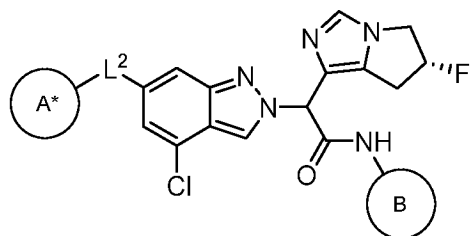
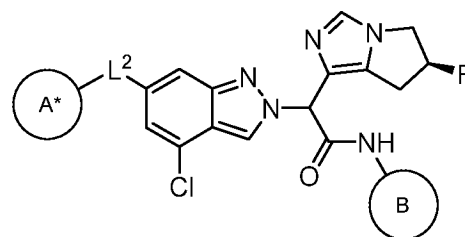
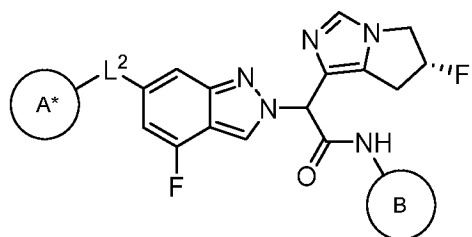
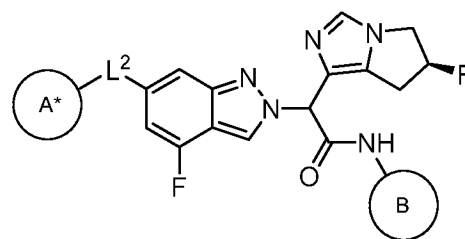
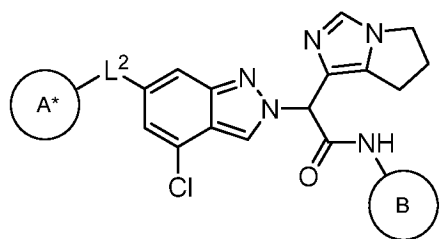


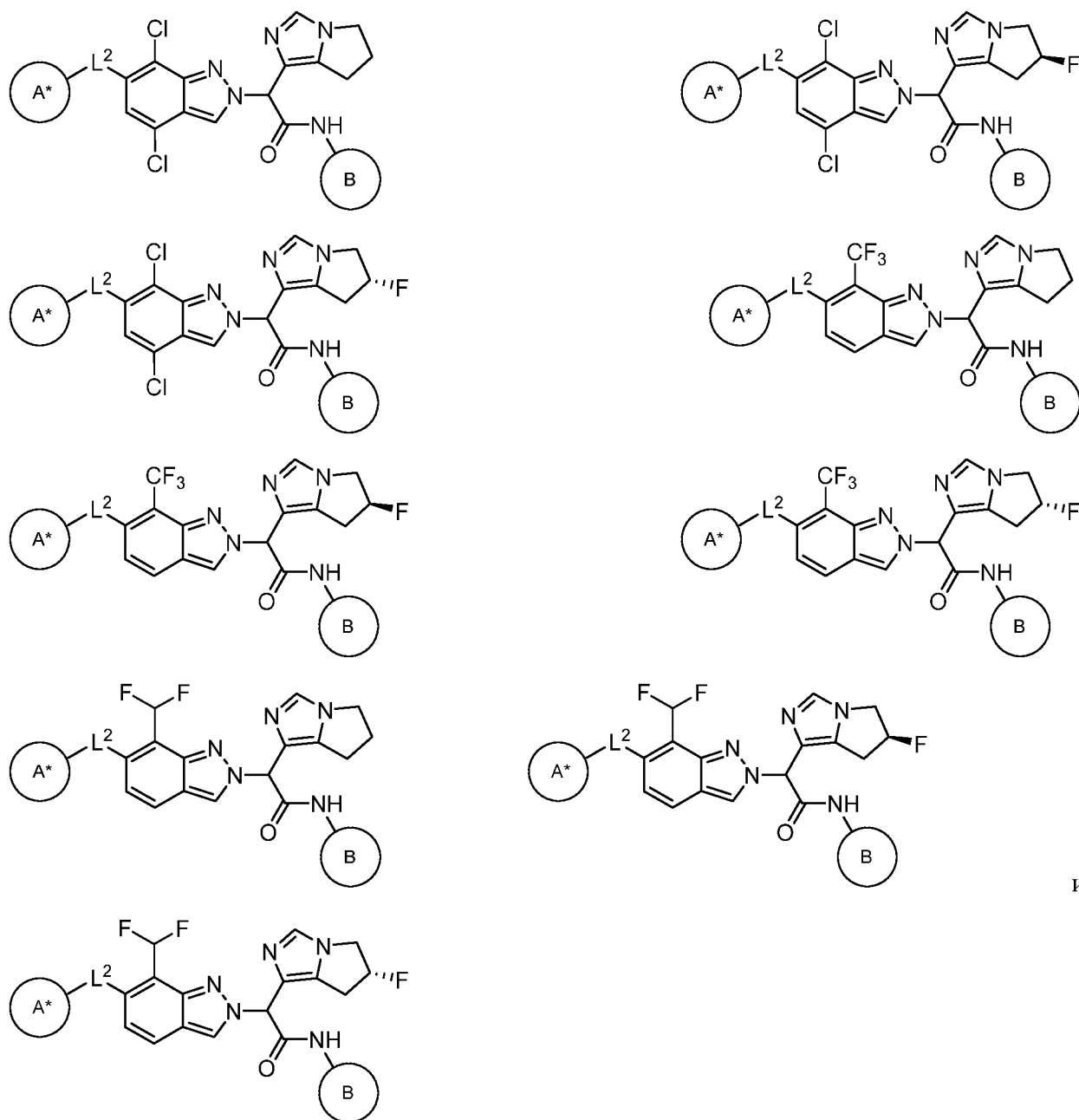


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

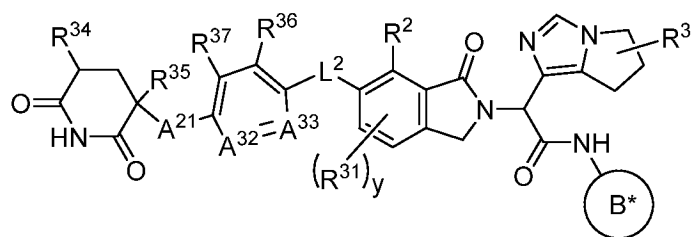


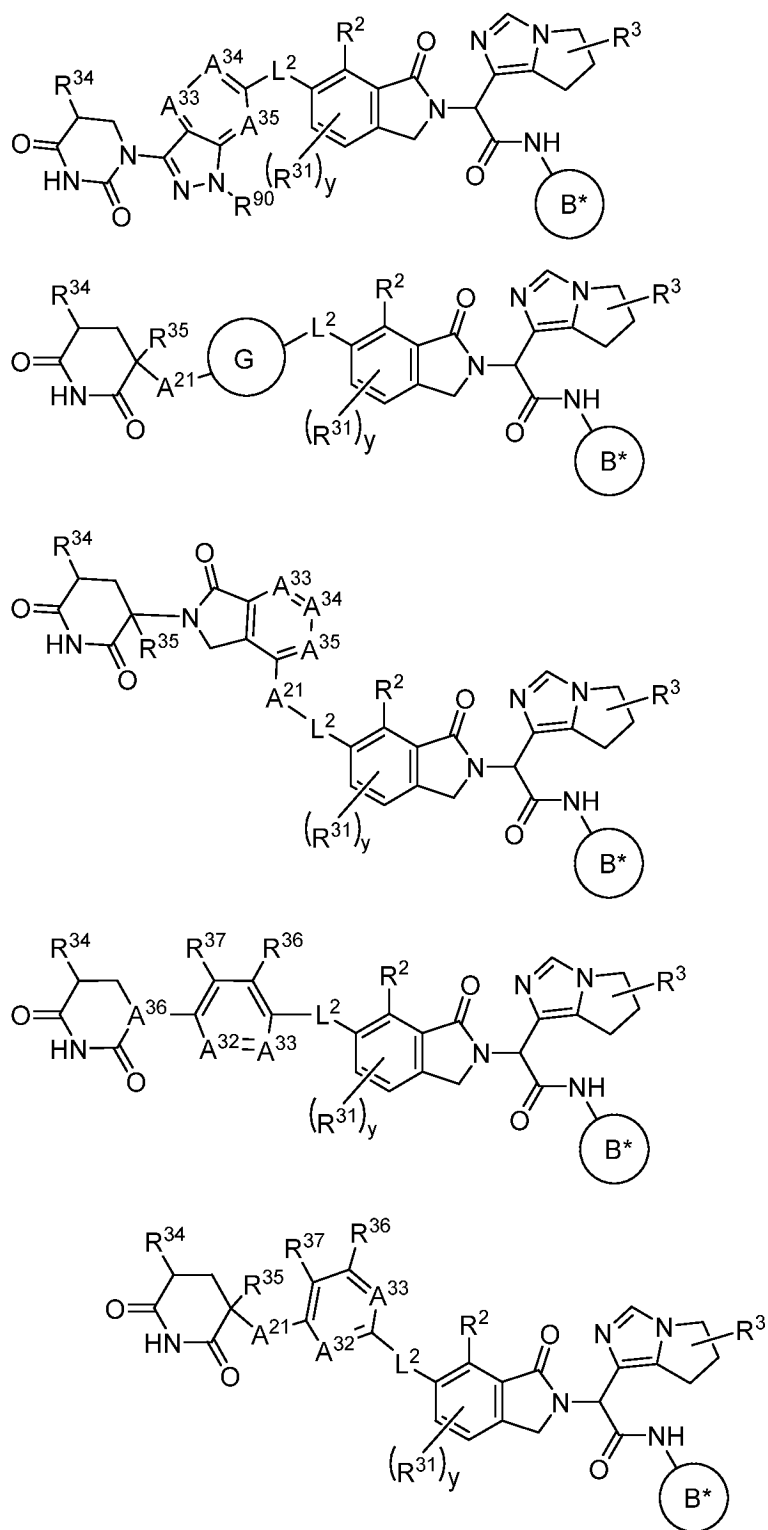


И

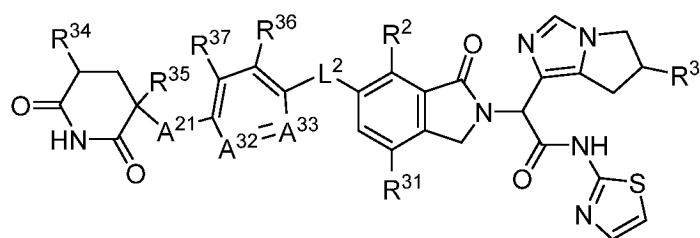
Соединения формулы III

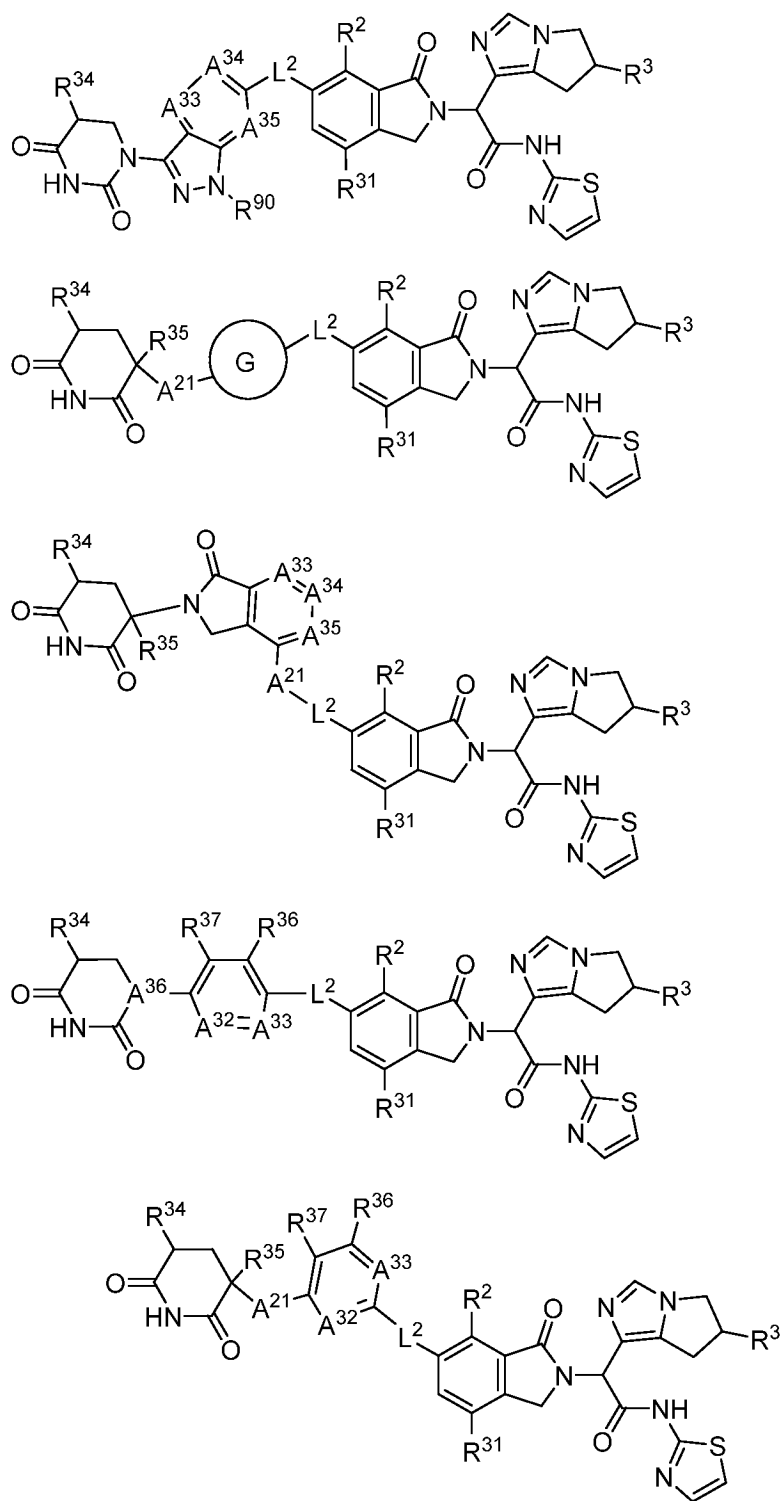
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:





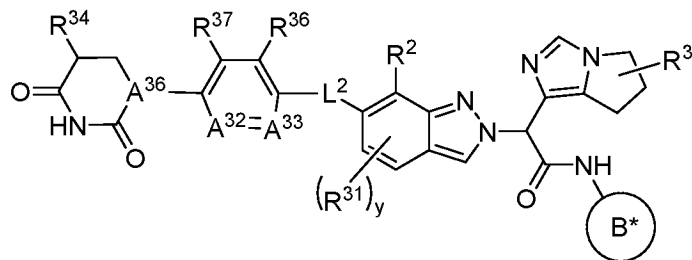
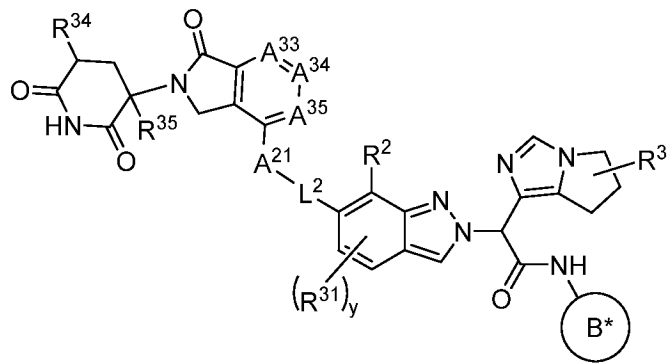
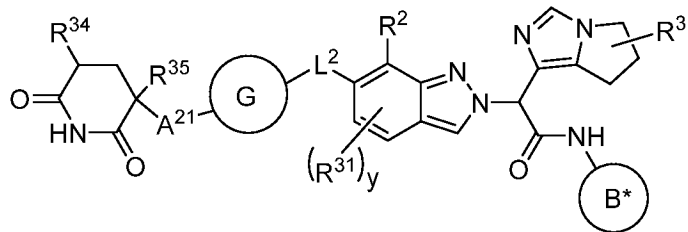
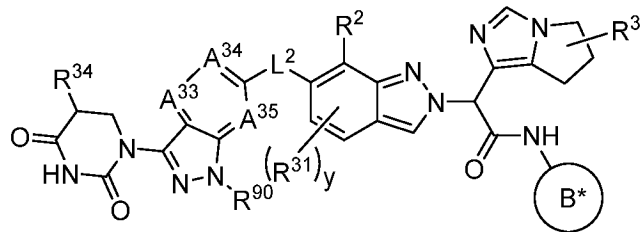
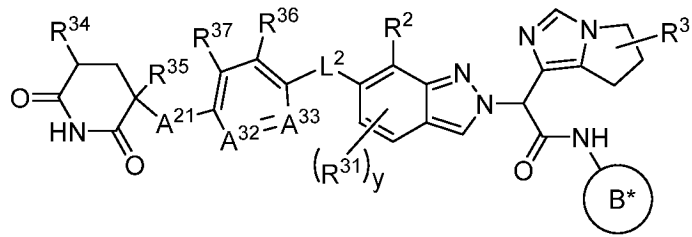
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



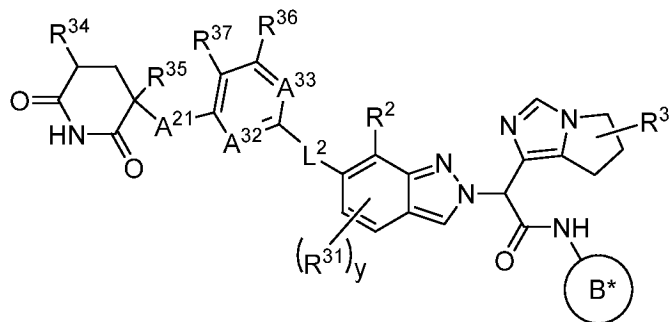


Соединения формулы IV

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

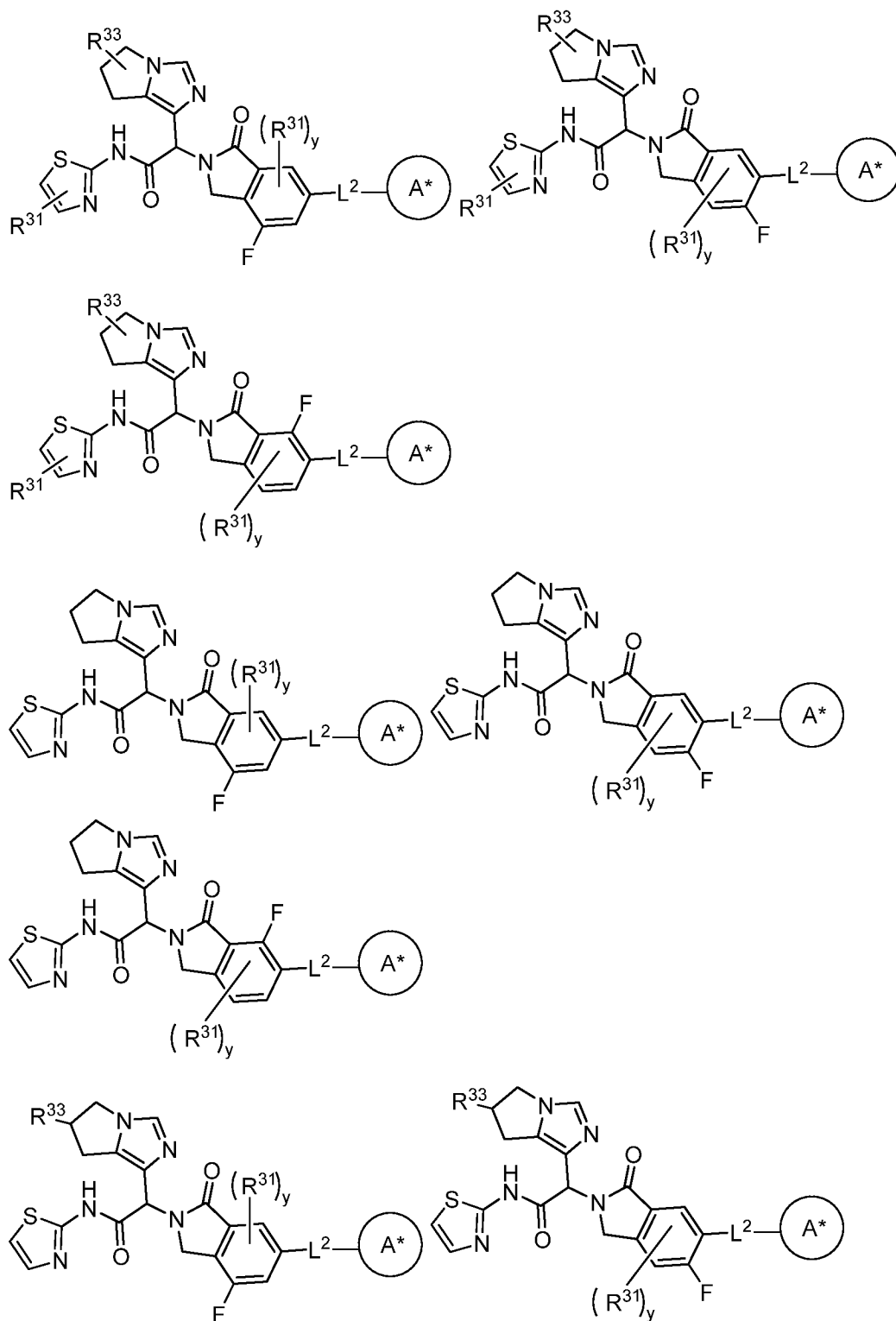


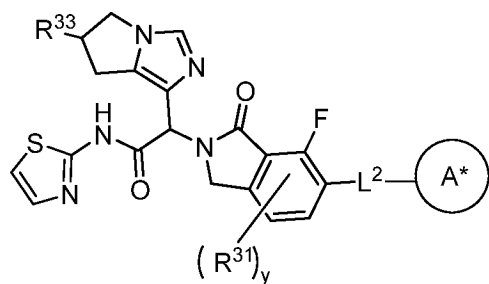
И



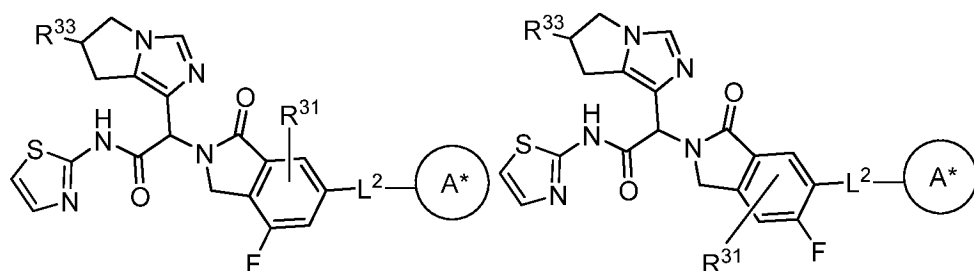
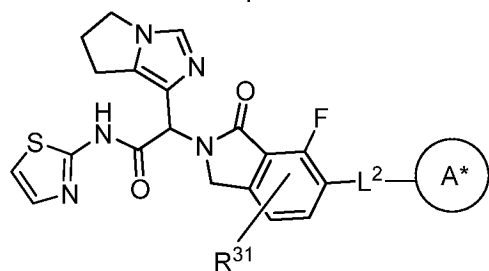
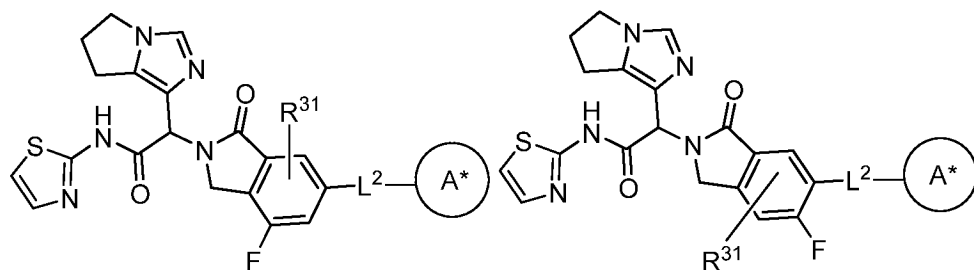
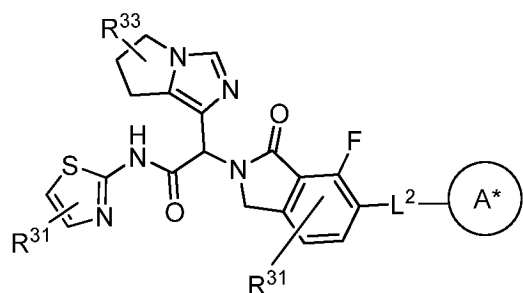
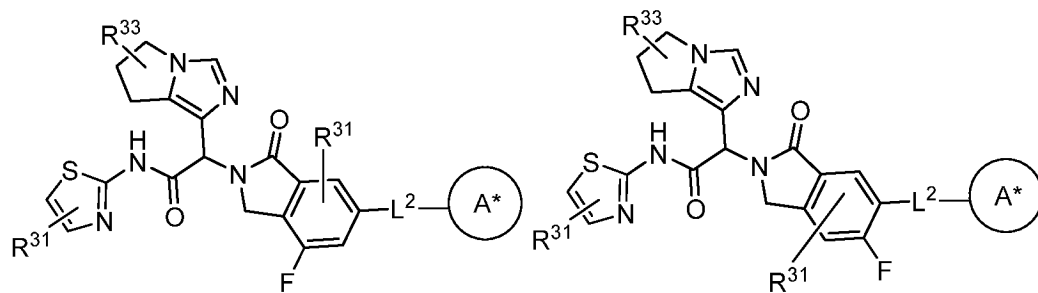
III. Дополнительные соединения согласно настоящему изобретению

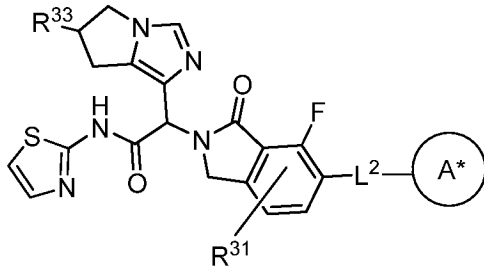
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



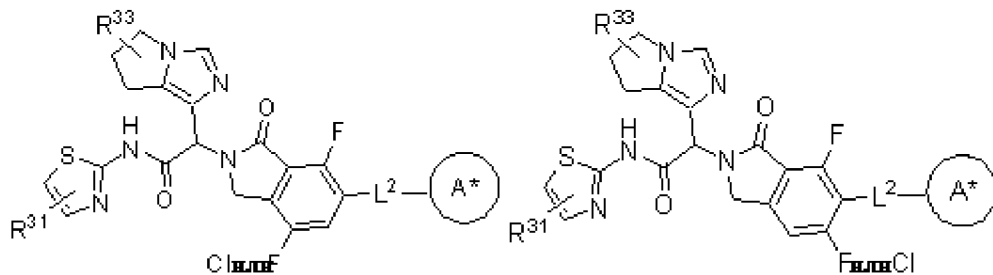
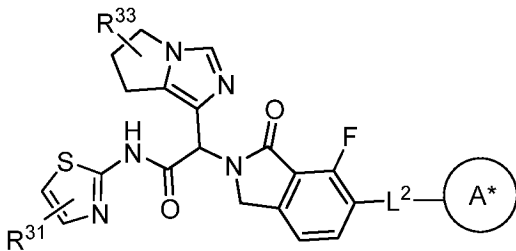
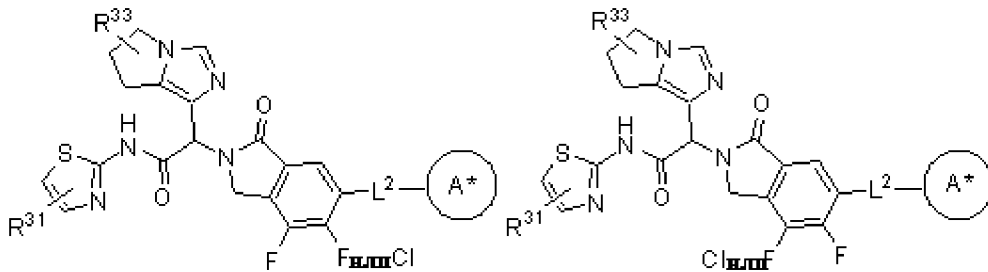
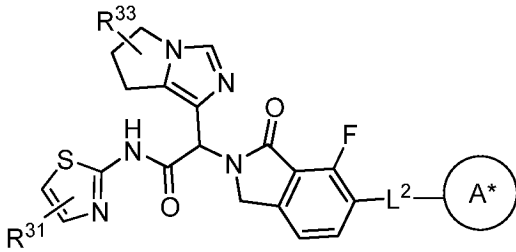
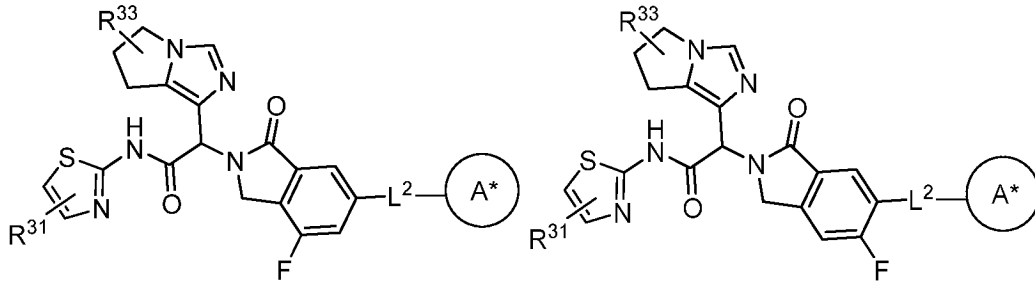


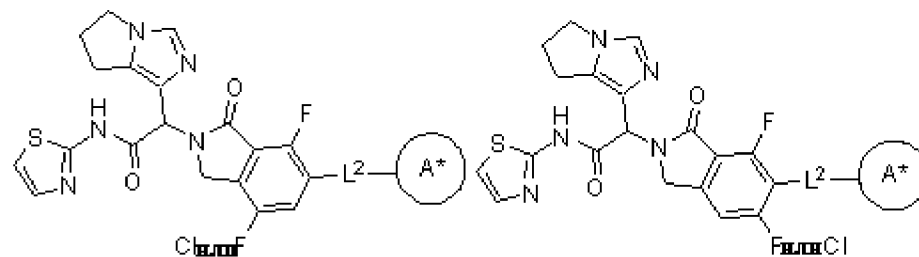
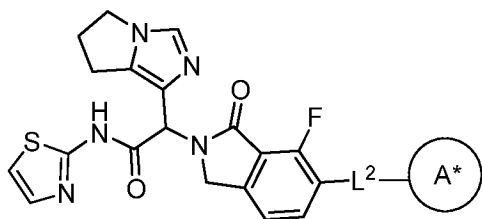
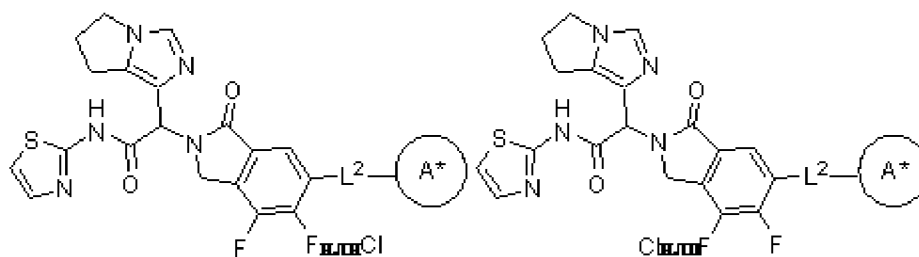
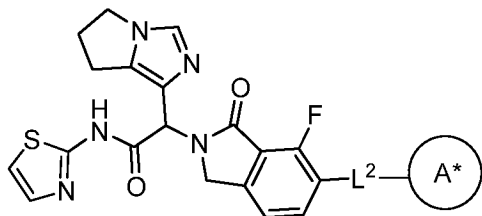
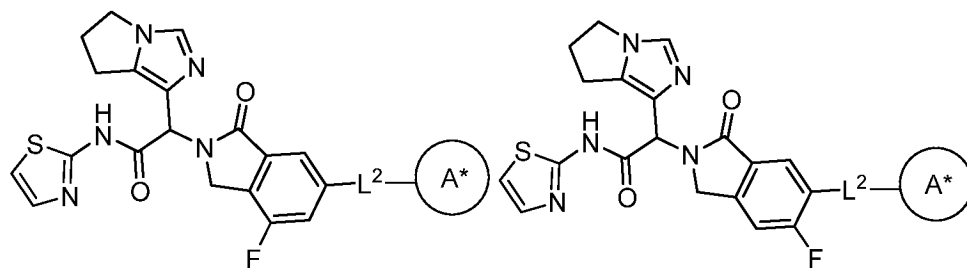
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



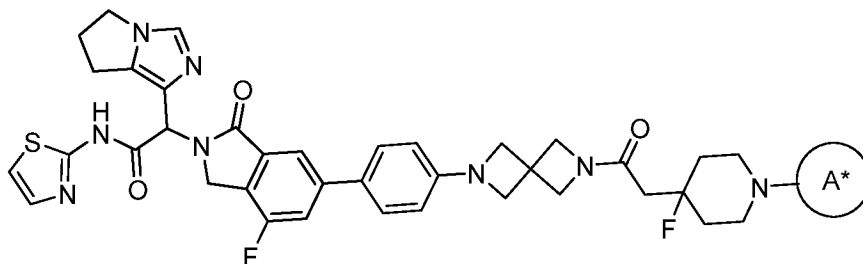


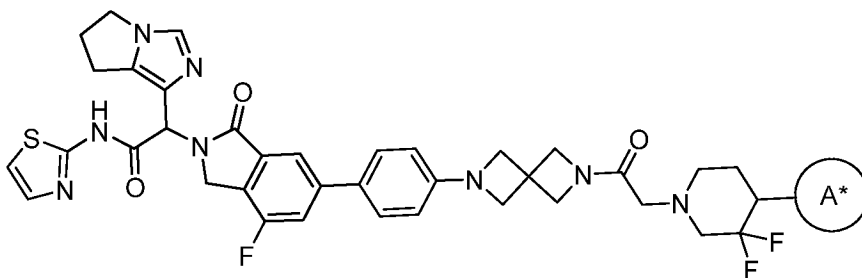
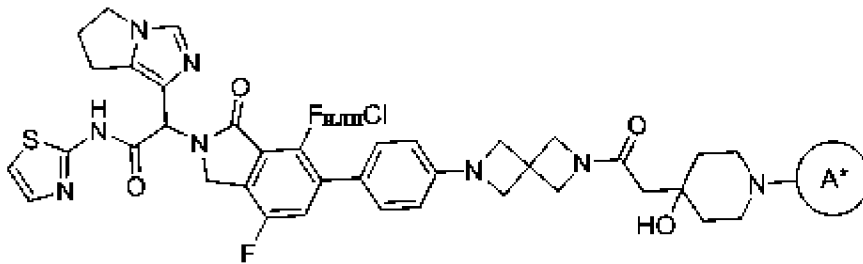
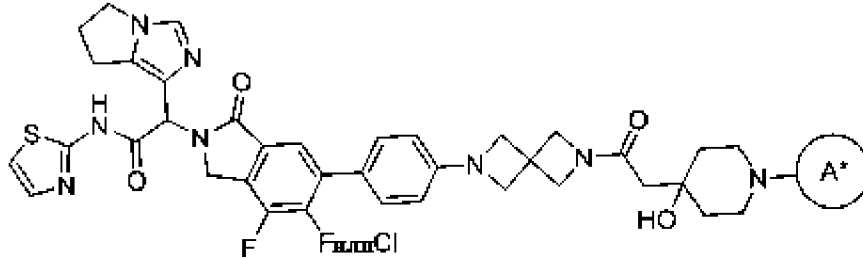
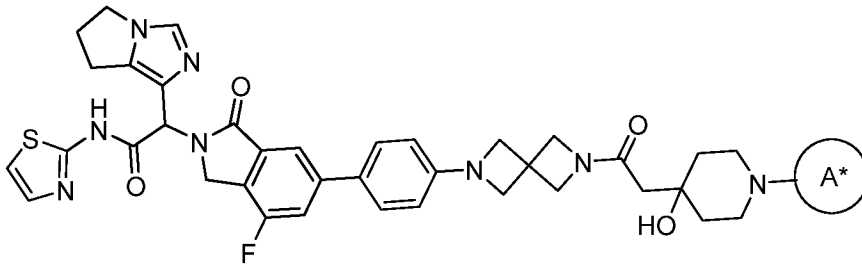
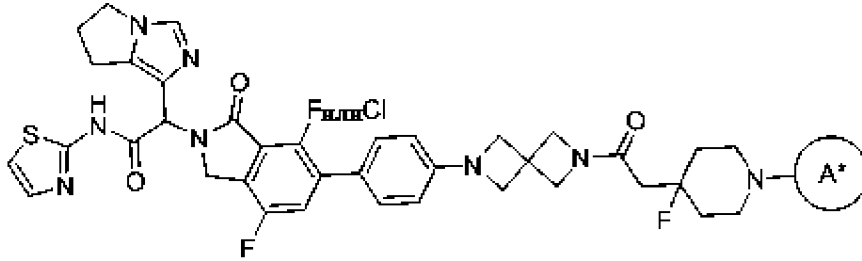
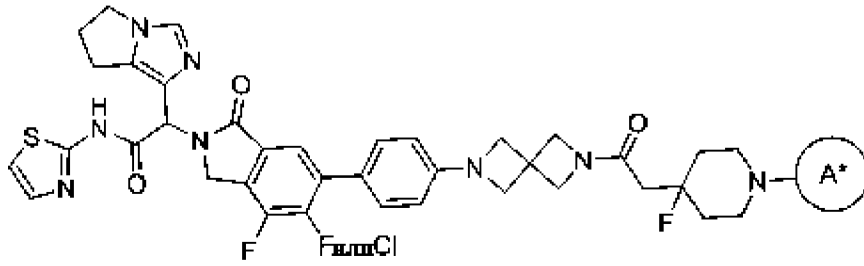
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

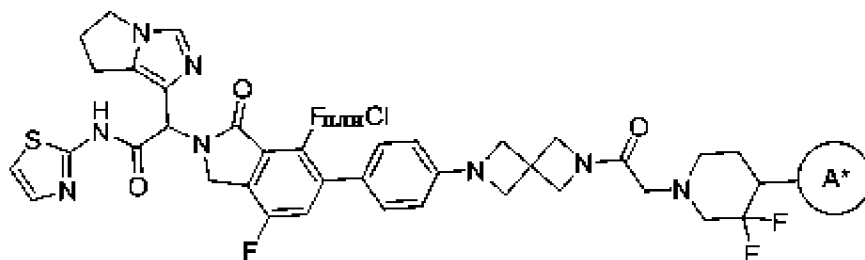
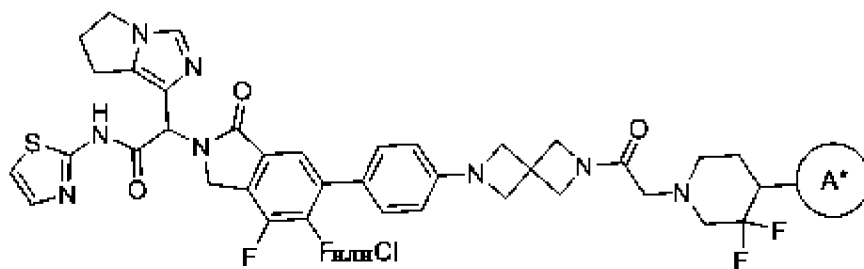




Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

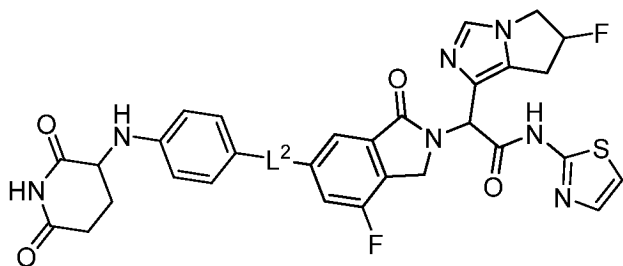
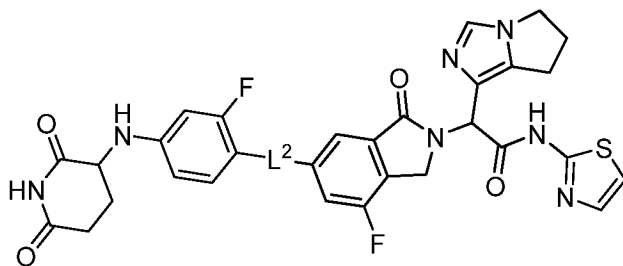
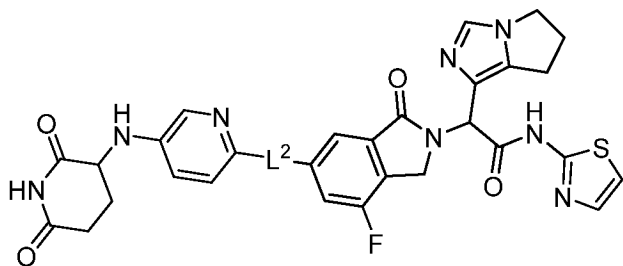
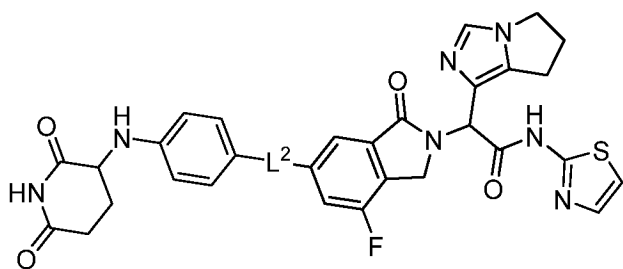


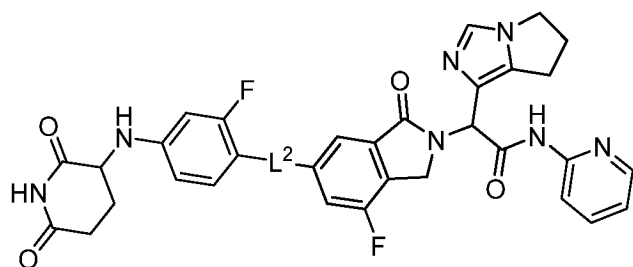
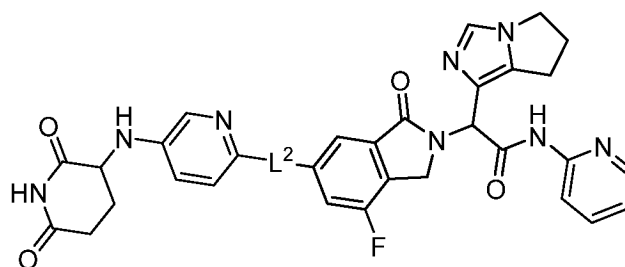
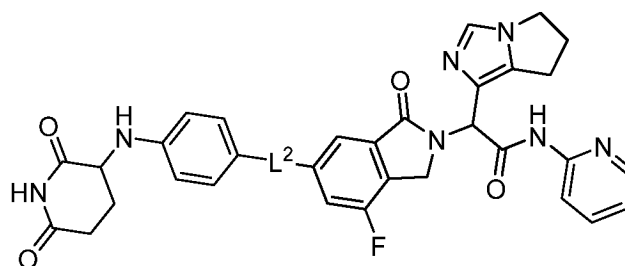
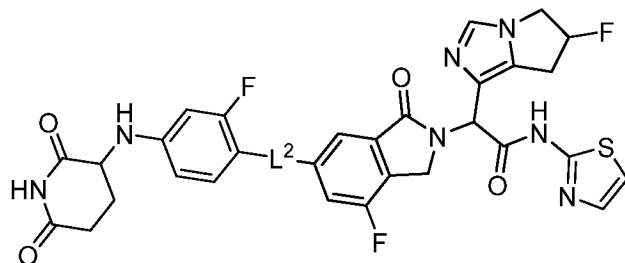
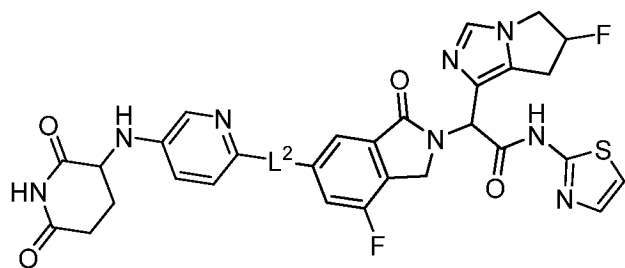




и

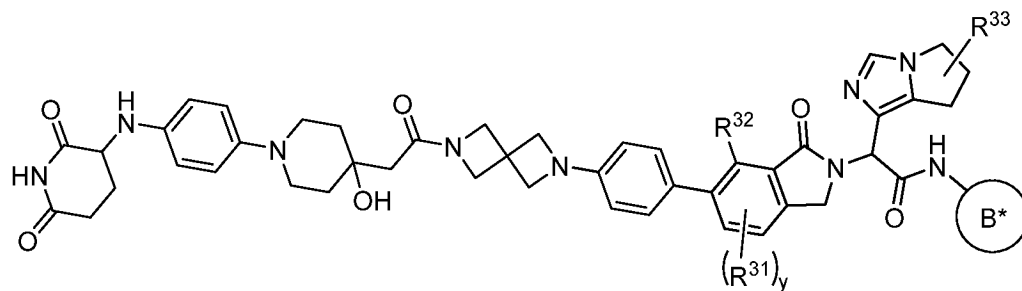
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

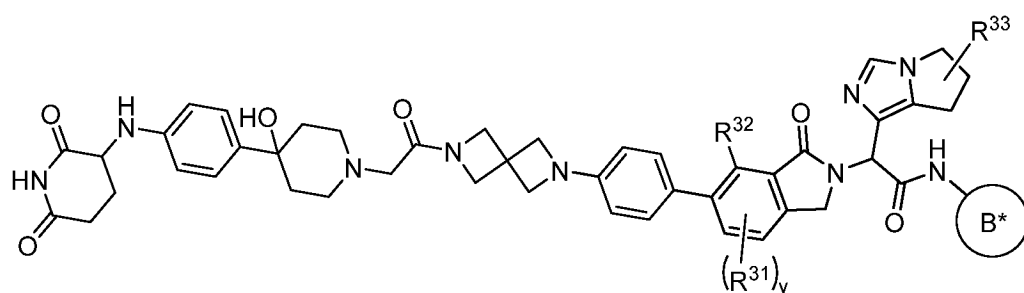
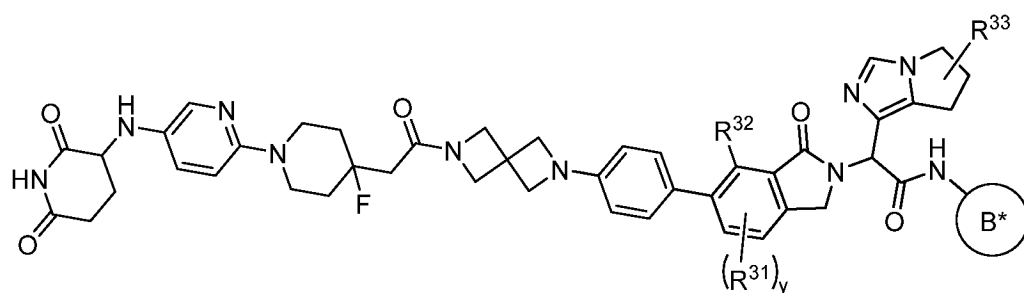
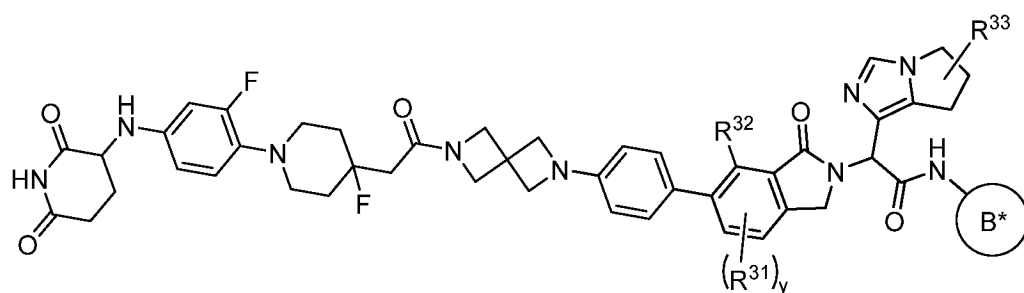
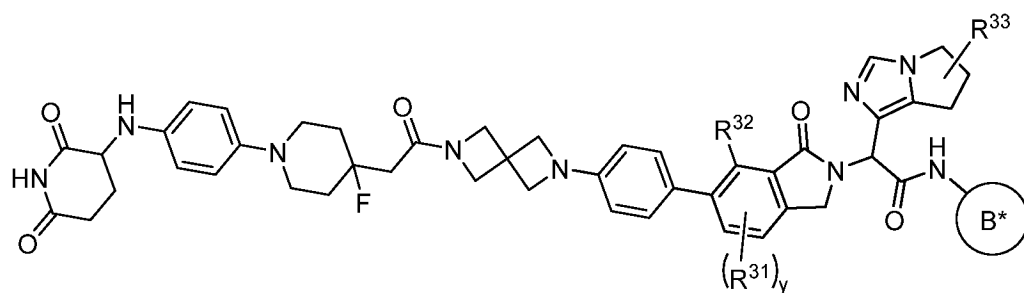
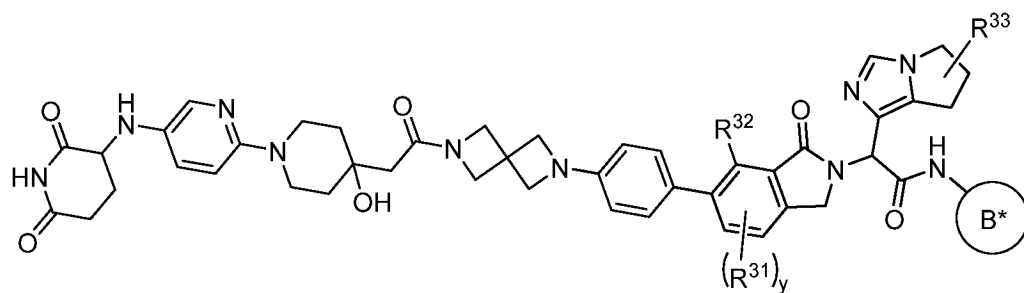
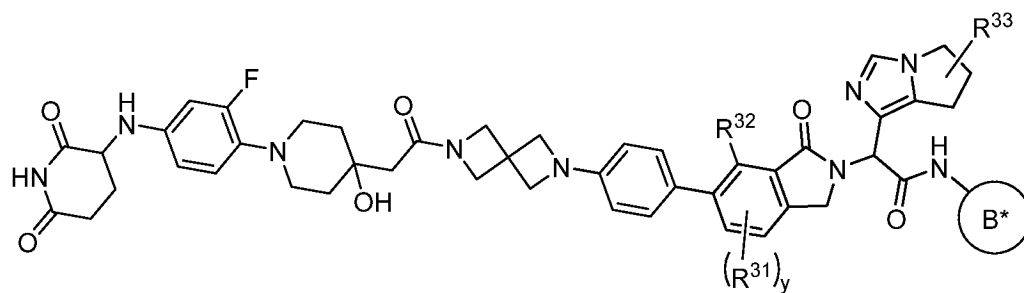


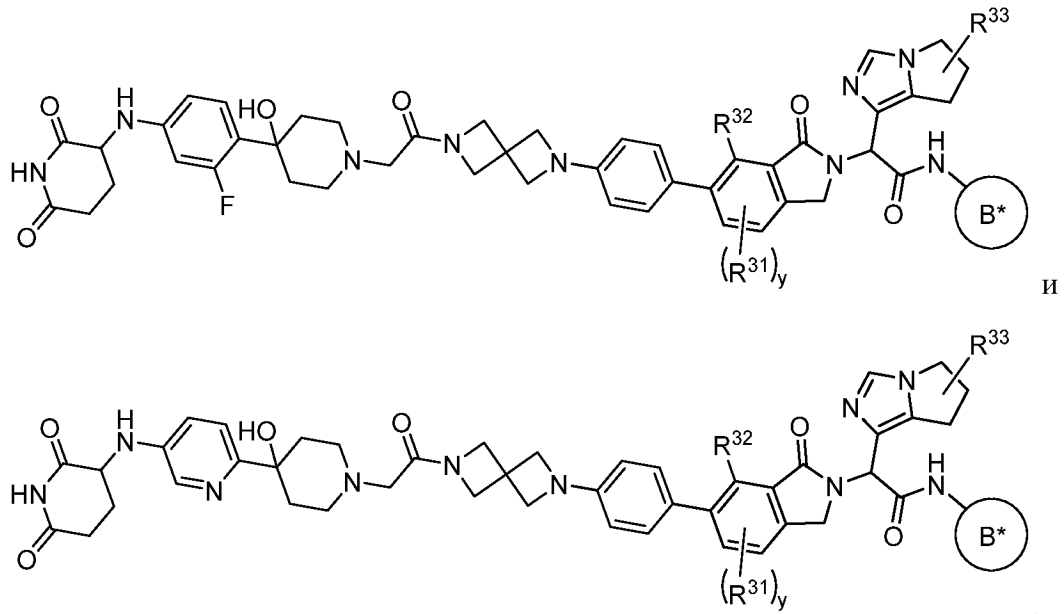


И

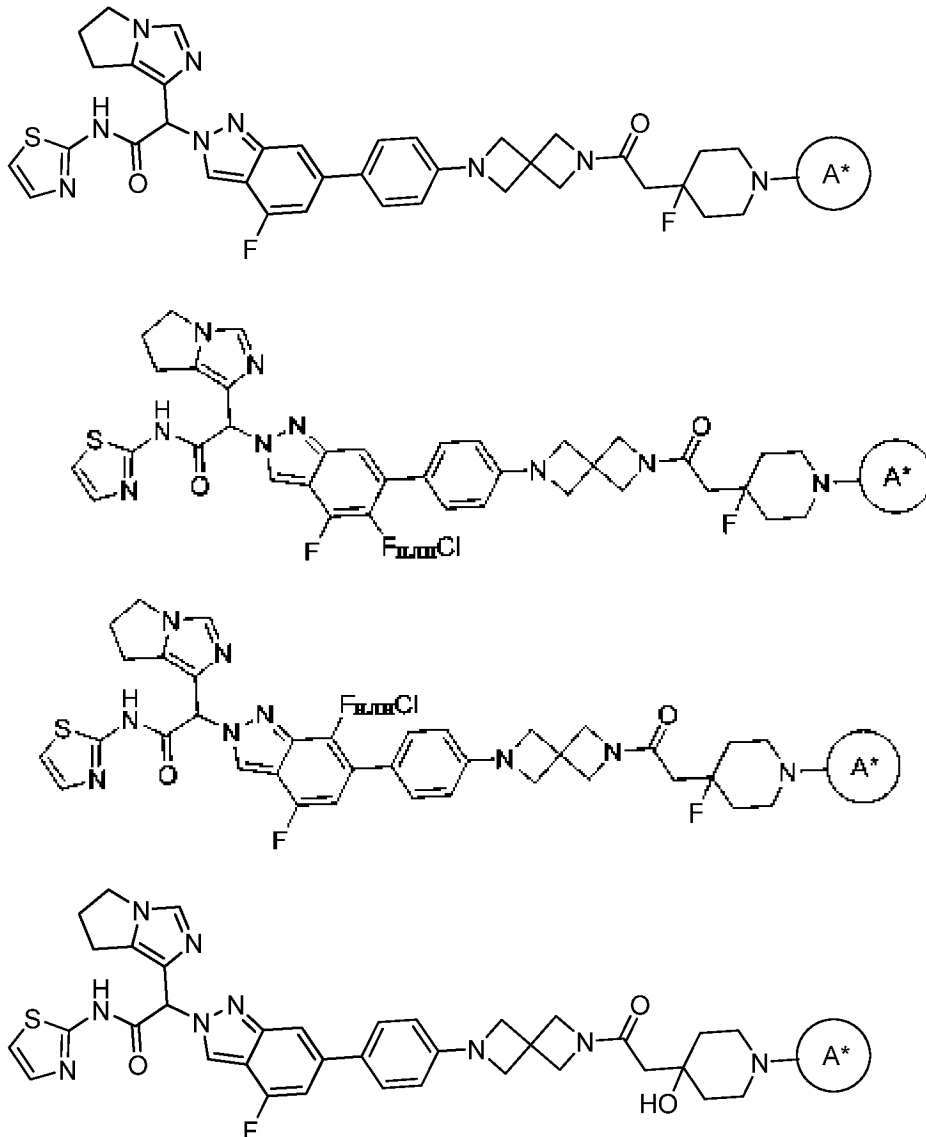
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

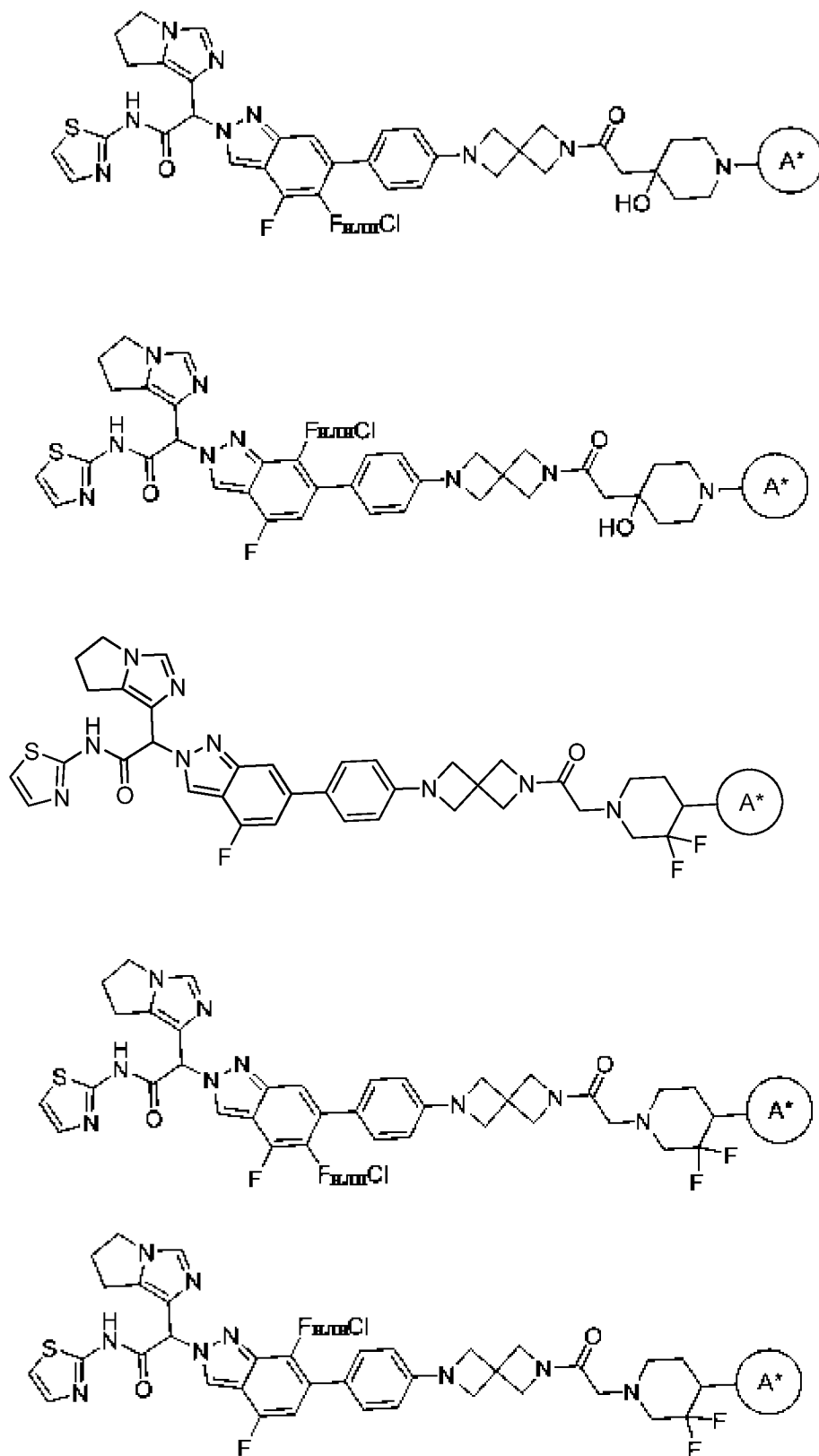






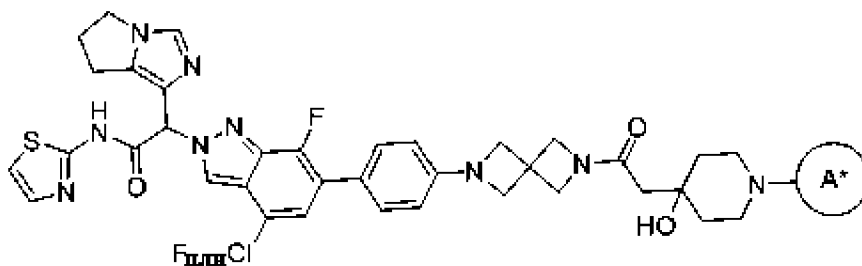
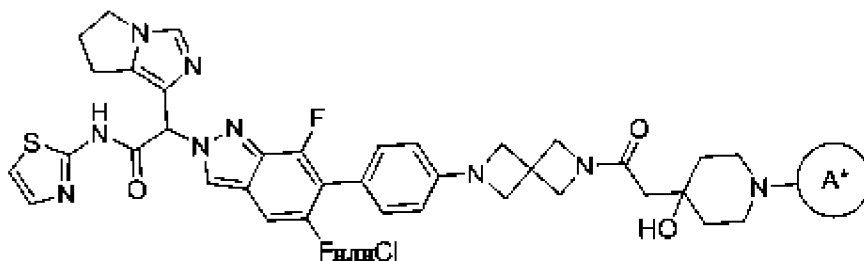
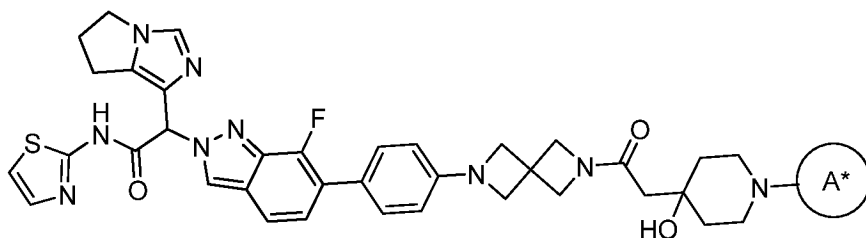
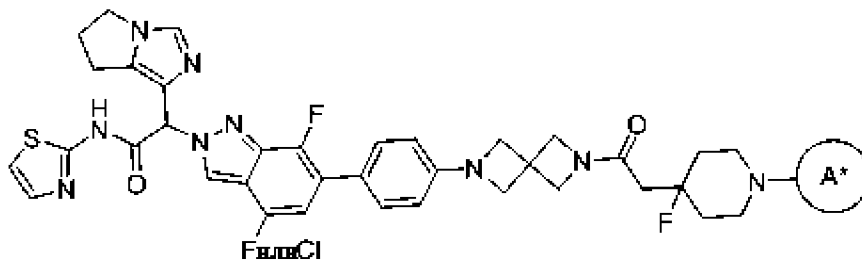
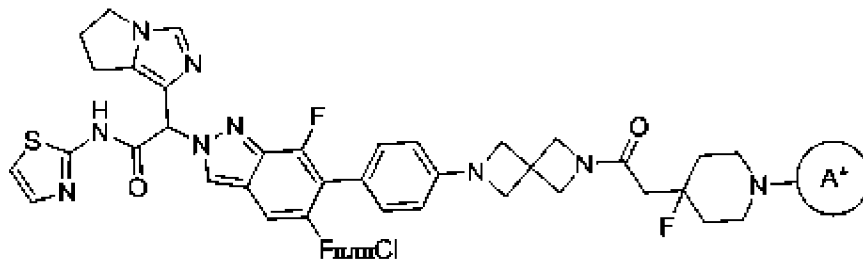
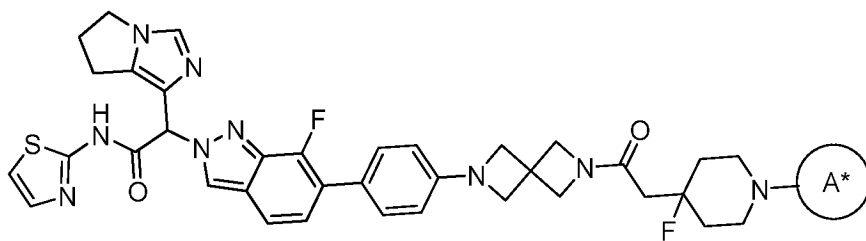
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

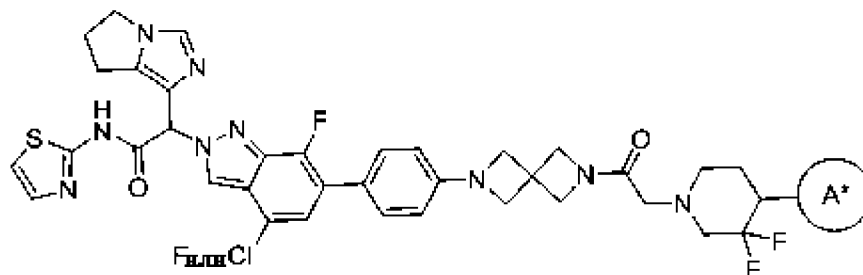
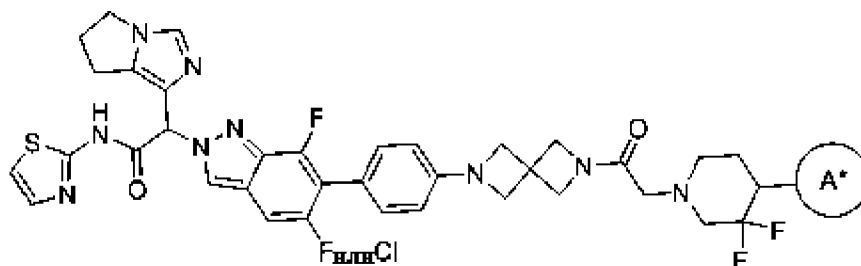
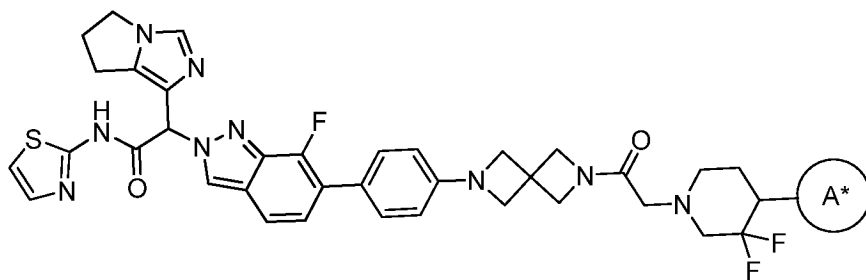




и

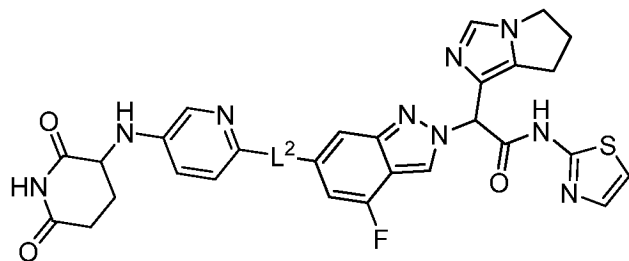
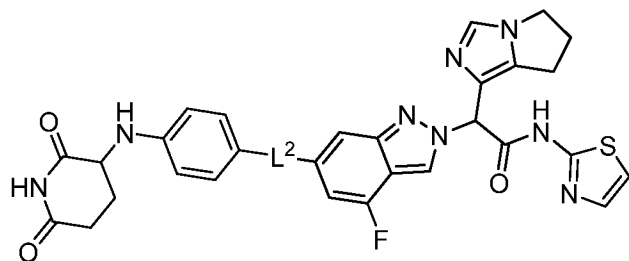
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

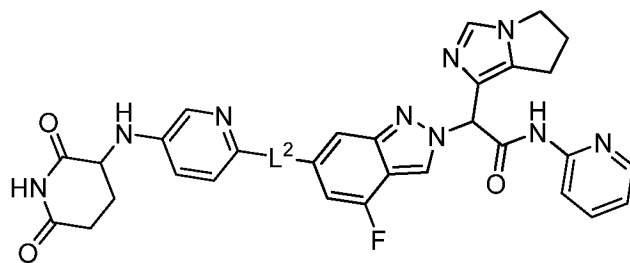
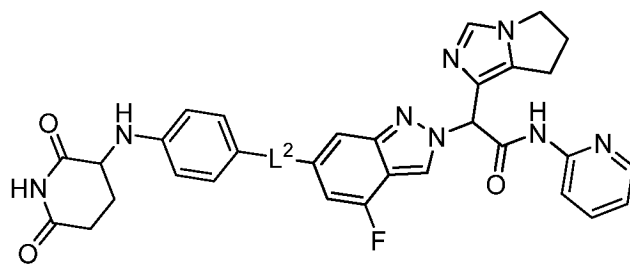
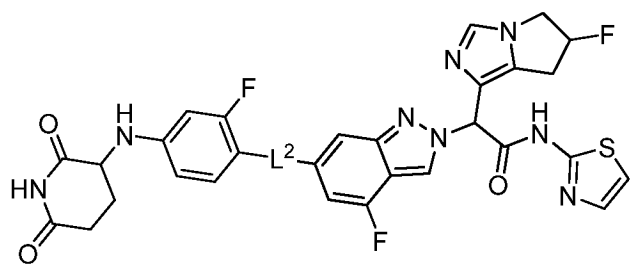
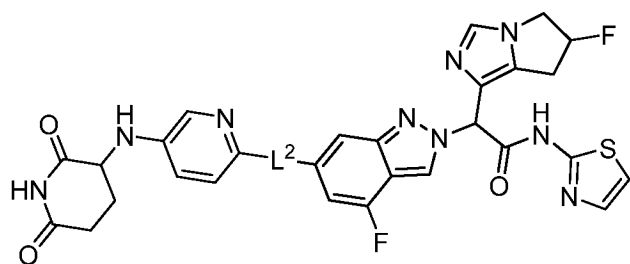
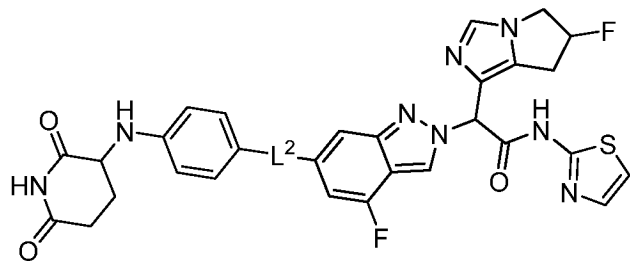
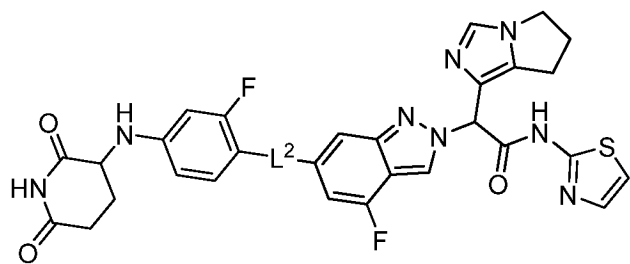


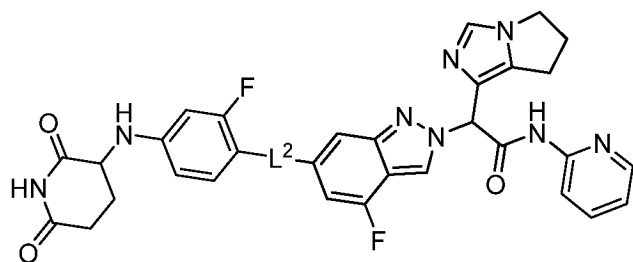


и

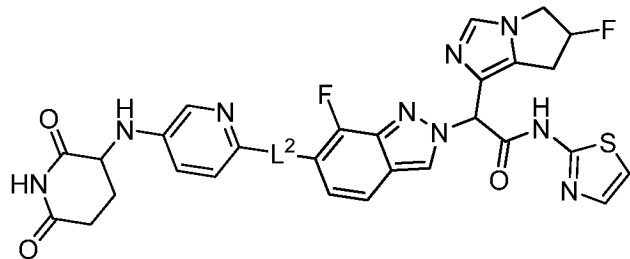
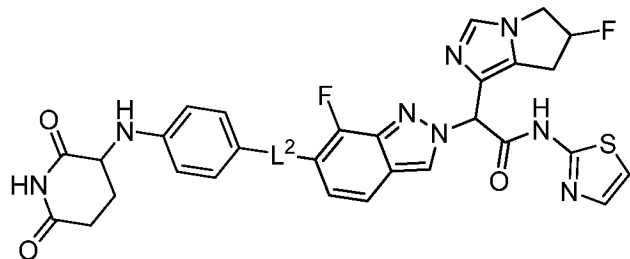
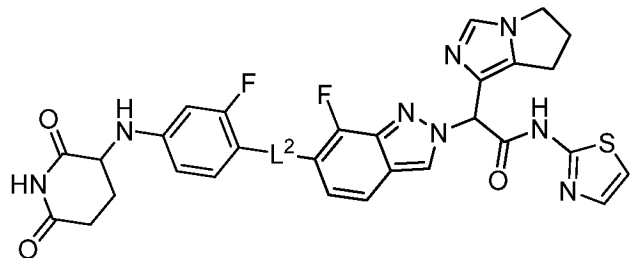
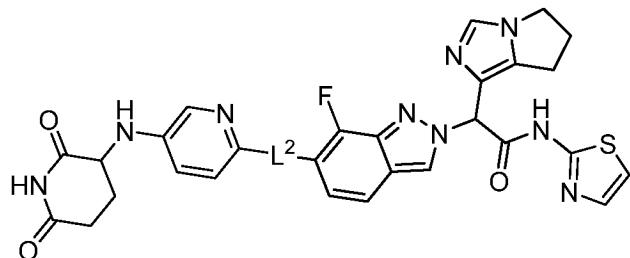
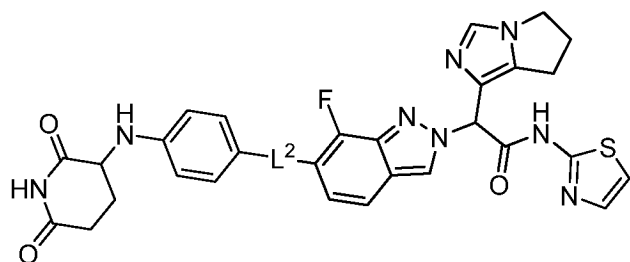
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

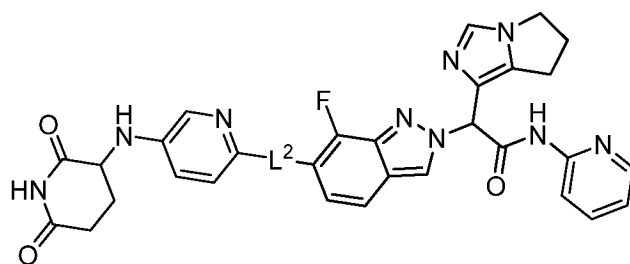
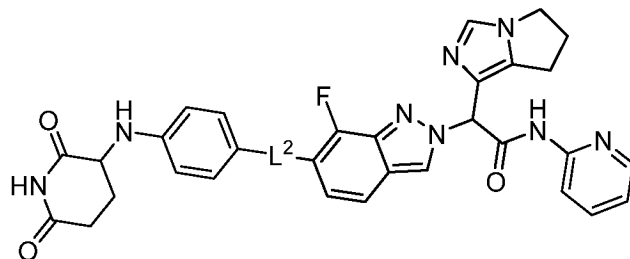
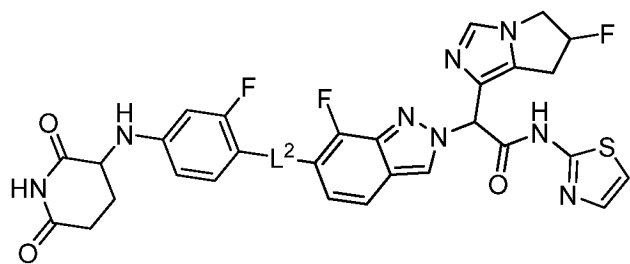




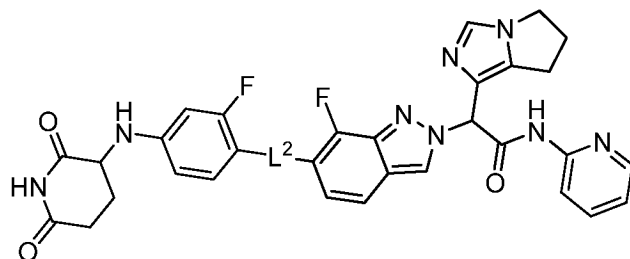


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

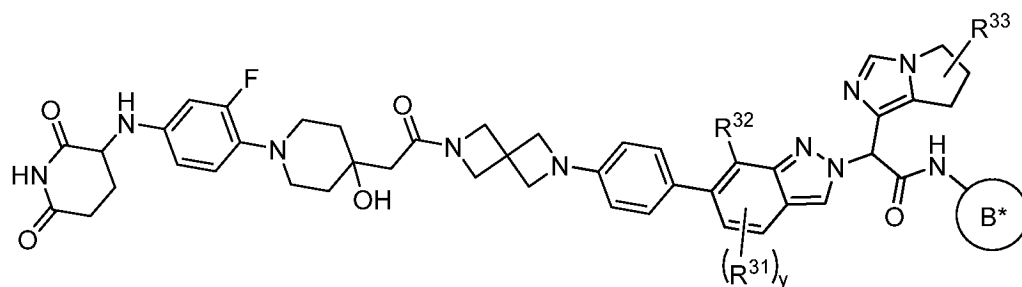
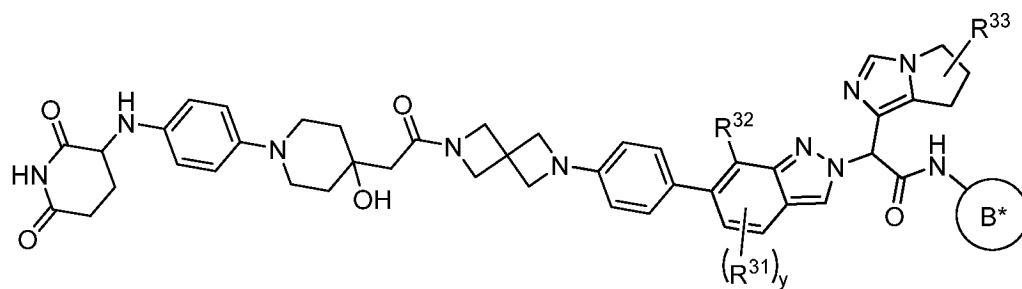


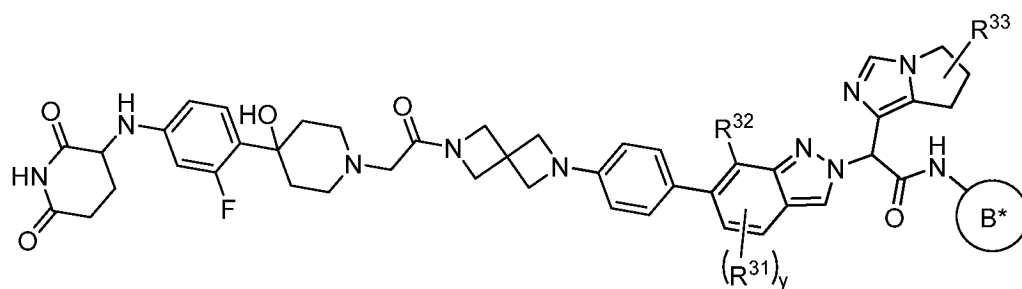
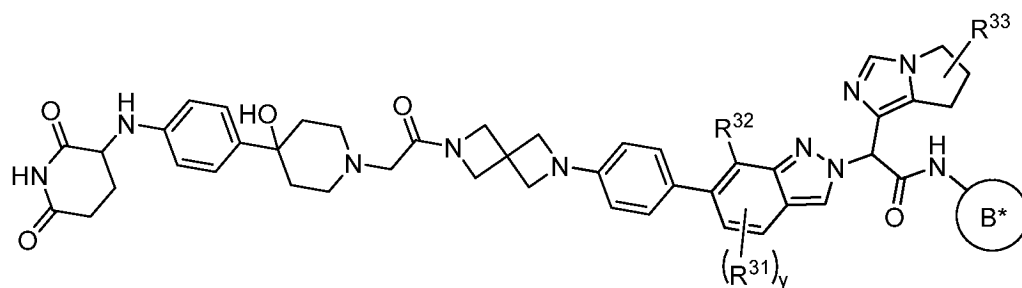
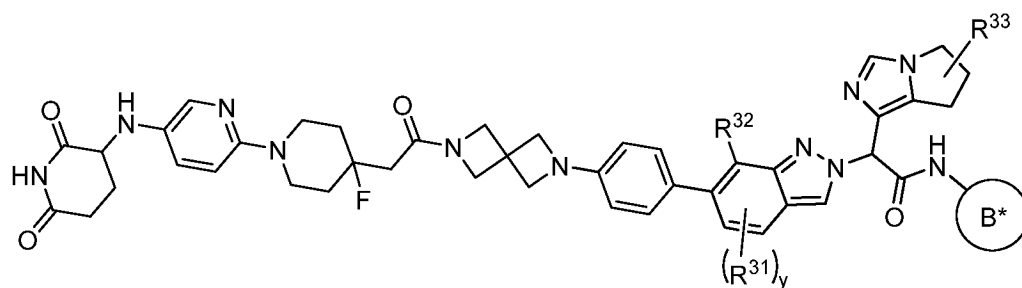
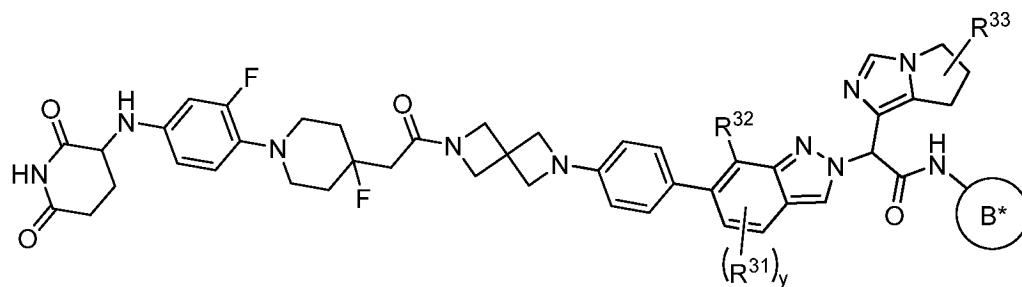
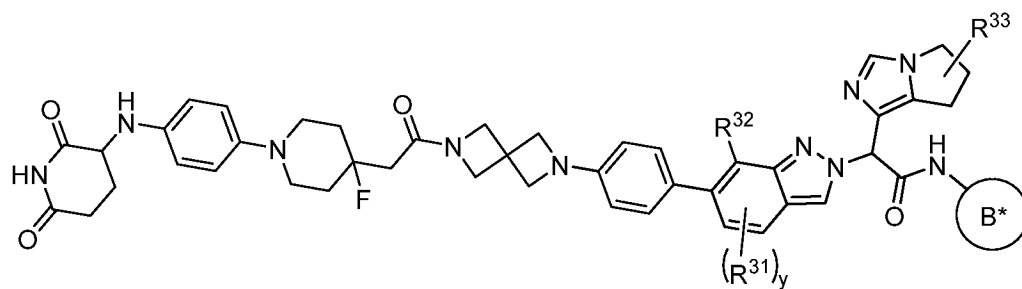
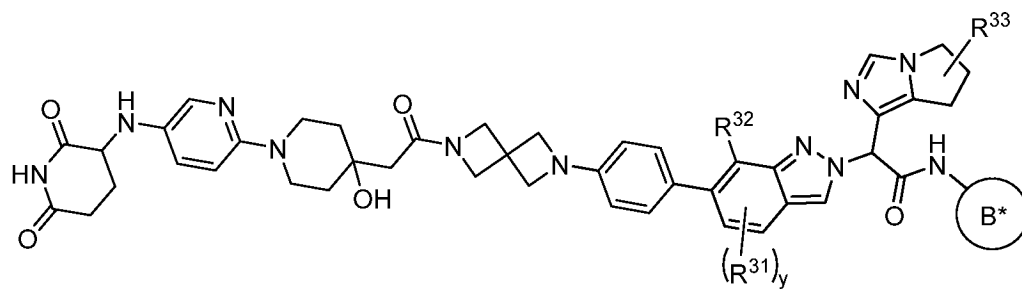


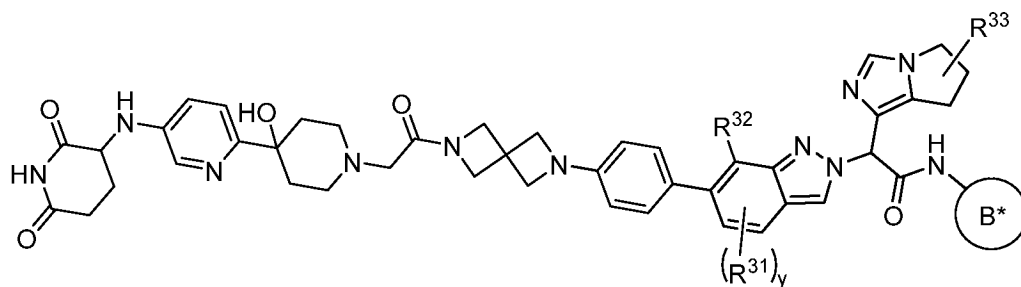
И



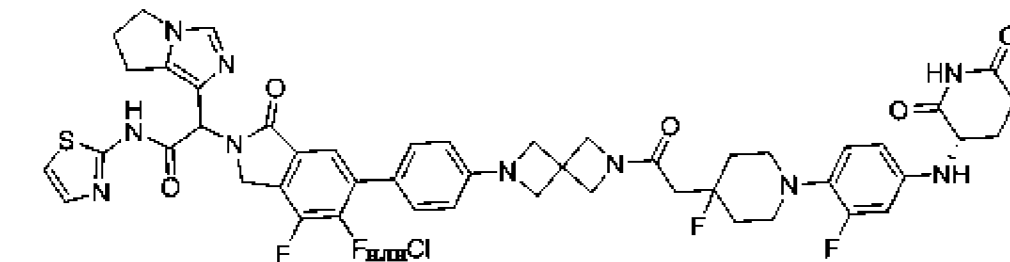
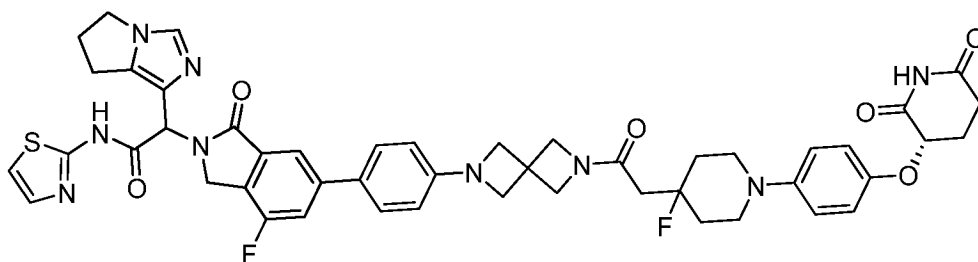
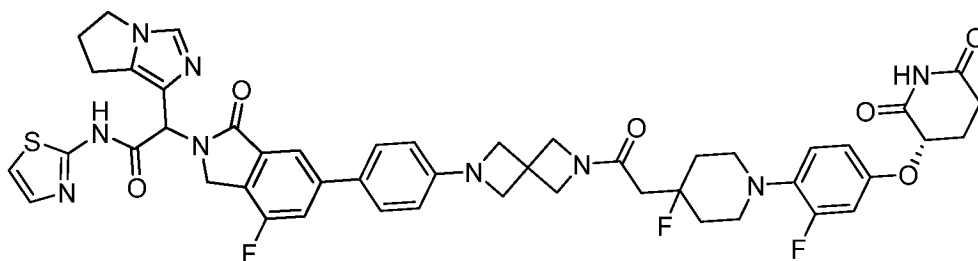
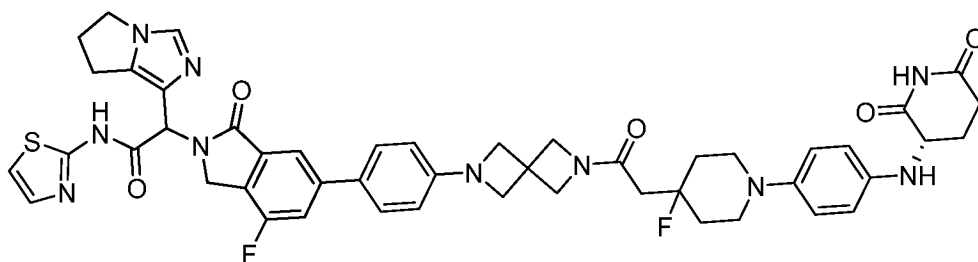
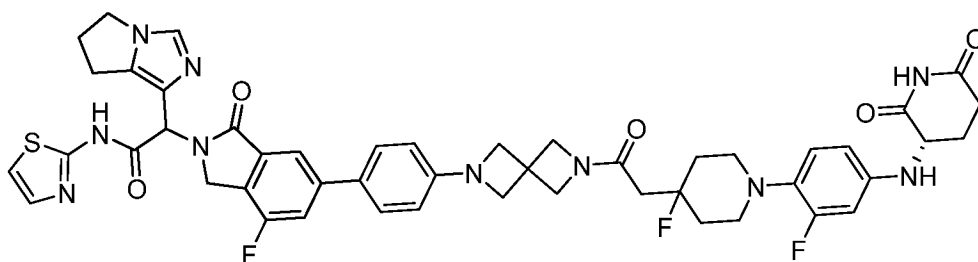
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

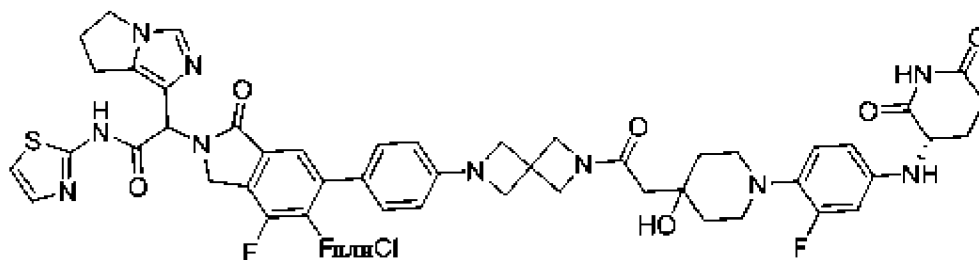
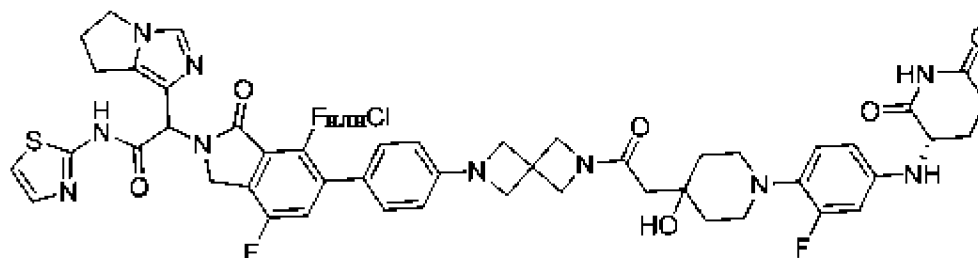
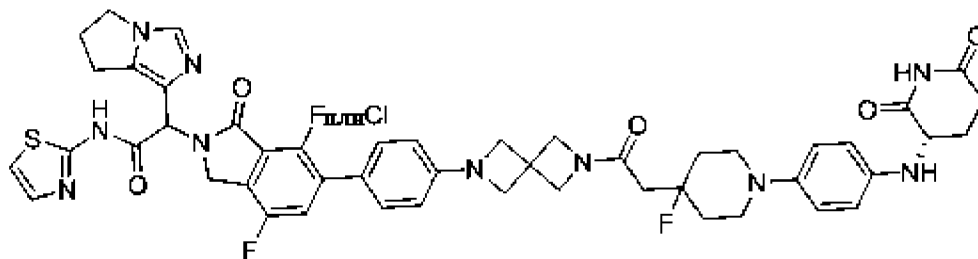
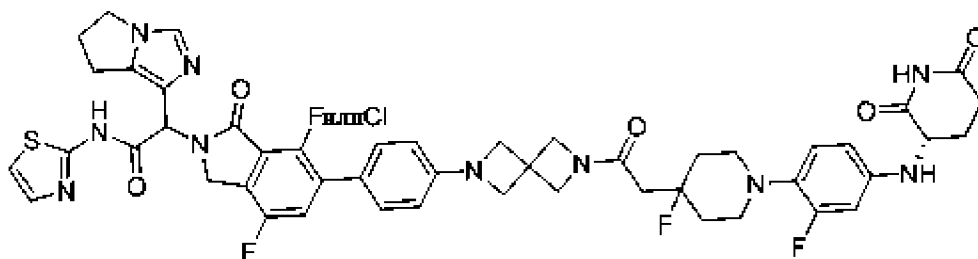
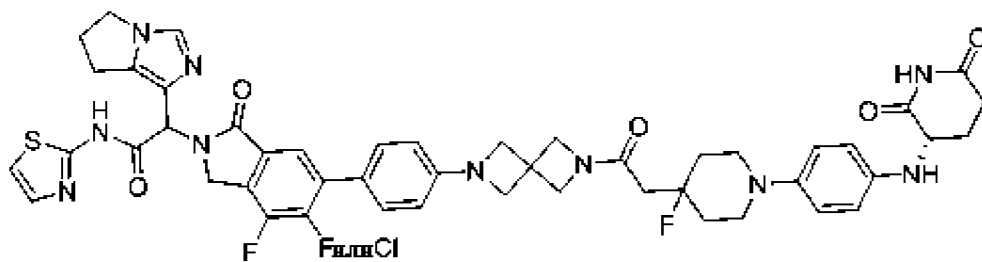






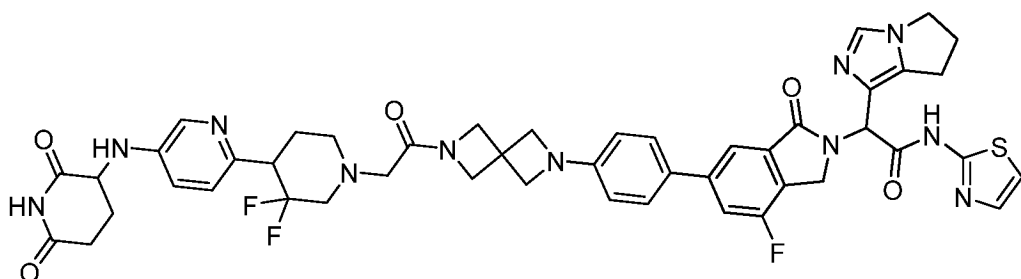
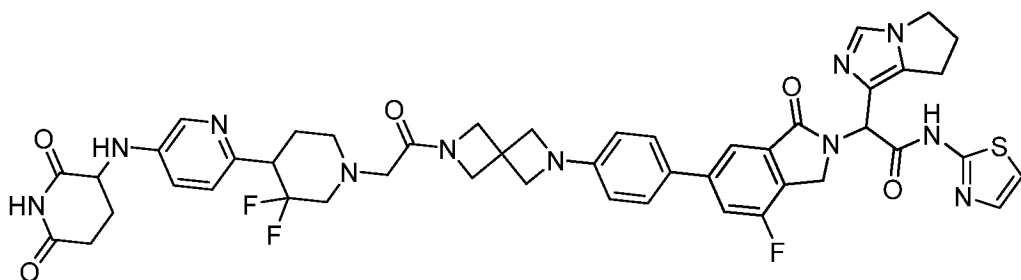
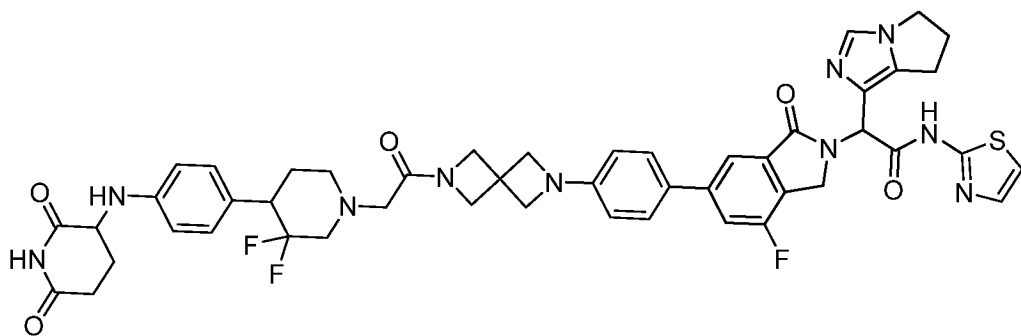
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



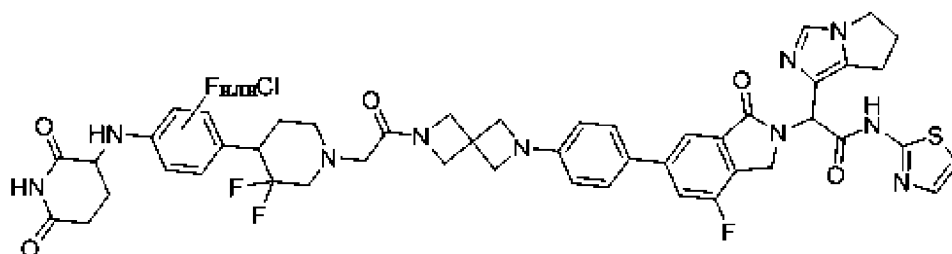


и

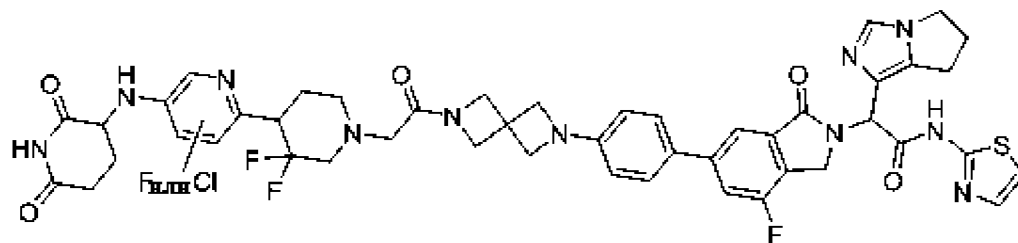
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

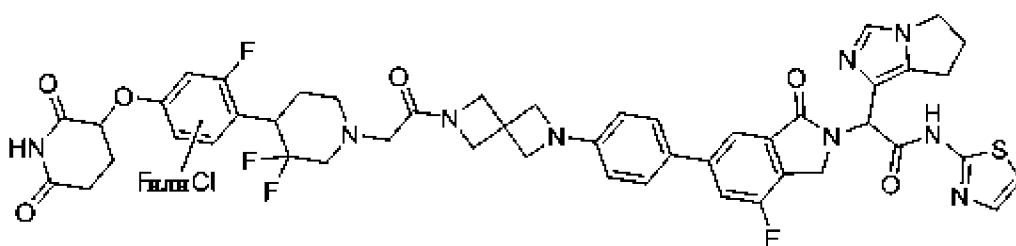
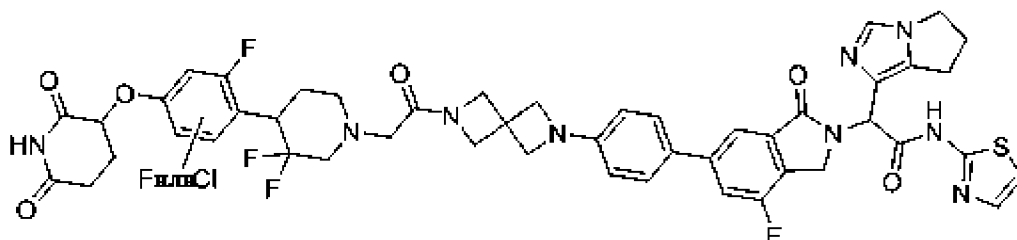
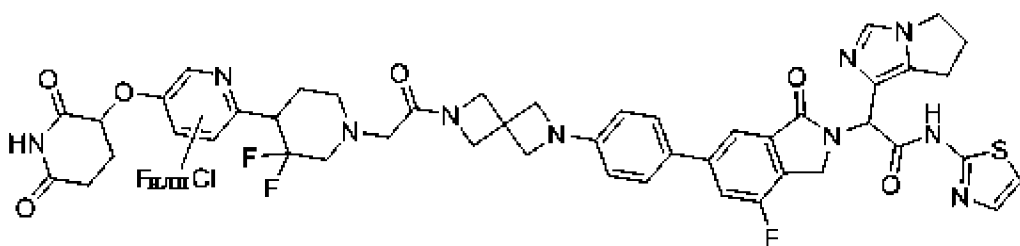


И

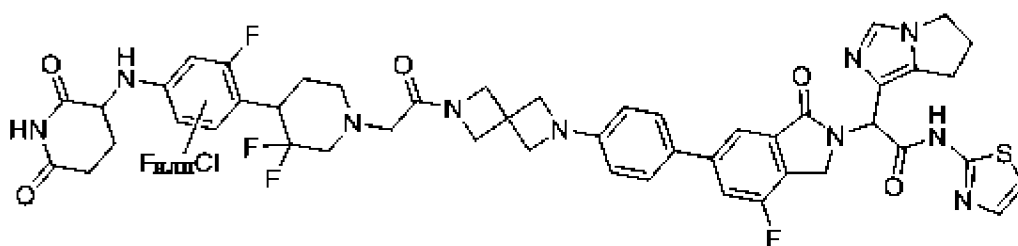


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

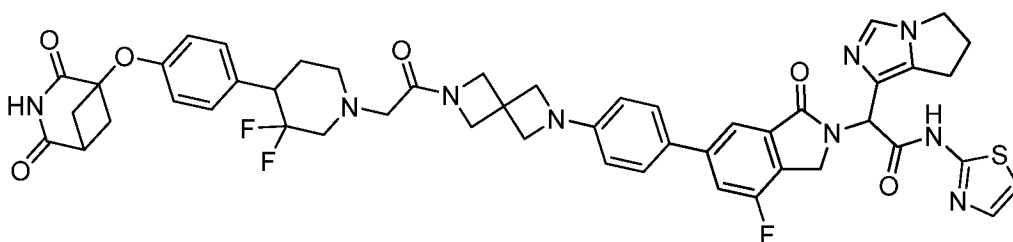
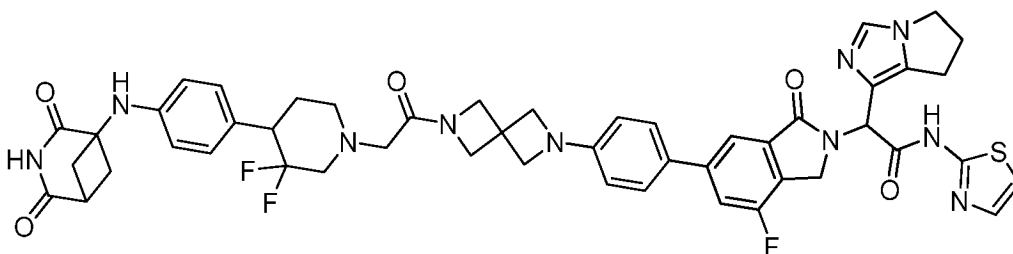


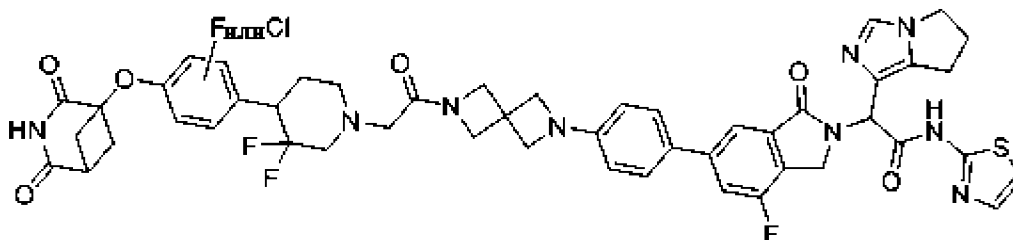
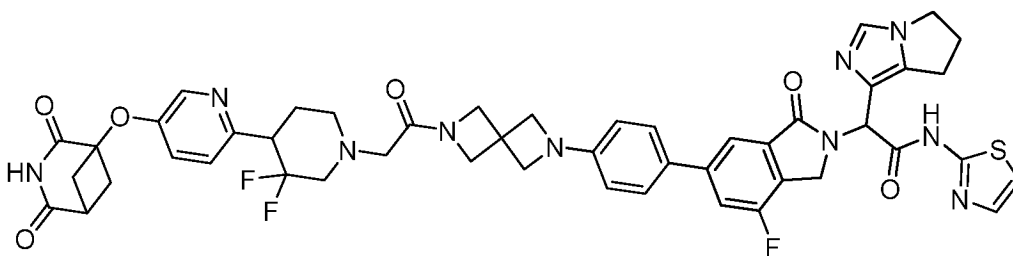
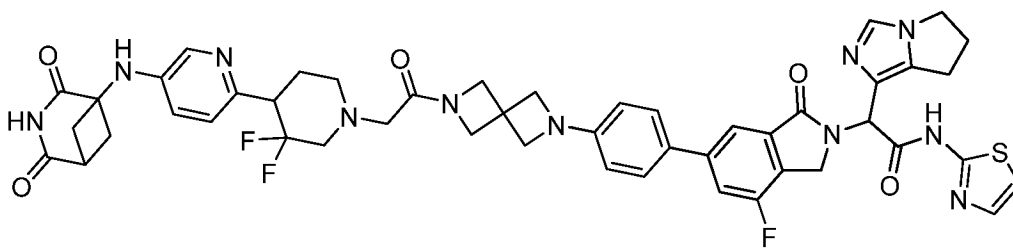


И

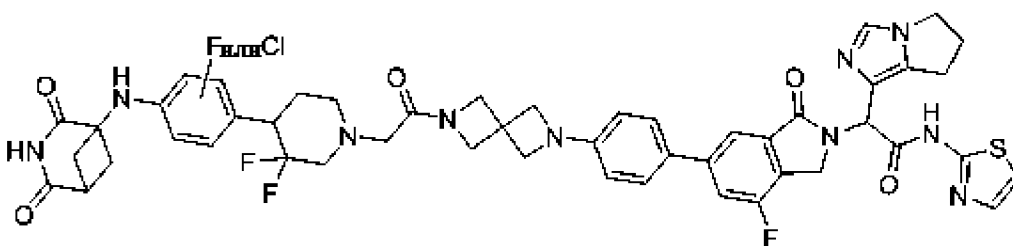


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

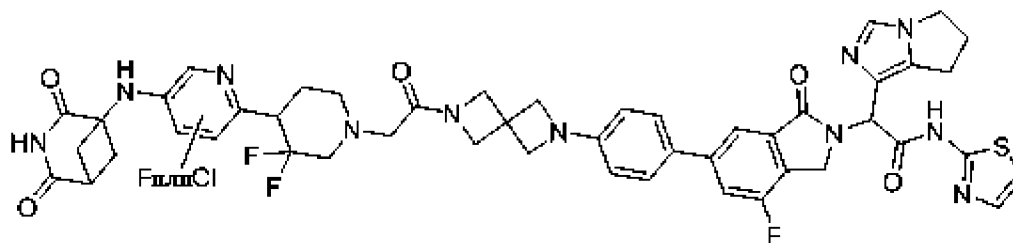


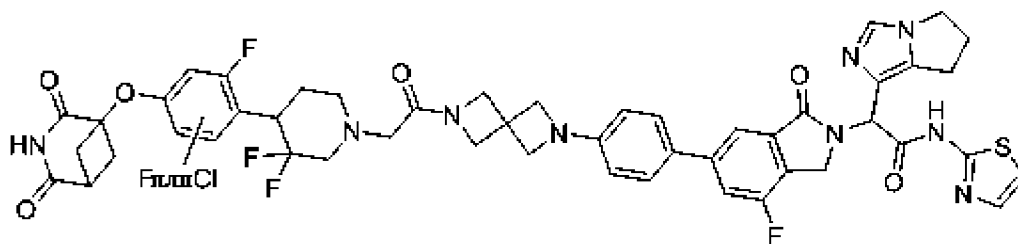
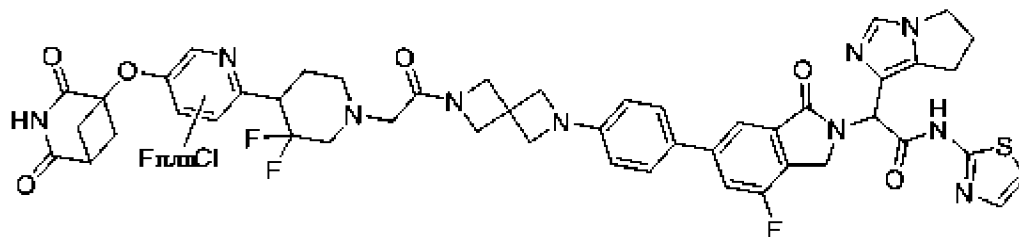


и

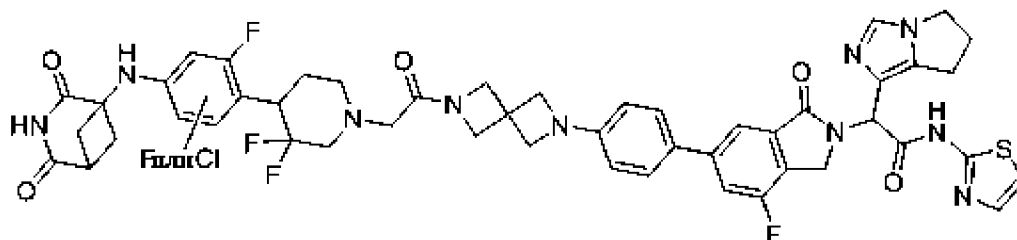


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

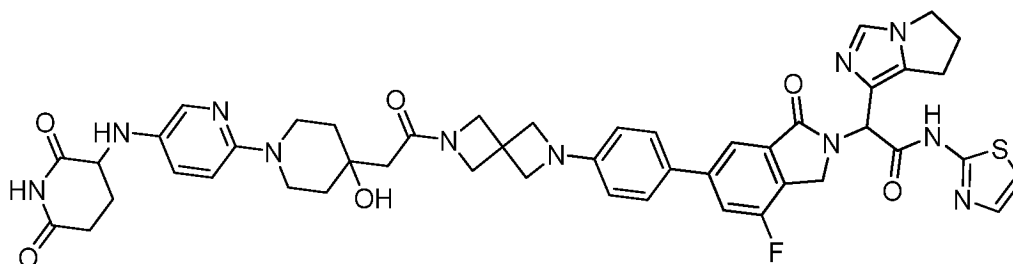
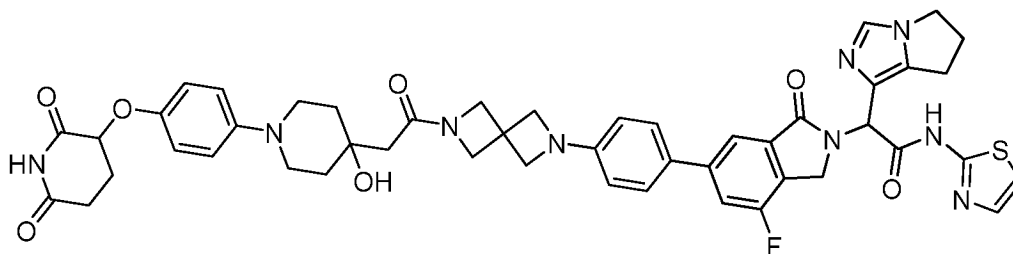
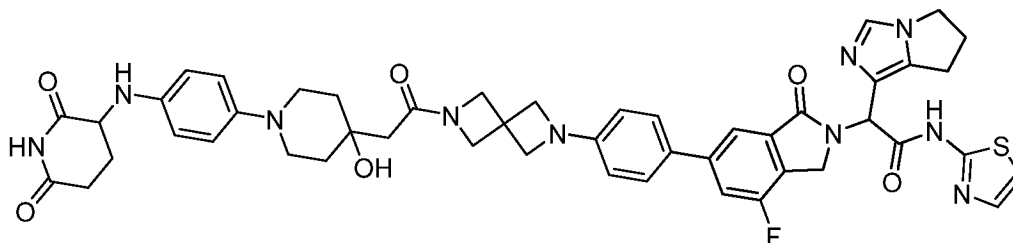


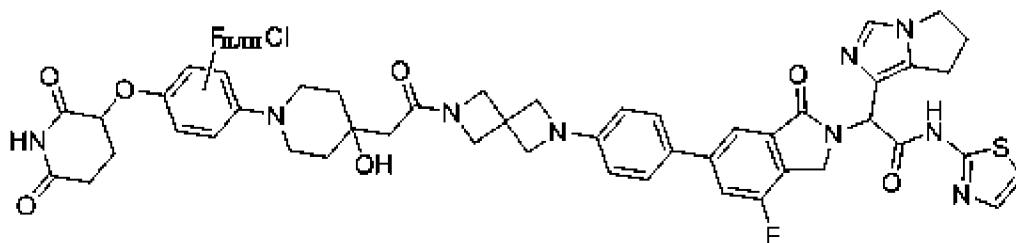
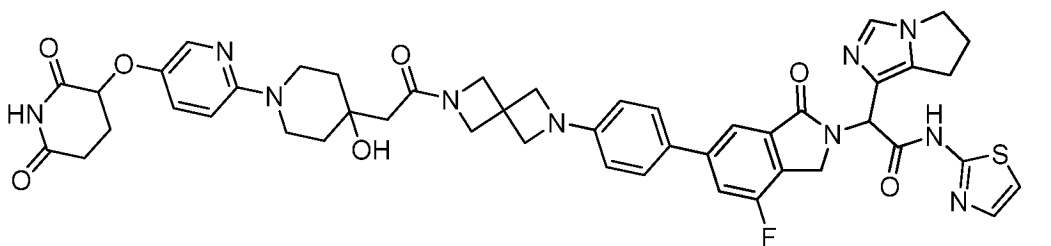


И

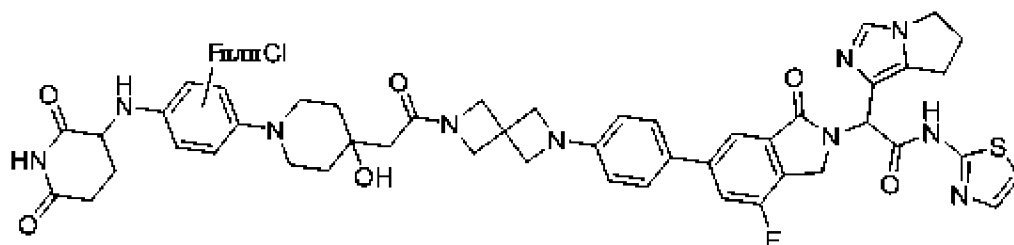


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

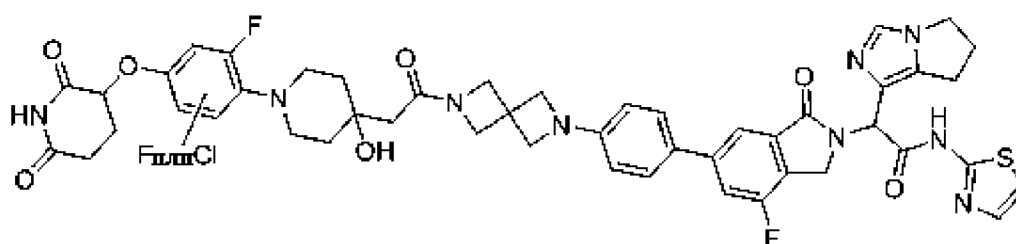
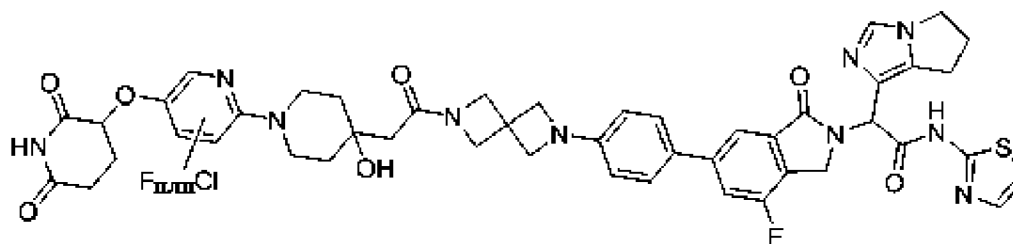
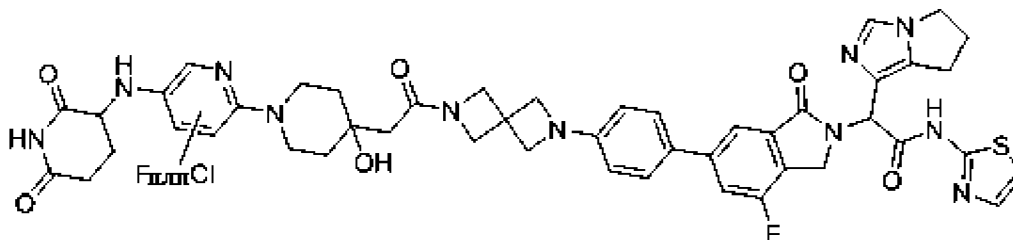




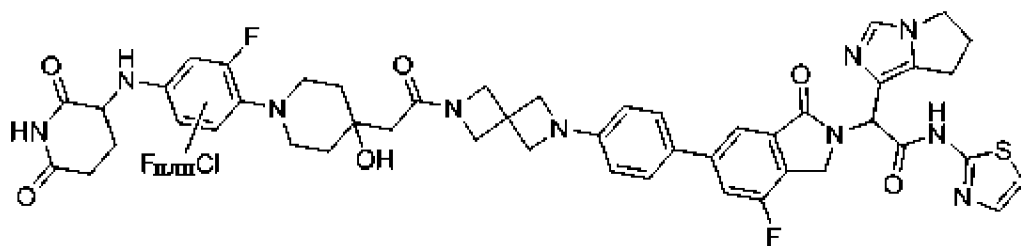
И



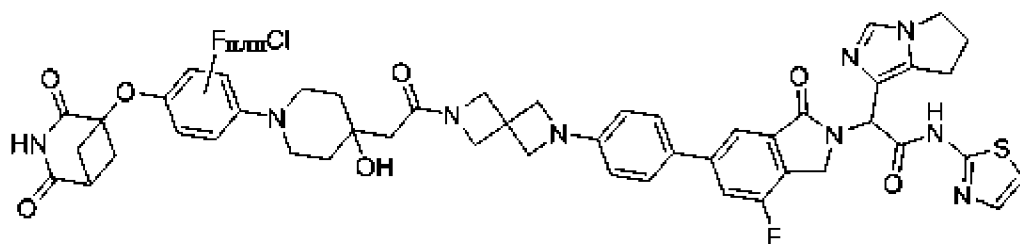
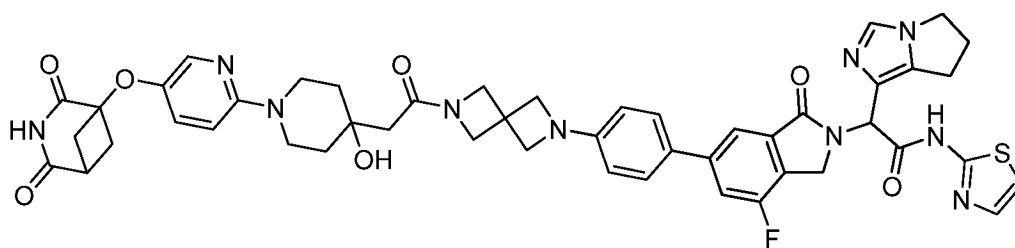
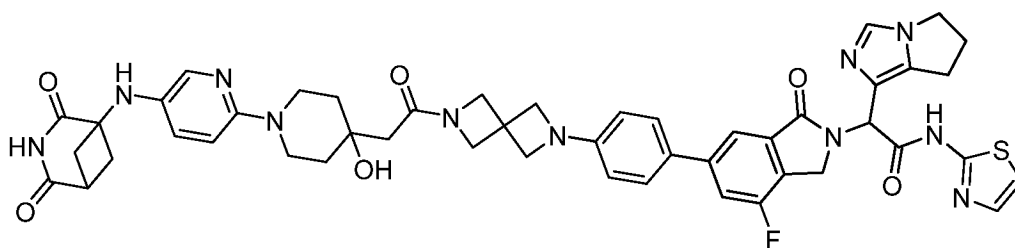
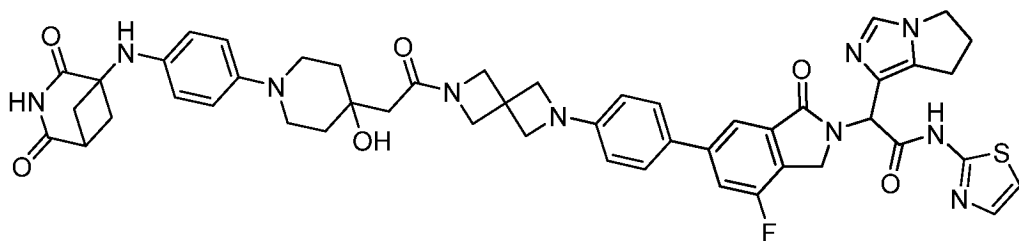
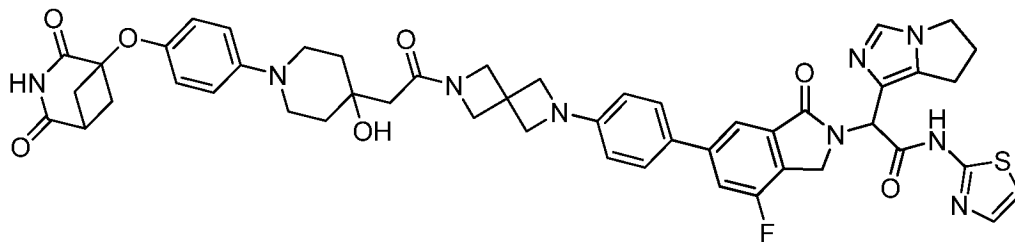
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

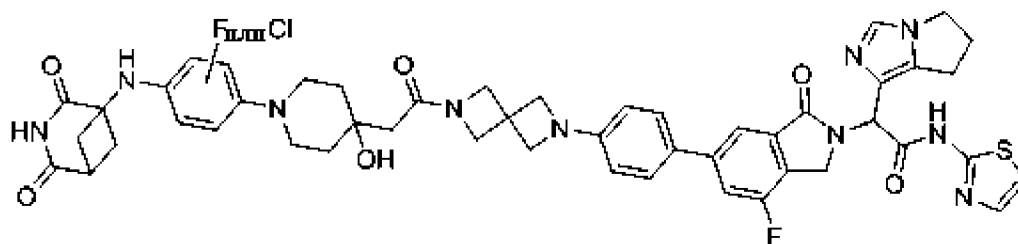


И



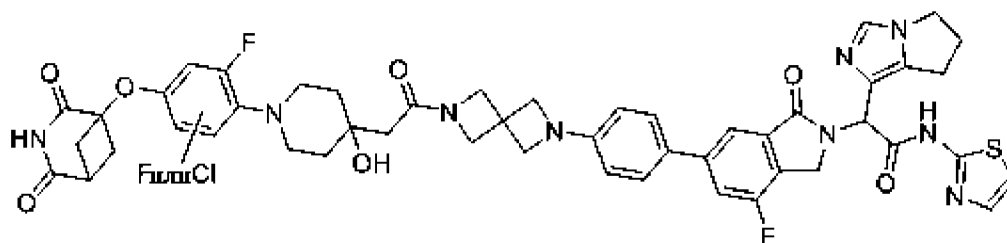
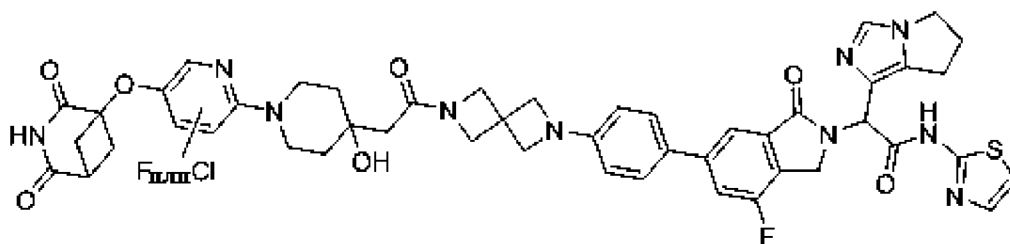
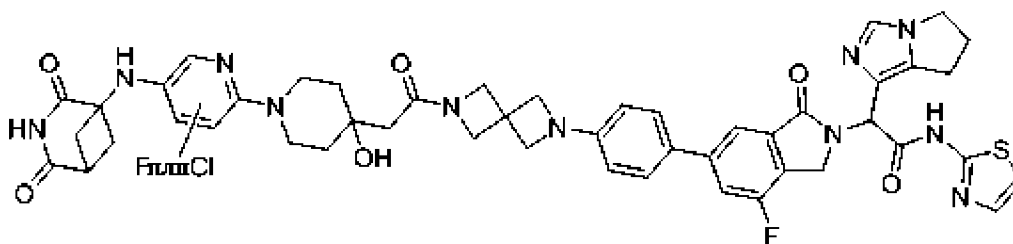
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



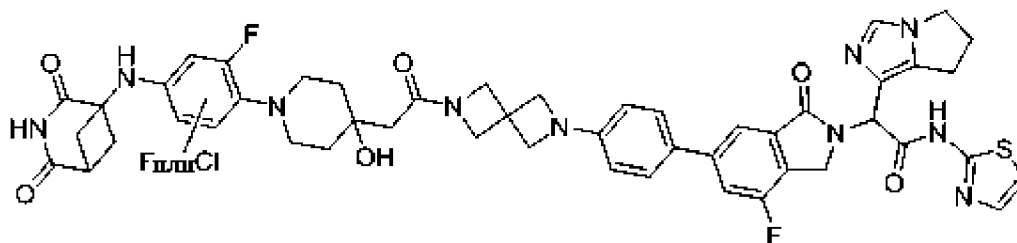


и

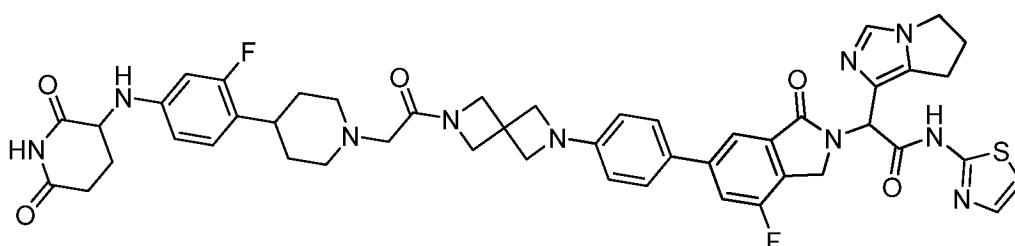
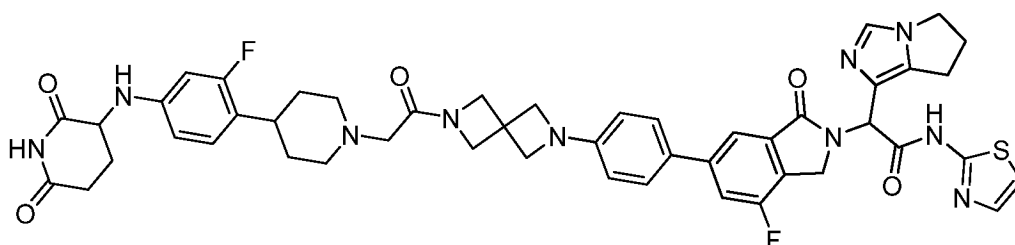
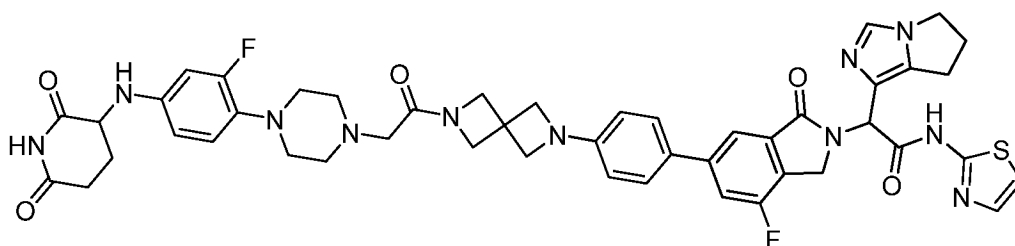
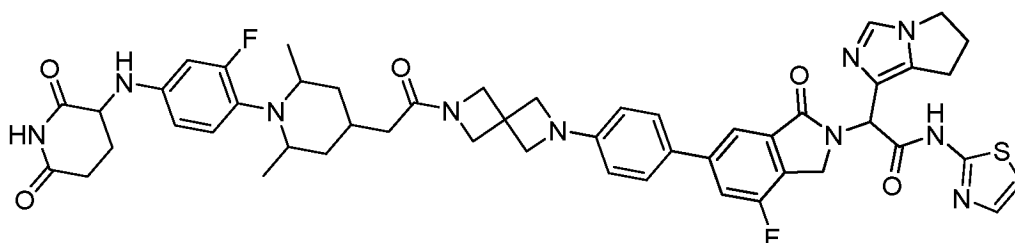
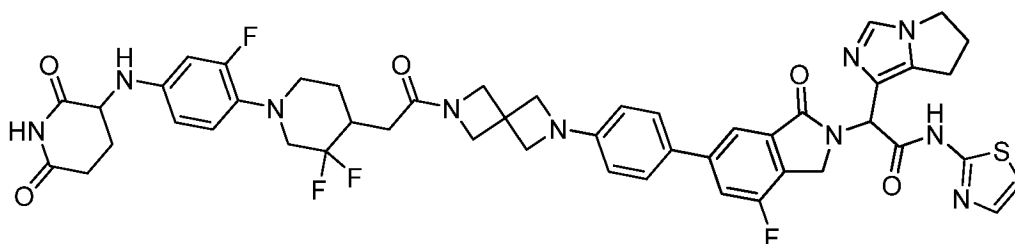
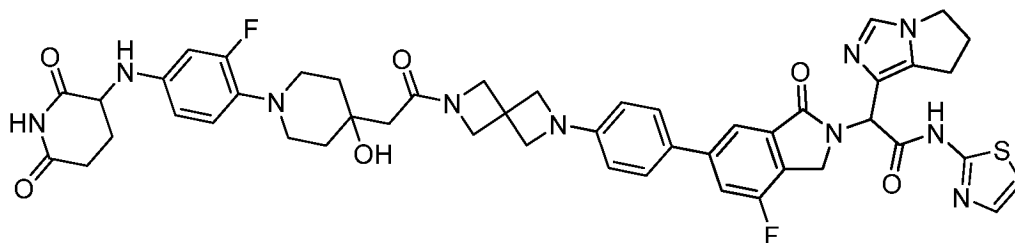
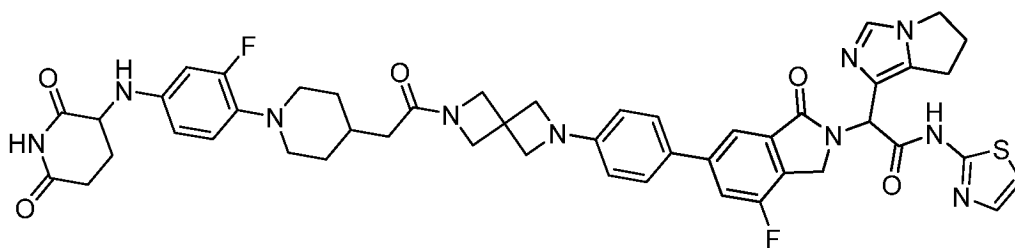
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

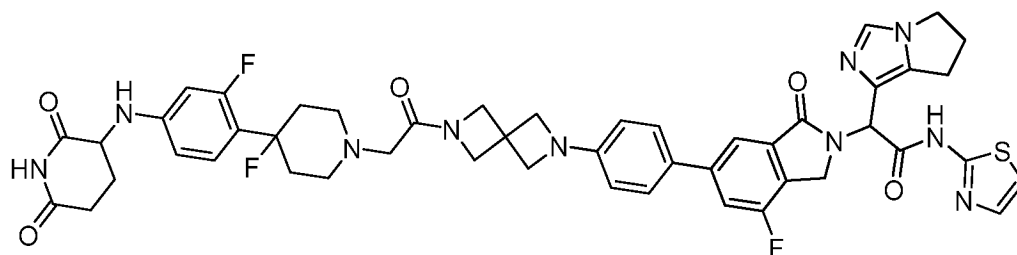
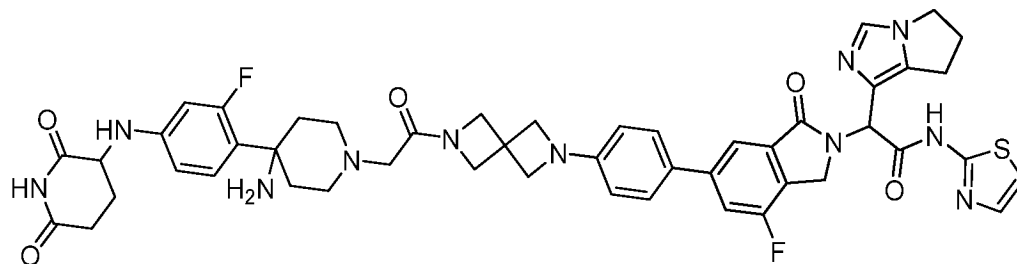
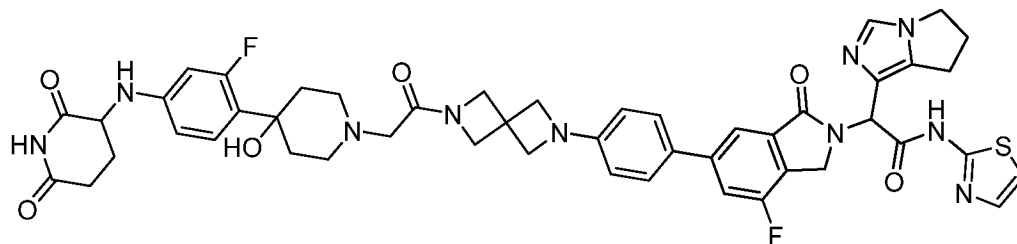
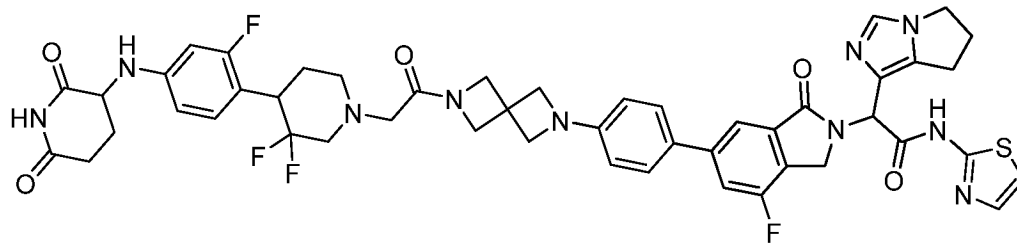
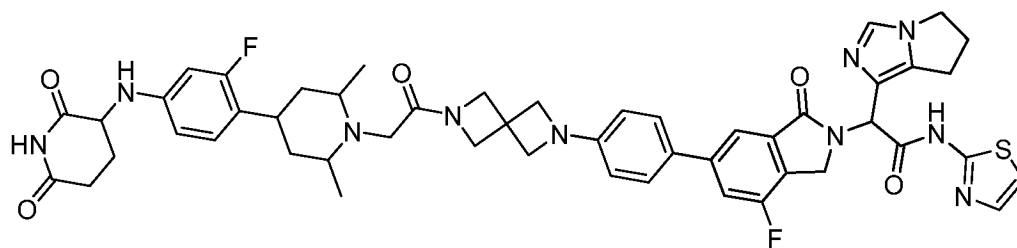


и

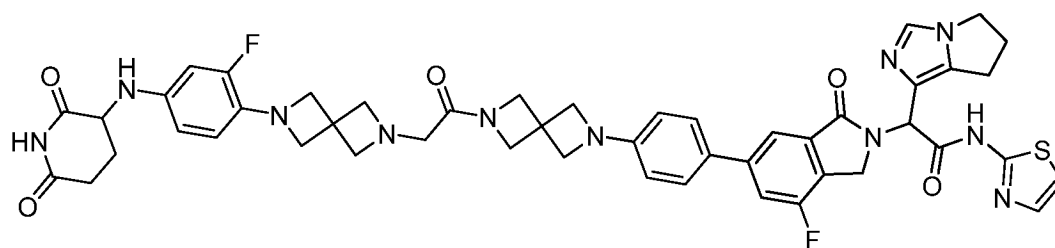


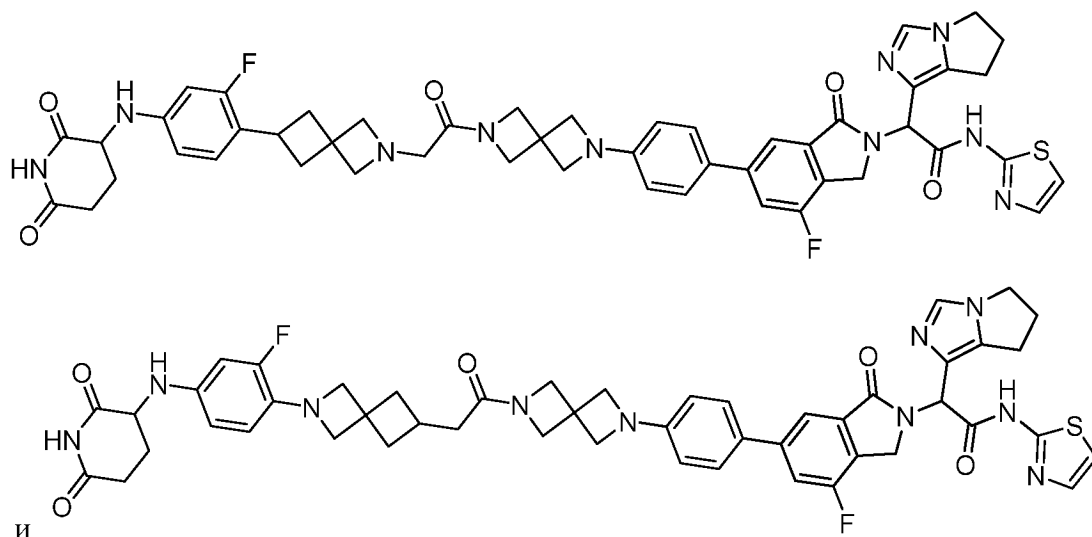
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



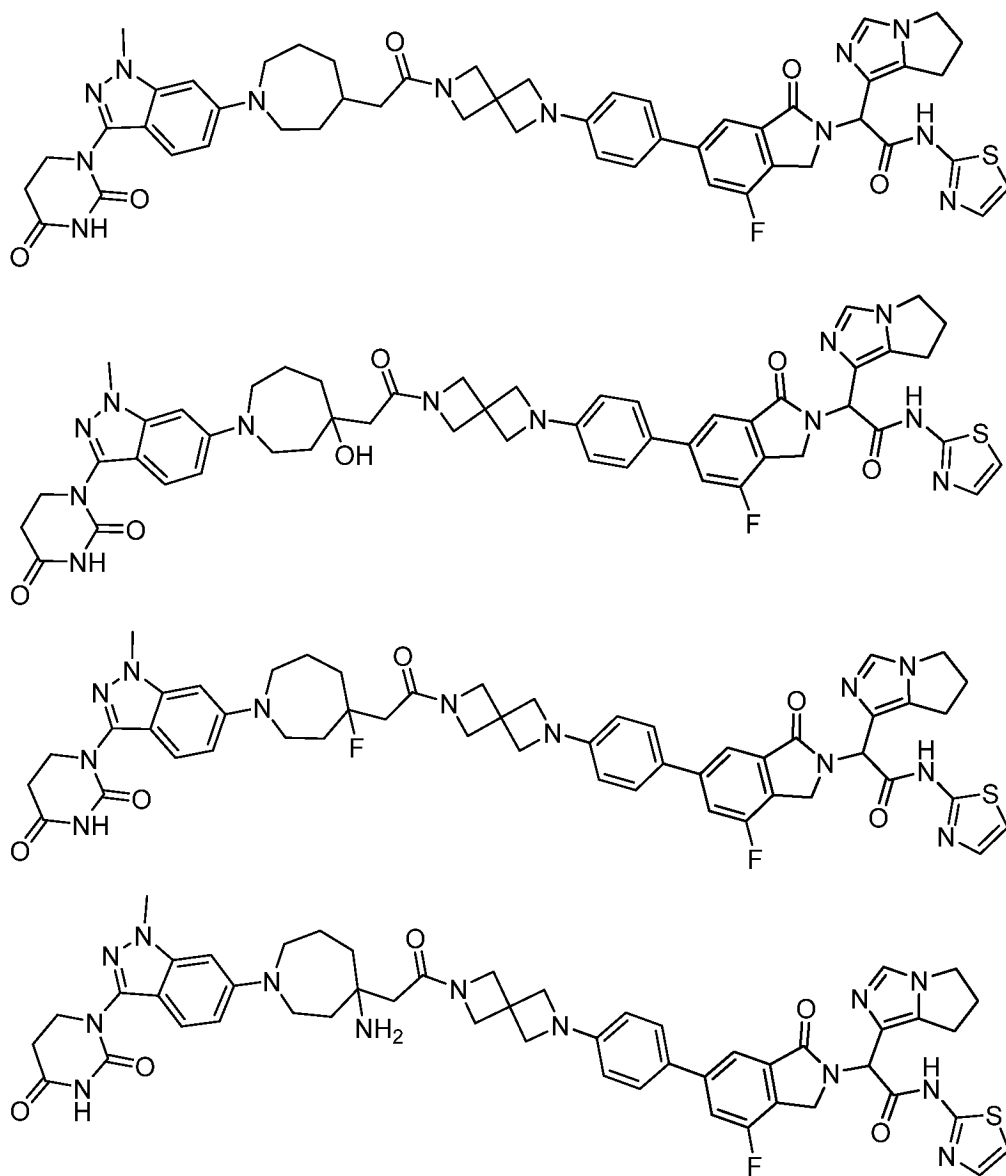


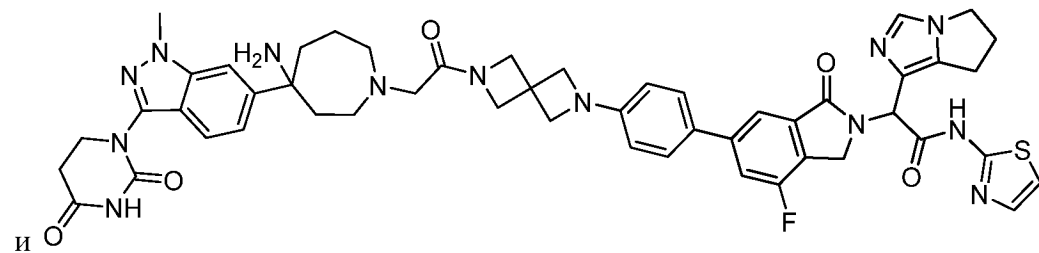
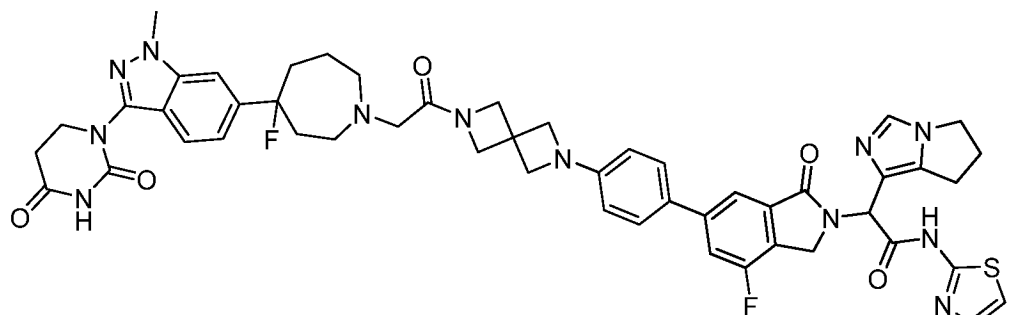
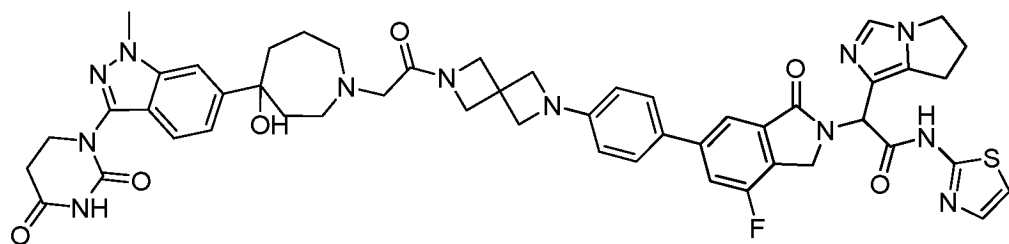
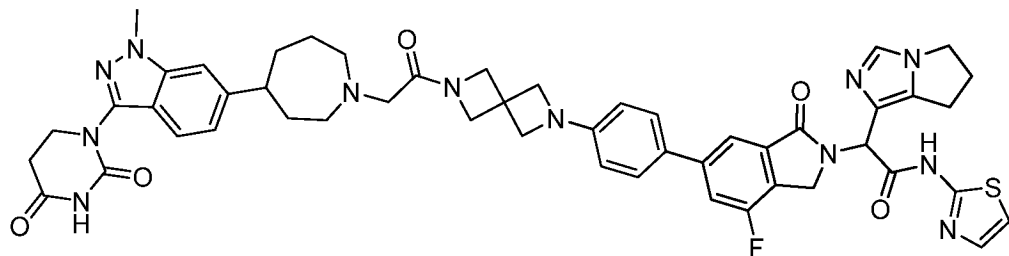
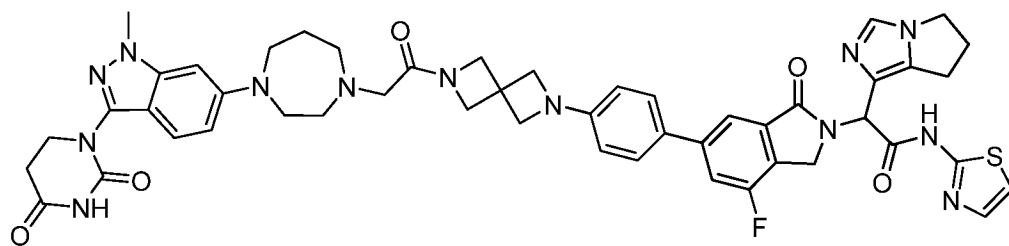
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



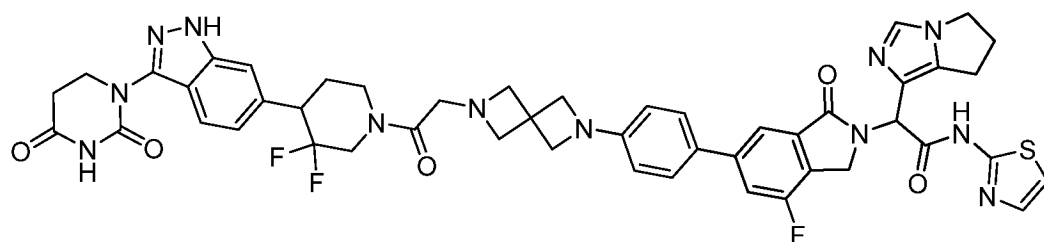


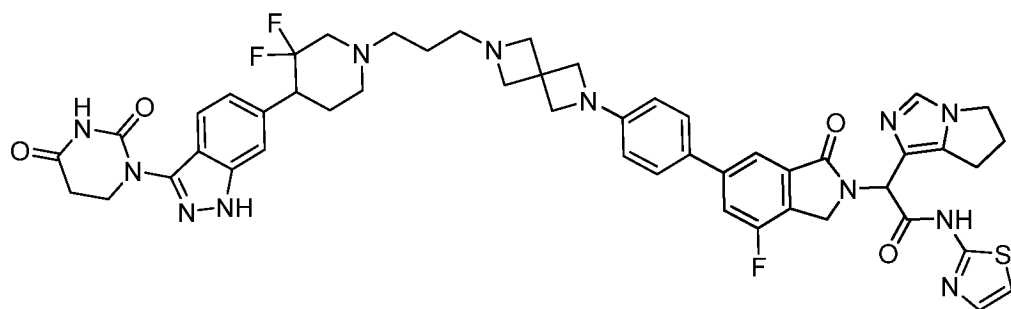
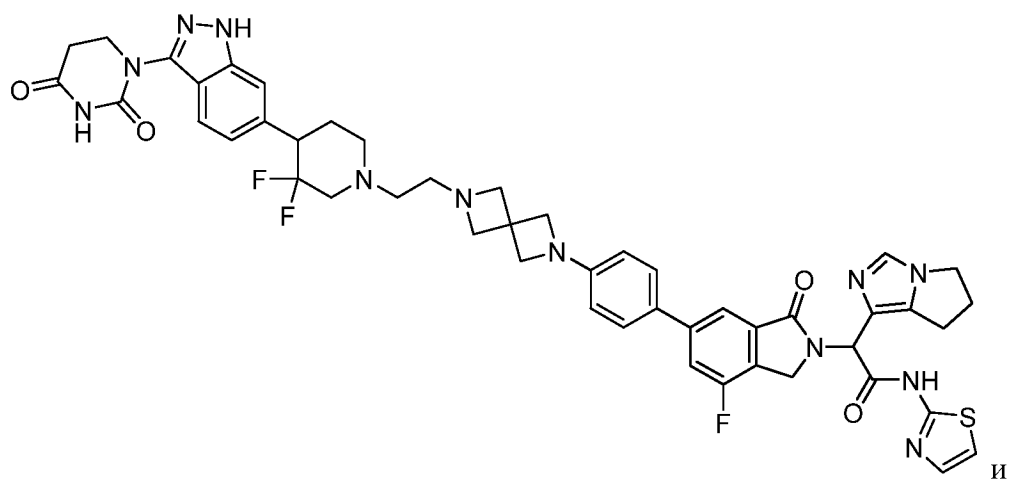
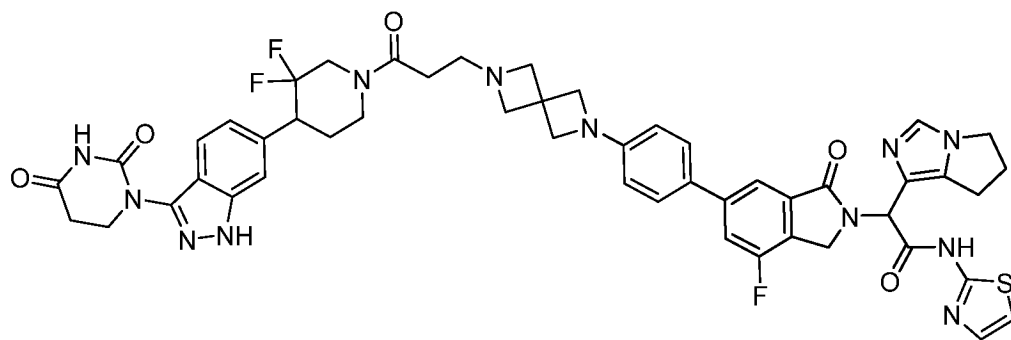
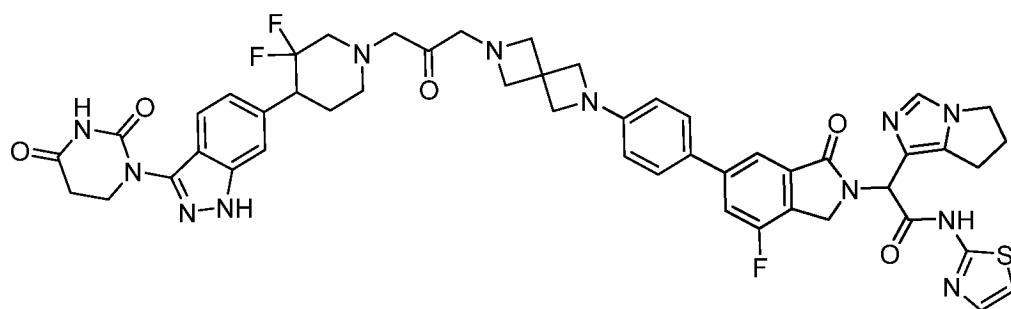
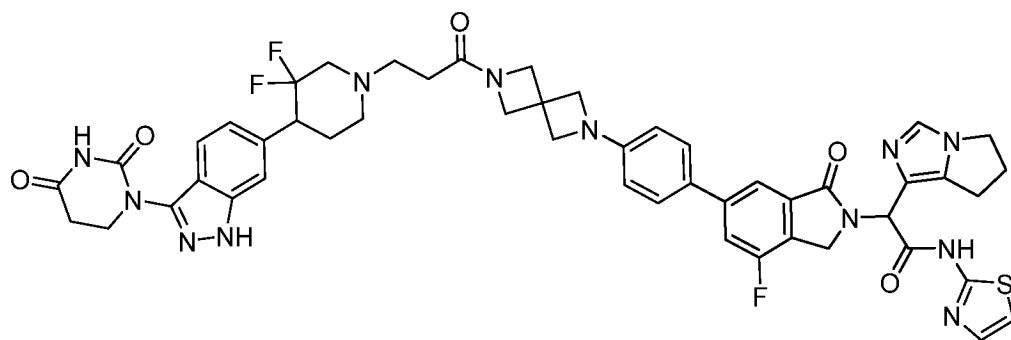
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



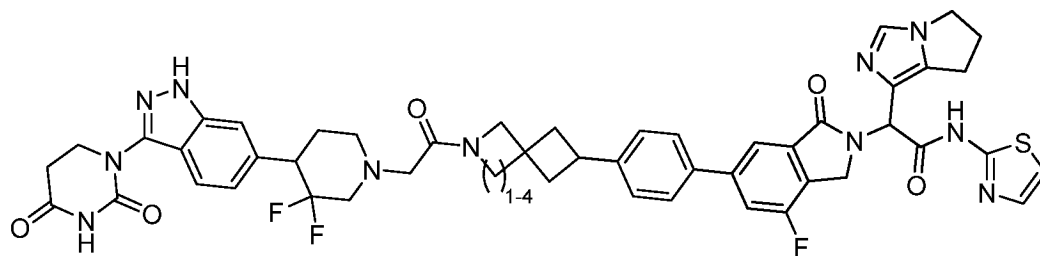
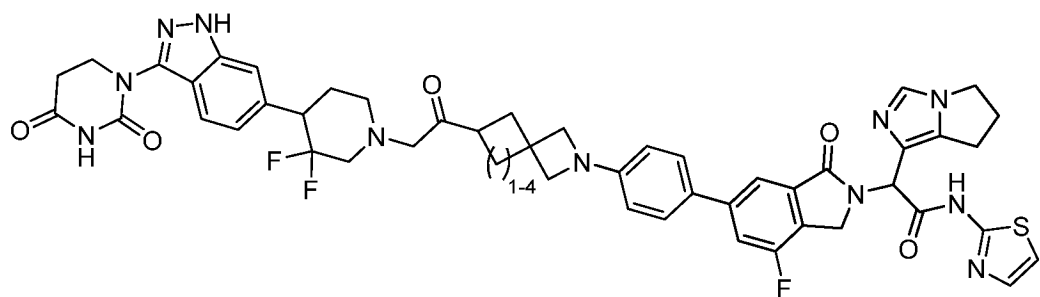
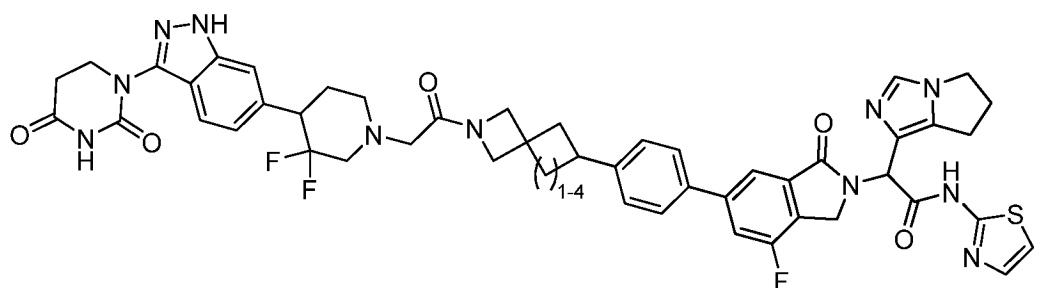
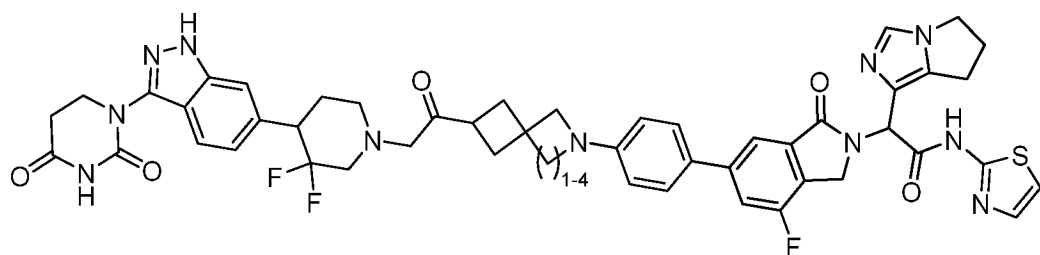
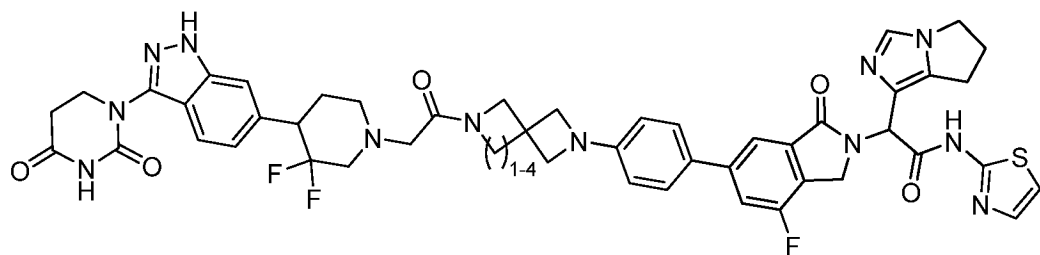
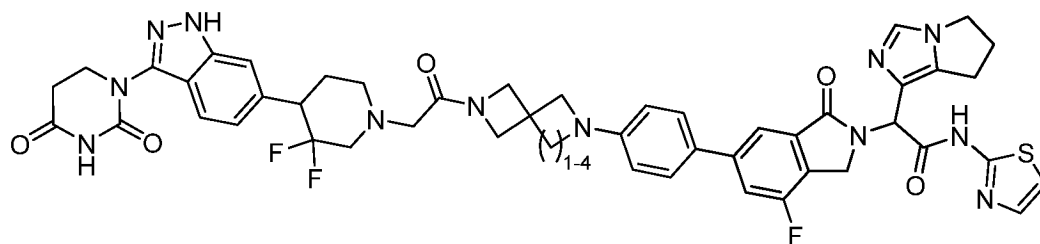


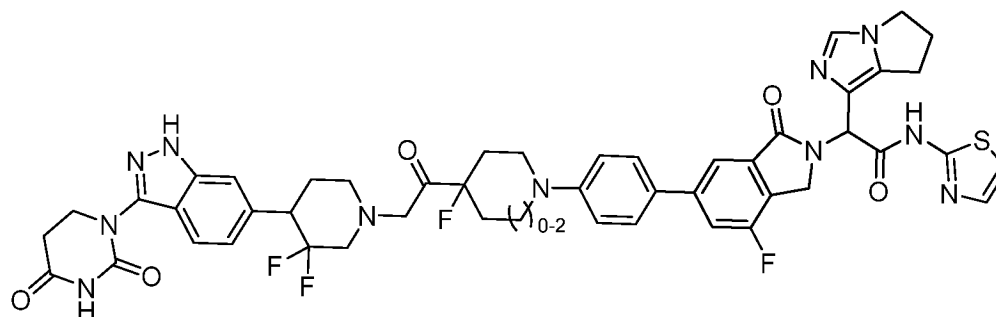
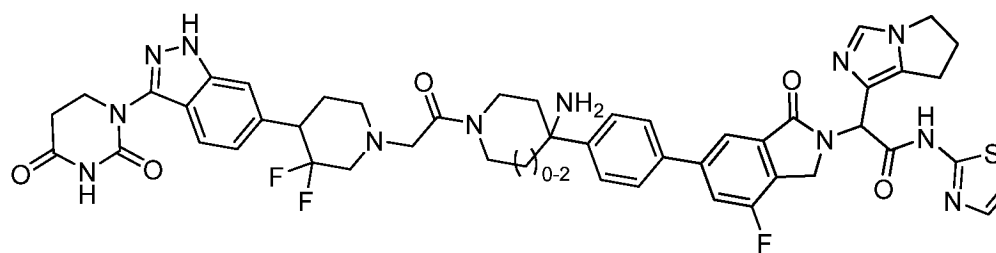
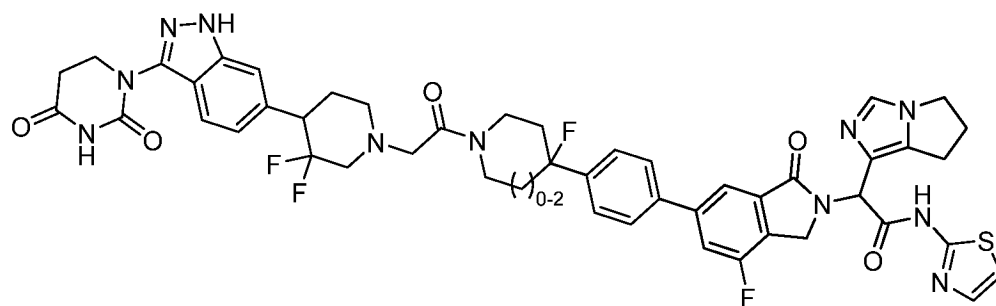
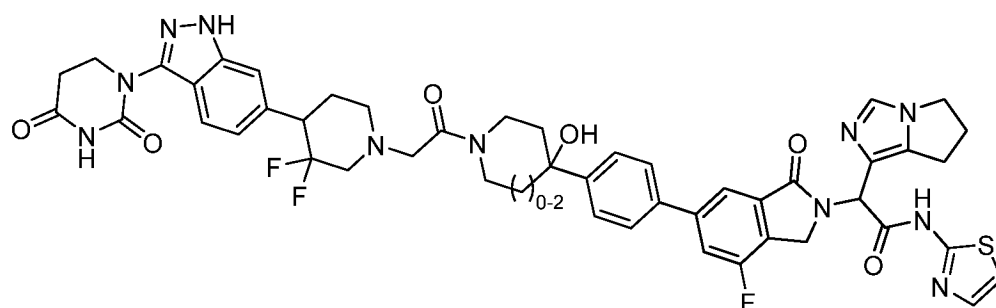
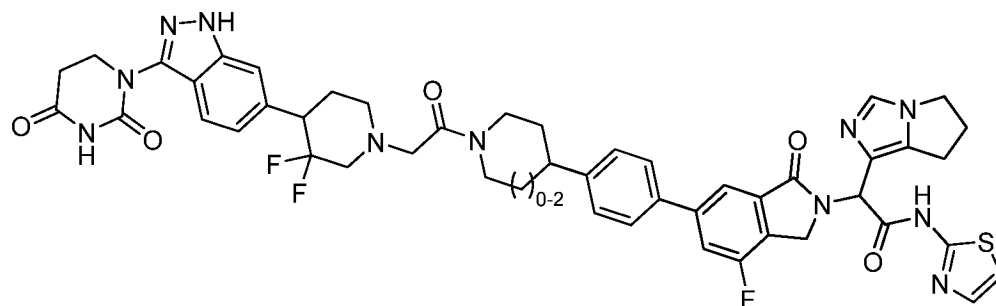
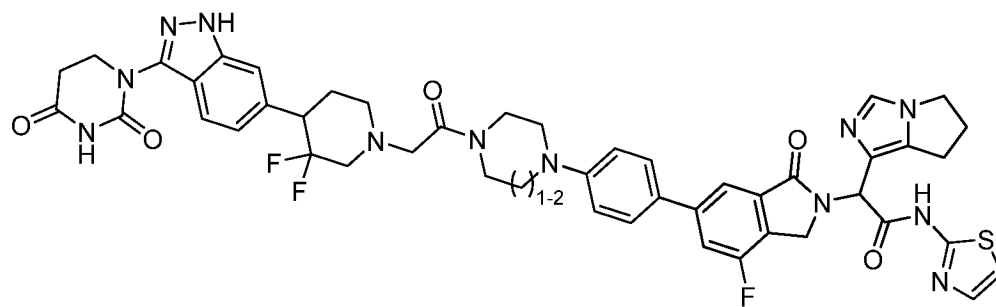
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

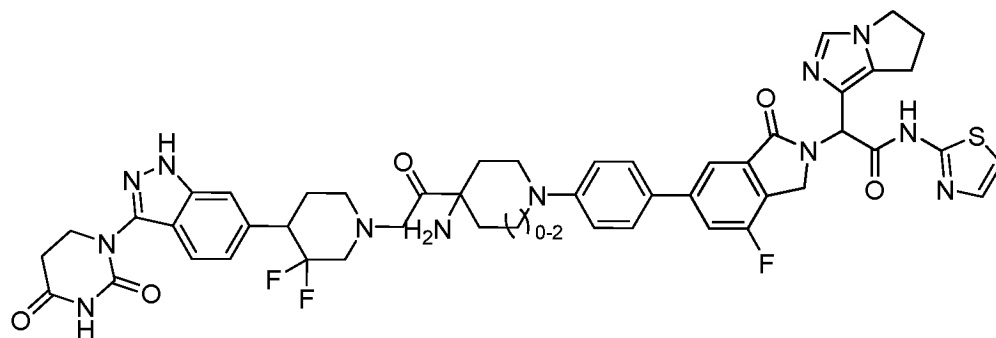
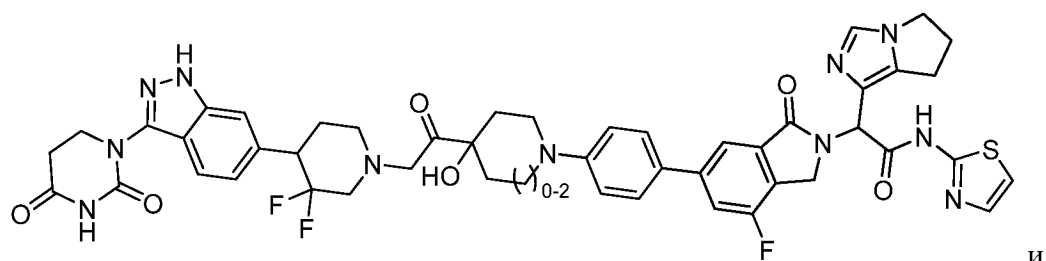




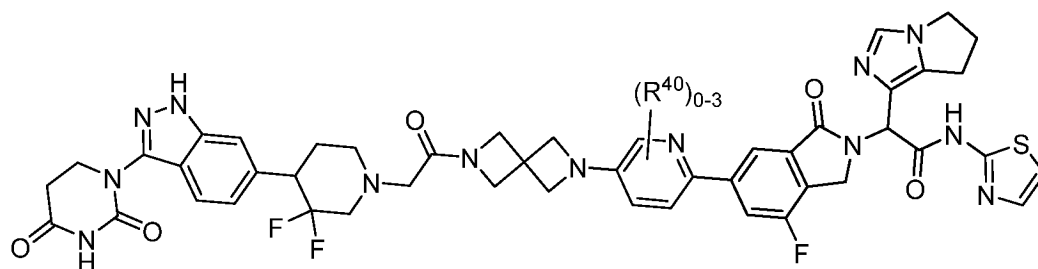
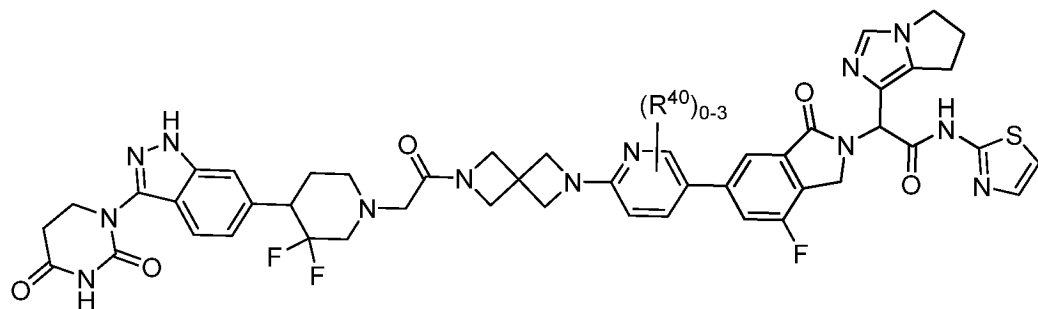
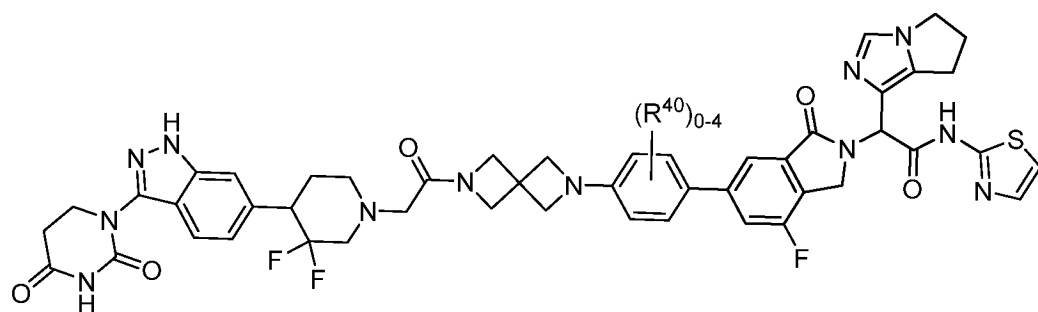
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

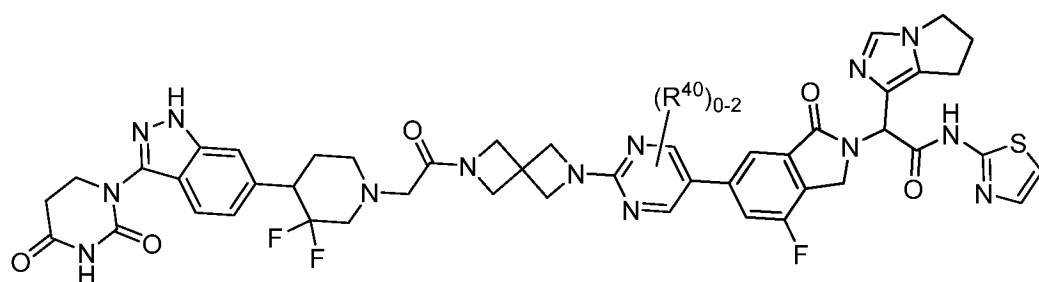
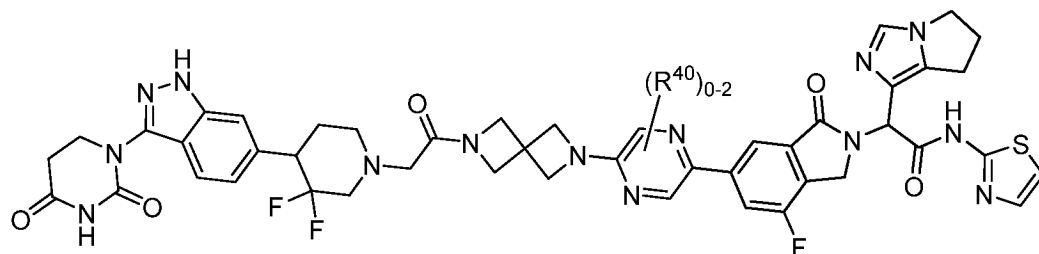
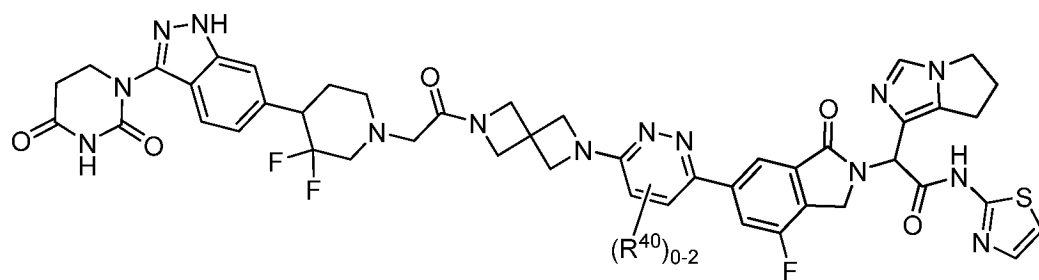




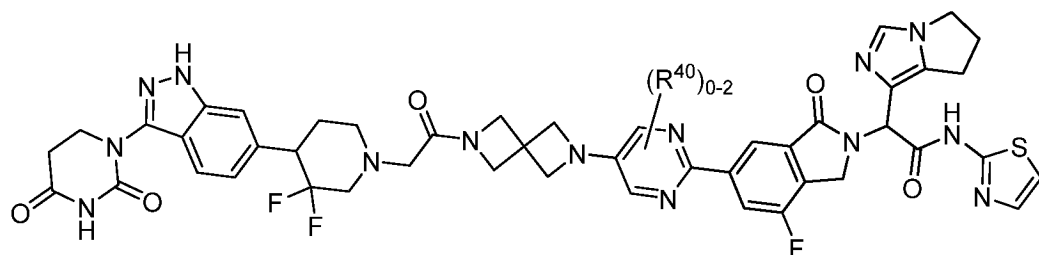


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

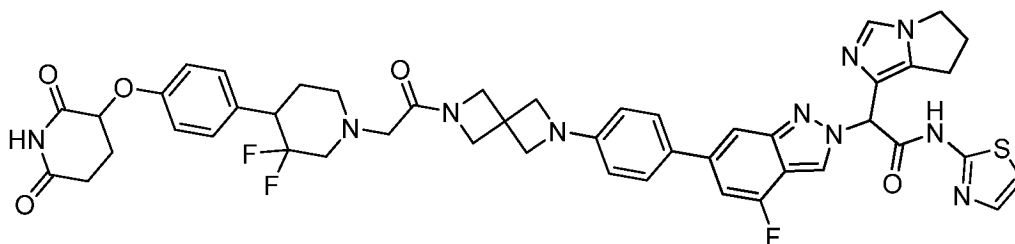
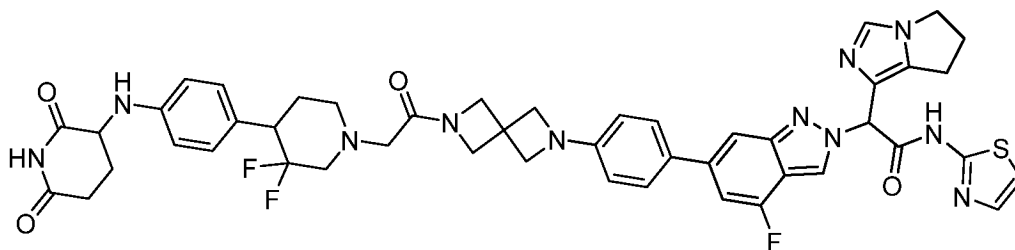


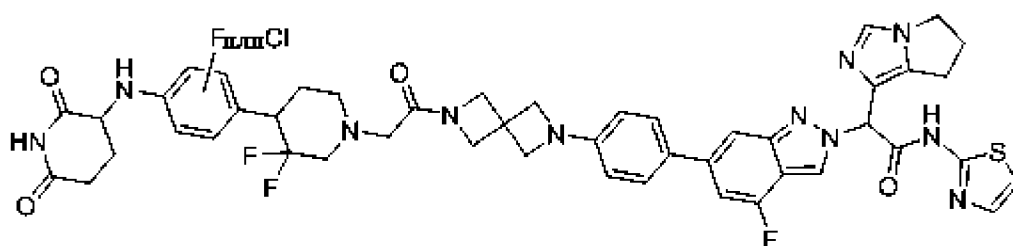
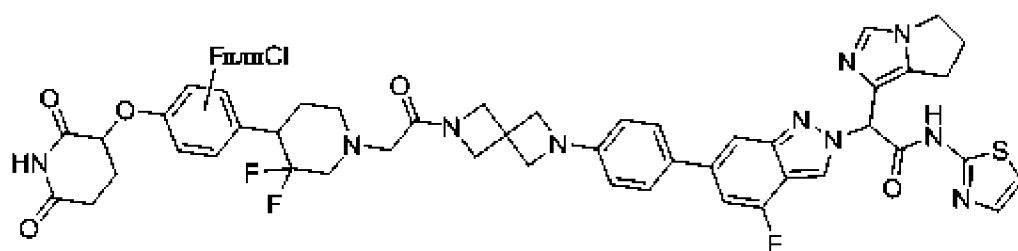
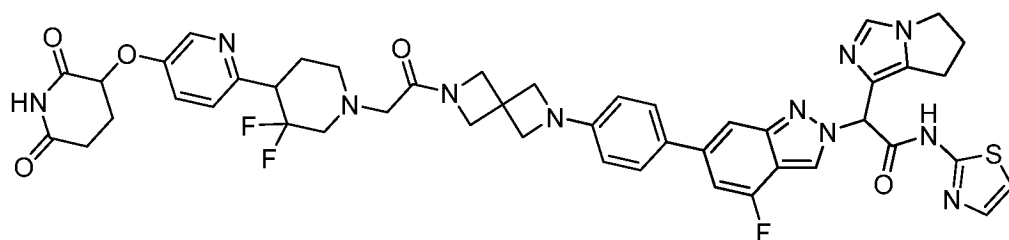
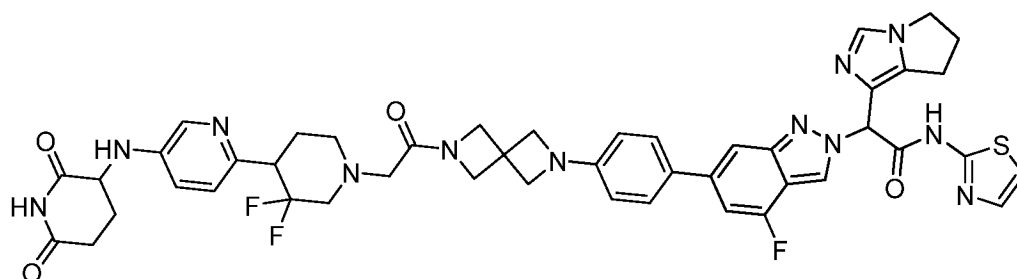
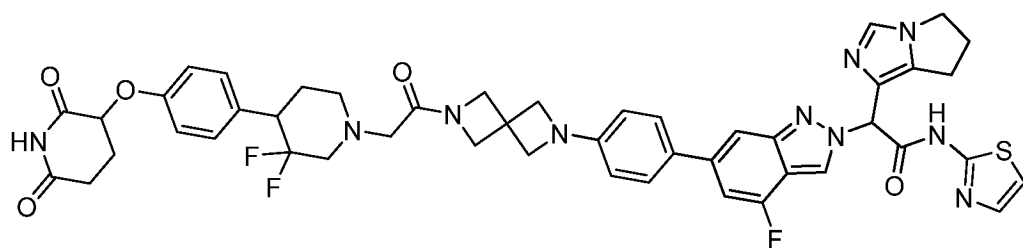


И



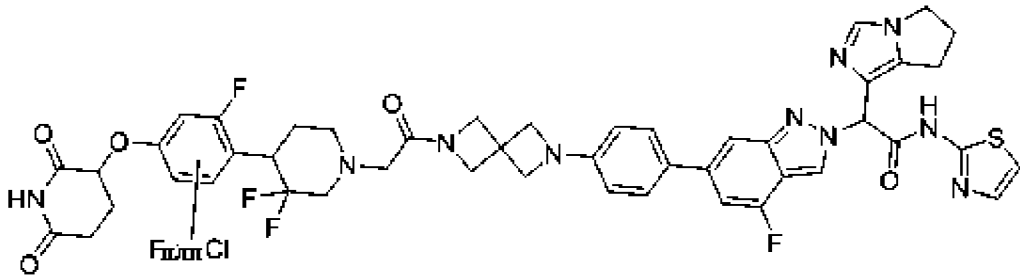
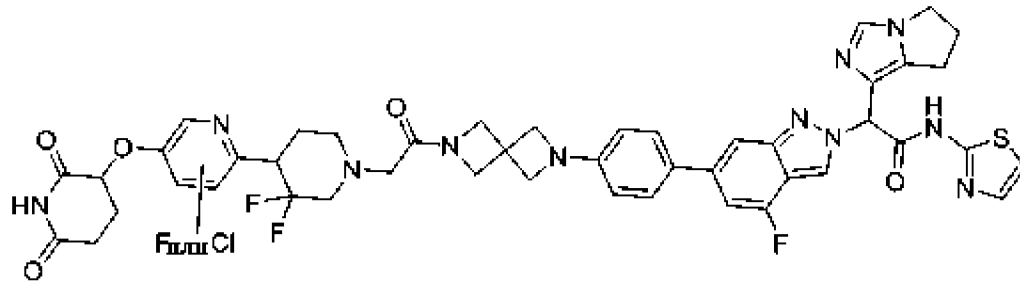
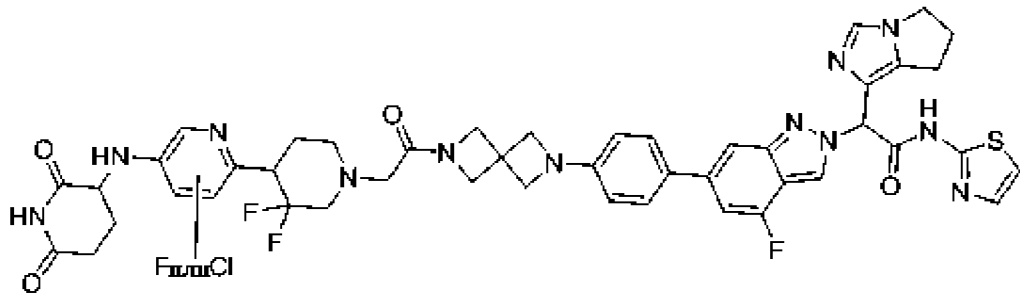
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:



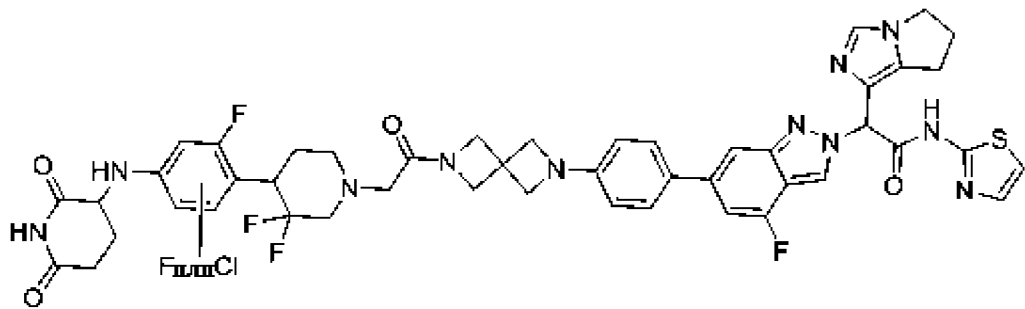


и

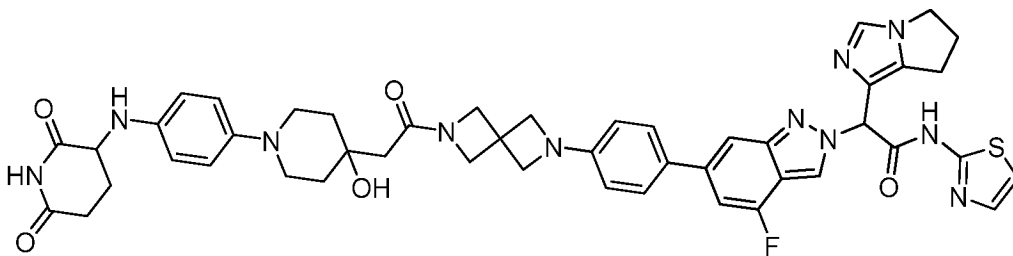
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

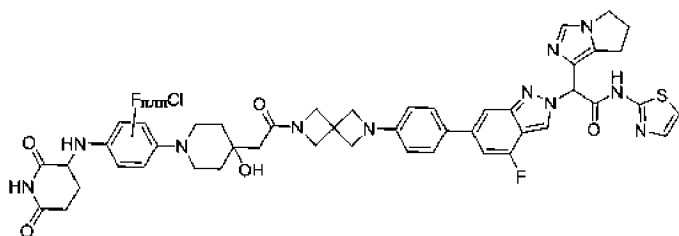
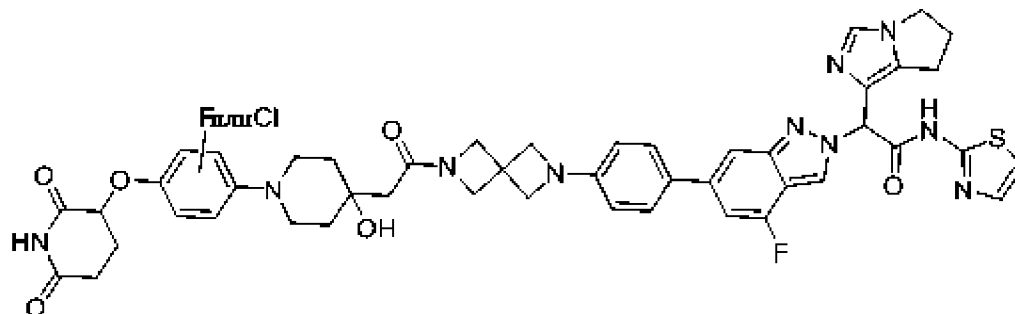
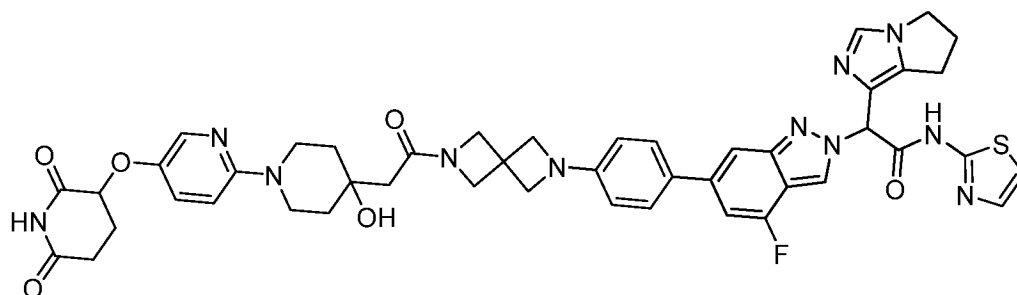
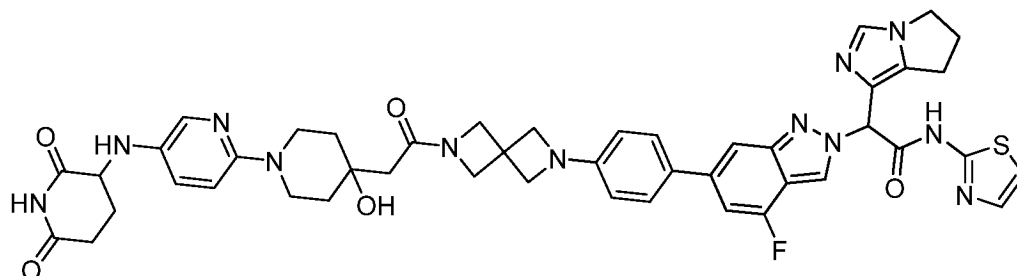
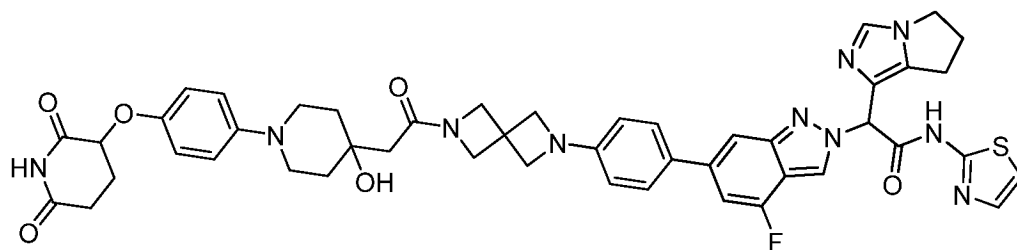


и



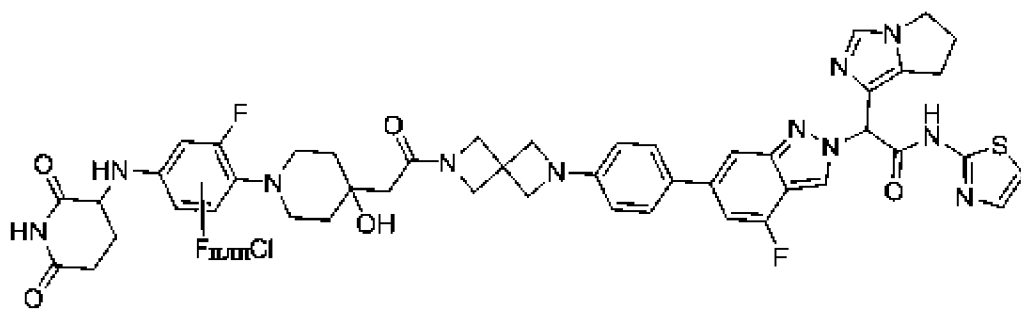
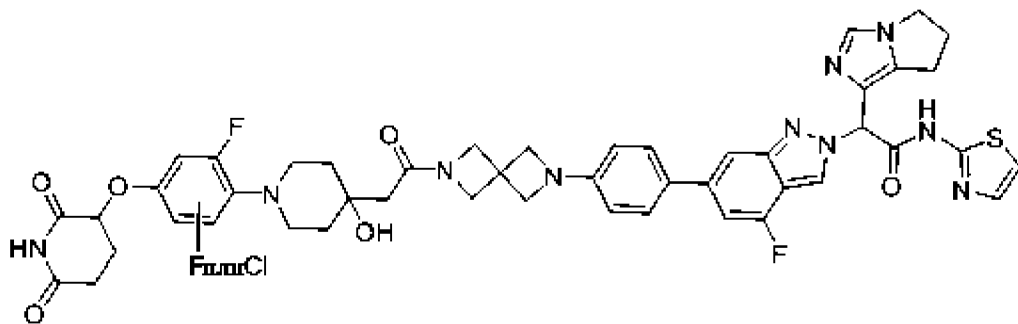
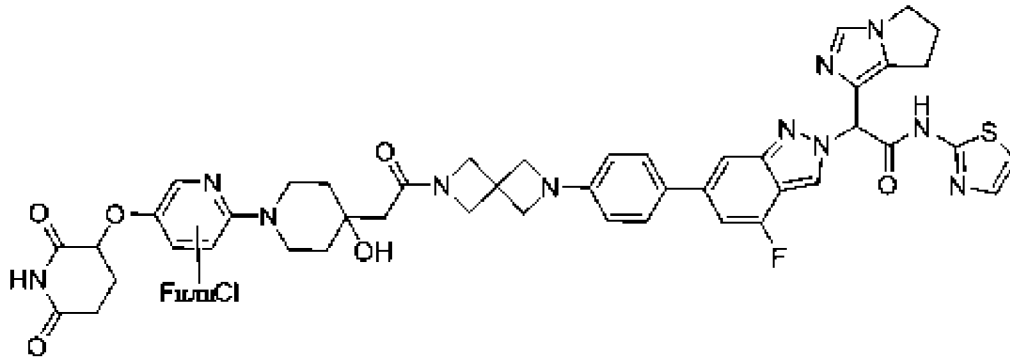
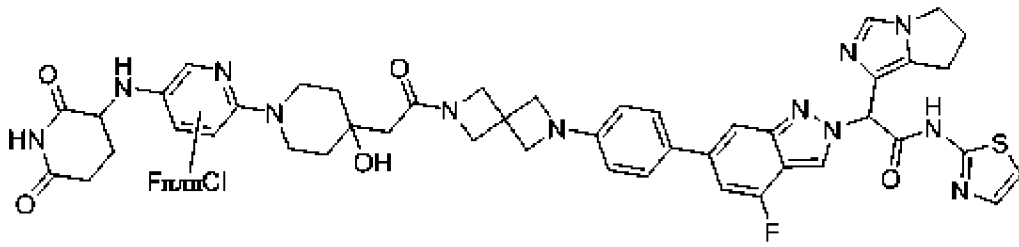
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:





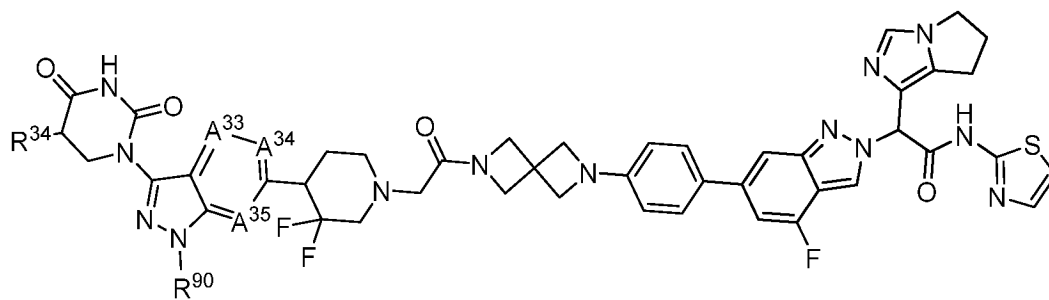
и

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

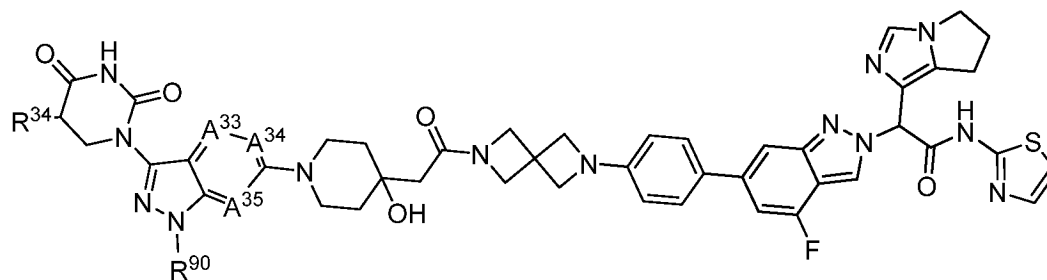


и

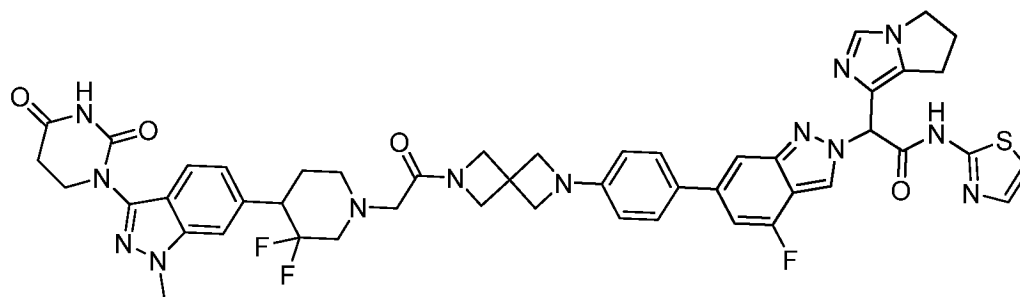
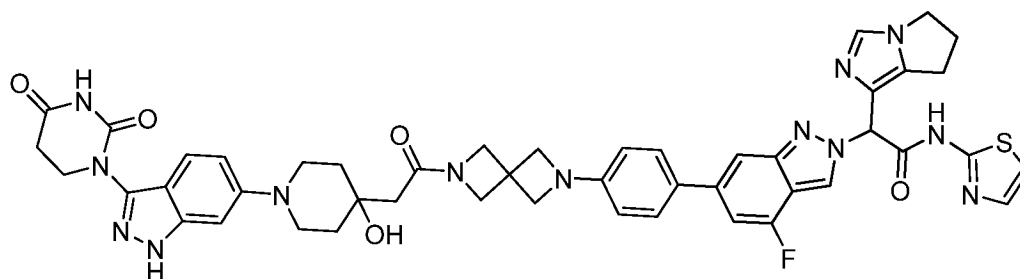
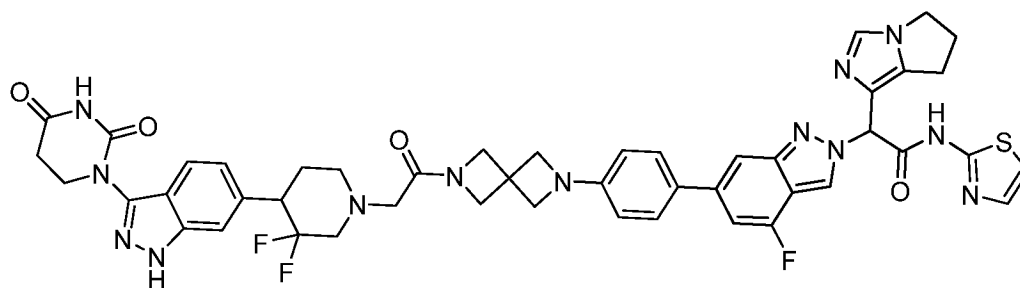
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:

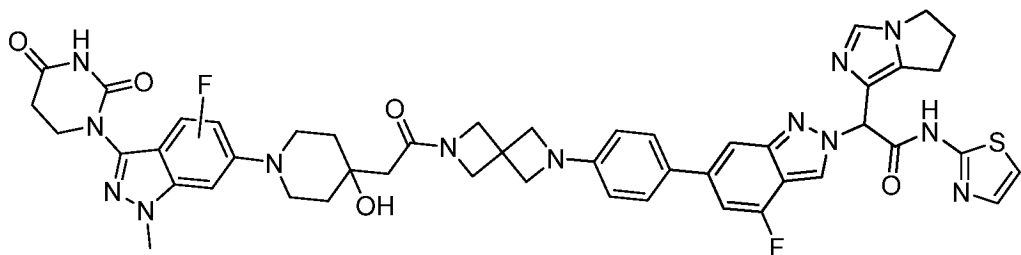
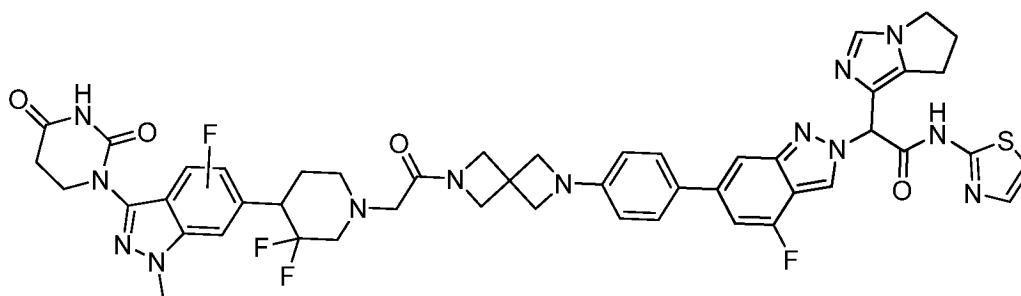
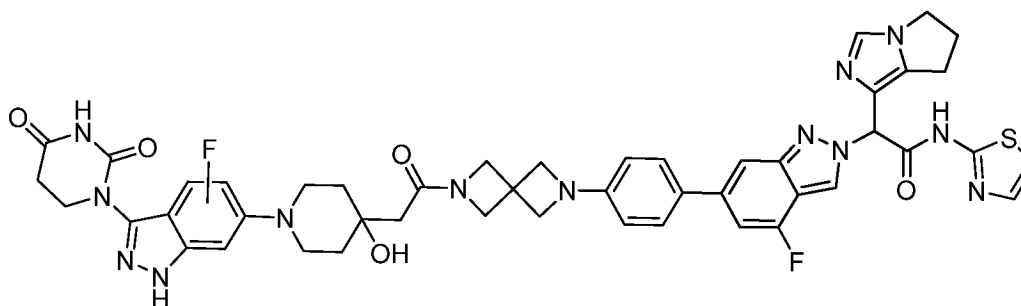
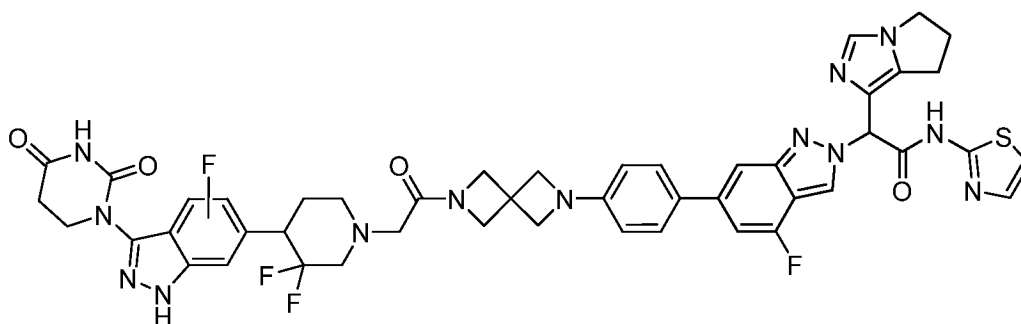
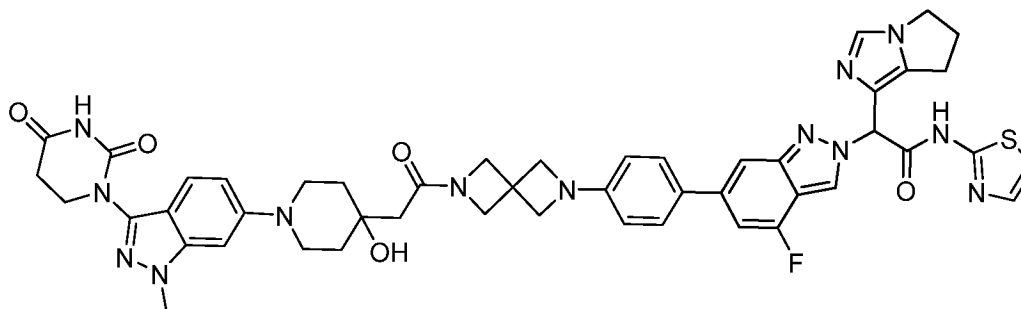
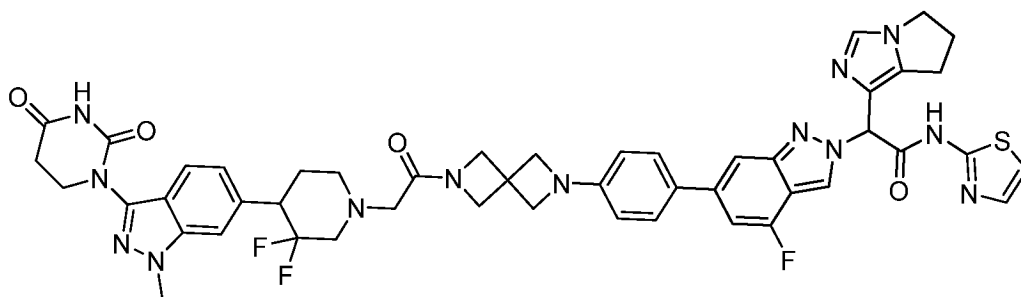


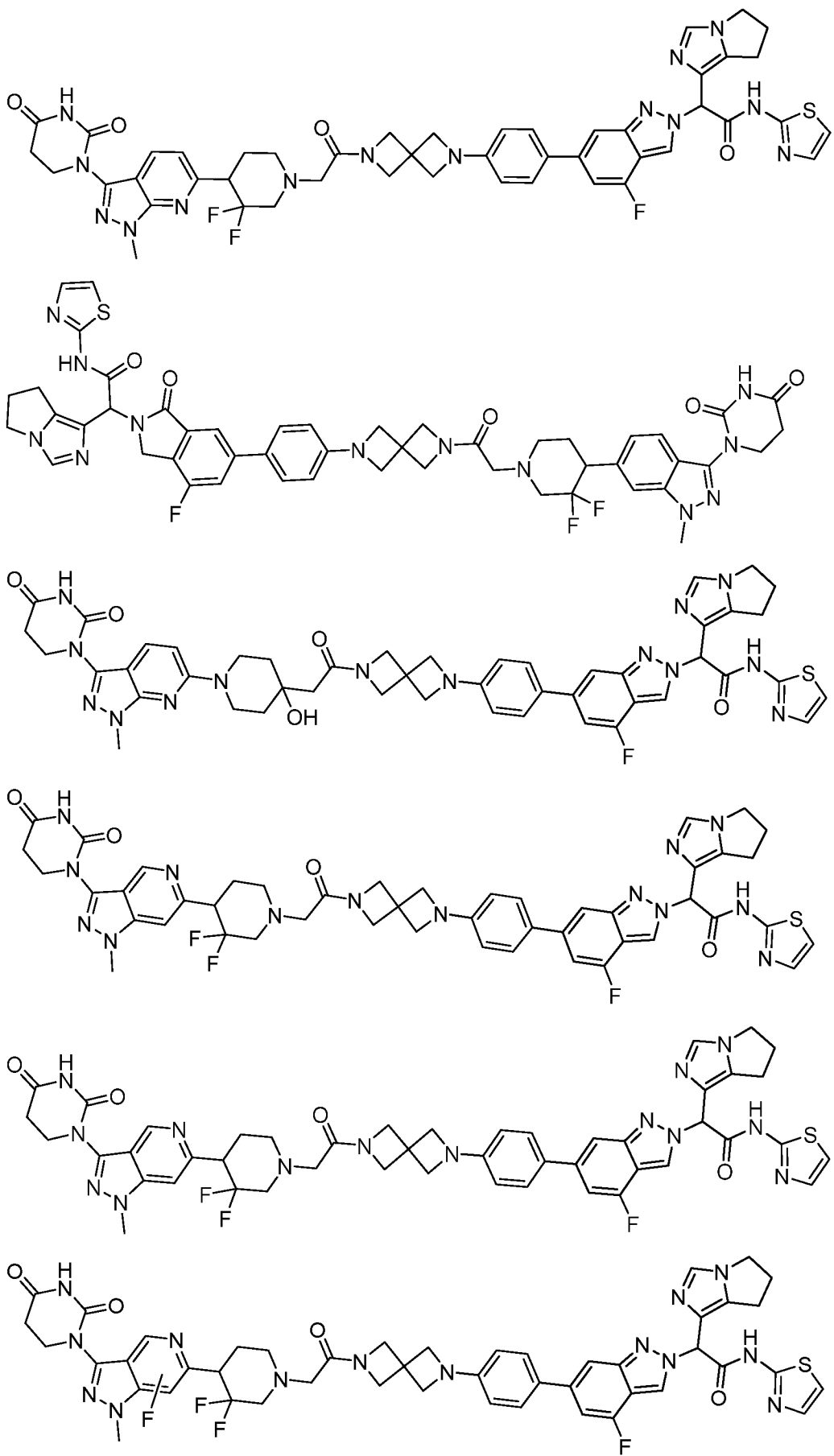
И

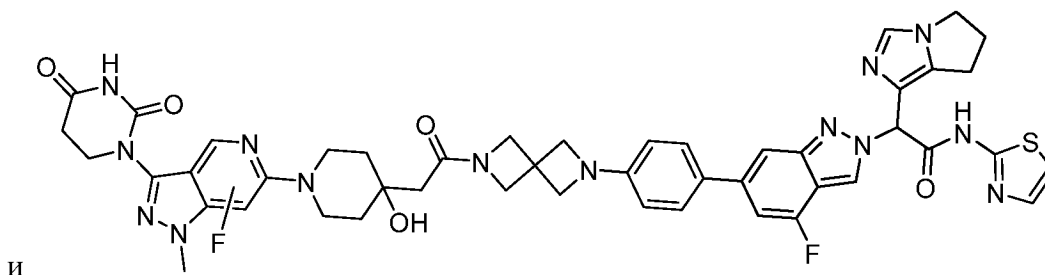


Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из:









IV. Линкеры

В соединениях согласно настоящему изобретению присутствует линкер (L^1 или L^2) или связь. Линкер представляет собой химически устойчивую двухвалентную группу, которая присоединяет часть, связывающую лигазу E3, к нацеливаемому лиганду EGFR. Согласно настоящему изобретению любой желательный линкер, который описано в настоящем документе, может применяться при том условии, что получаемое в результате соединение имеет устойчивый срок хранения, составляющий, например по меньшей мере 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев или 1 год, в качестве части фармацевтически приемлемой дозированной формы, и сам он является фармацевтически приемлемым.

Линкер, который описан в настоящем документе, может применяться в любом направлении, чтобы соединять левый конец со связывающей лигазу E3 частью и правый конец с нацеливающимся лигандом EGFR или соединять левый конец с нацеливающимся лигандом EGFR и правый конец со связывающей лигазу E3 частью.

Согласно определенным вариантам осуществления линкер представляет собой связь.

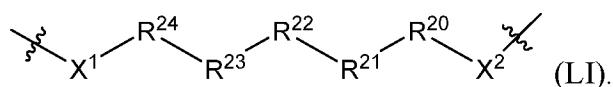
Согласно определенным вариантам осуществления, линкер содержит цепь, которую составляют от 2 до 14, 15, 16, 17, 18 или 20 или более атомов углерода, из которых один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомами, такими как O, N, S или P.

Согласно определенным вариантам осуществления цепь содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных атомов, которые образуют цепь. Например, цепь может содержать одно или более звеньев этиленгликоля, которые могут быть смежными, частично смежными или несмежными (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 звеньев этиленгликоля).

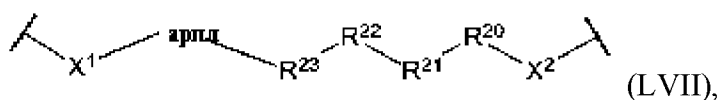
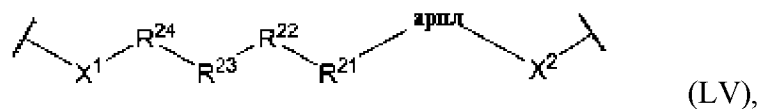
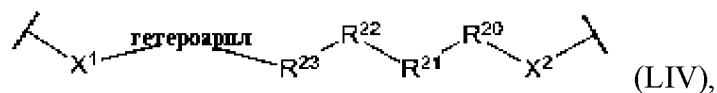
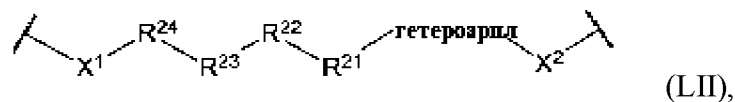
Согласно определенным вариантам осуществления цепь содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 смежных цепей, которые могут содержать ветви, которые могут независимо представлять собой алкил, арил, гетероарил, алкенил, или алкинил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, циклоалкил или гетероцикл в качестве заместителей.

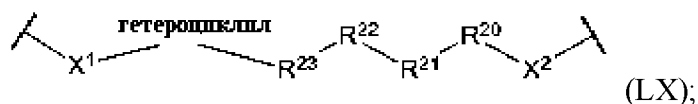
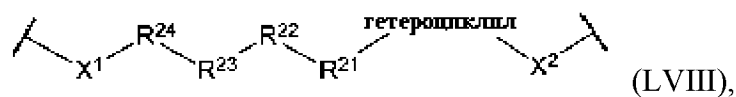
Согласно другим вариантам осуществления, линкер может содержать или представлять собой один или более сегментов, представляющих собой этиленгликоль, пропиленгликоль, молочную кислоту и/или гликолевую кислоту. Сегменты молочной кислоты, как правило, имеют более продолжительный период полураспада, чем сегменты гликолевой кислоты. Фрагменты блочного и статистического сополимера молочной кислоты и гликолевая кислота, а также сополимера этиленгликоля и пропиленгликоля, как известно в технике, являются фармацевтически приемлемыми и могут быть модифицированы или расположены таким образом, чтобы обеспечивать желательный период полураспада и гидрофильность. Согласно определенным аспектам указанные звенья могут быть расположены рядом или перемежаться с другими фрагментами, такими как алифатические радикалы, в том числе алкил, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил и т. д., насколько это является желательным для достижения соответствующих свойств лекарственного средства.

Согласно определенным вариантам осуществления, L^2 представляет собой линкер, выбранный из:



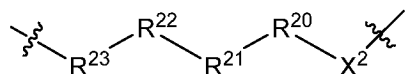
Согласно одному аспекту линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют фрагмент формулы LI, формулы LII, формулы LIII, формулы LIV, формулы LV, формулы LVI, формула LVII, формулы LVIII, формулы IX и формулы LX:



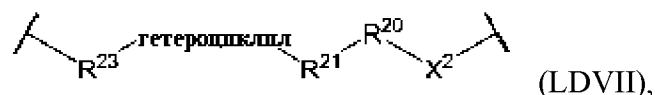
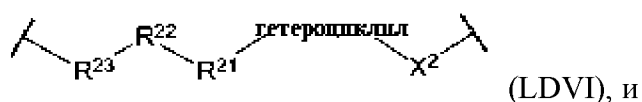
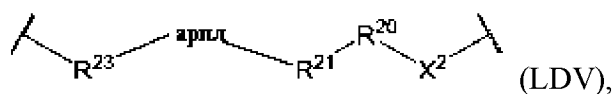
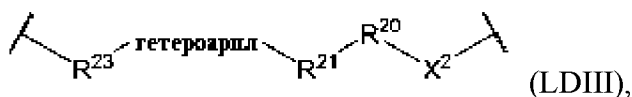
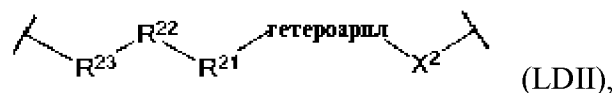
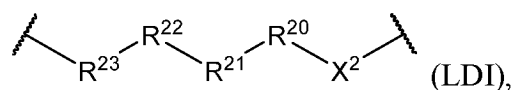


причем все переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления, линкер (L^2) выбран из:



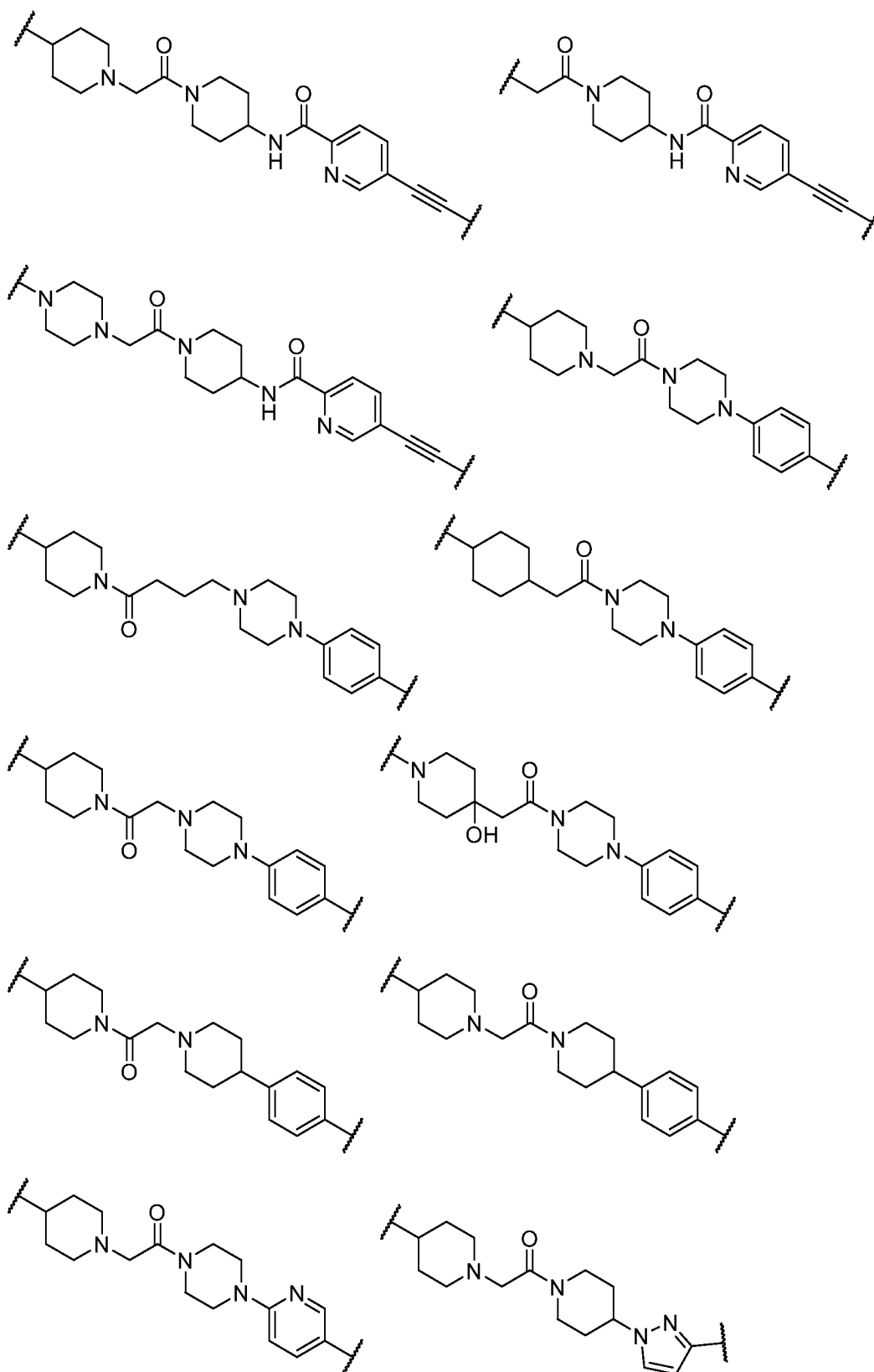
Согласно одному аспекту линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют фрагмент формулы LDI, формулы LDII, формулы LDIII, формулы LDIV, формулы LDV, формулы LDVI и формулы LDVII:



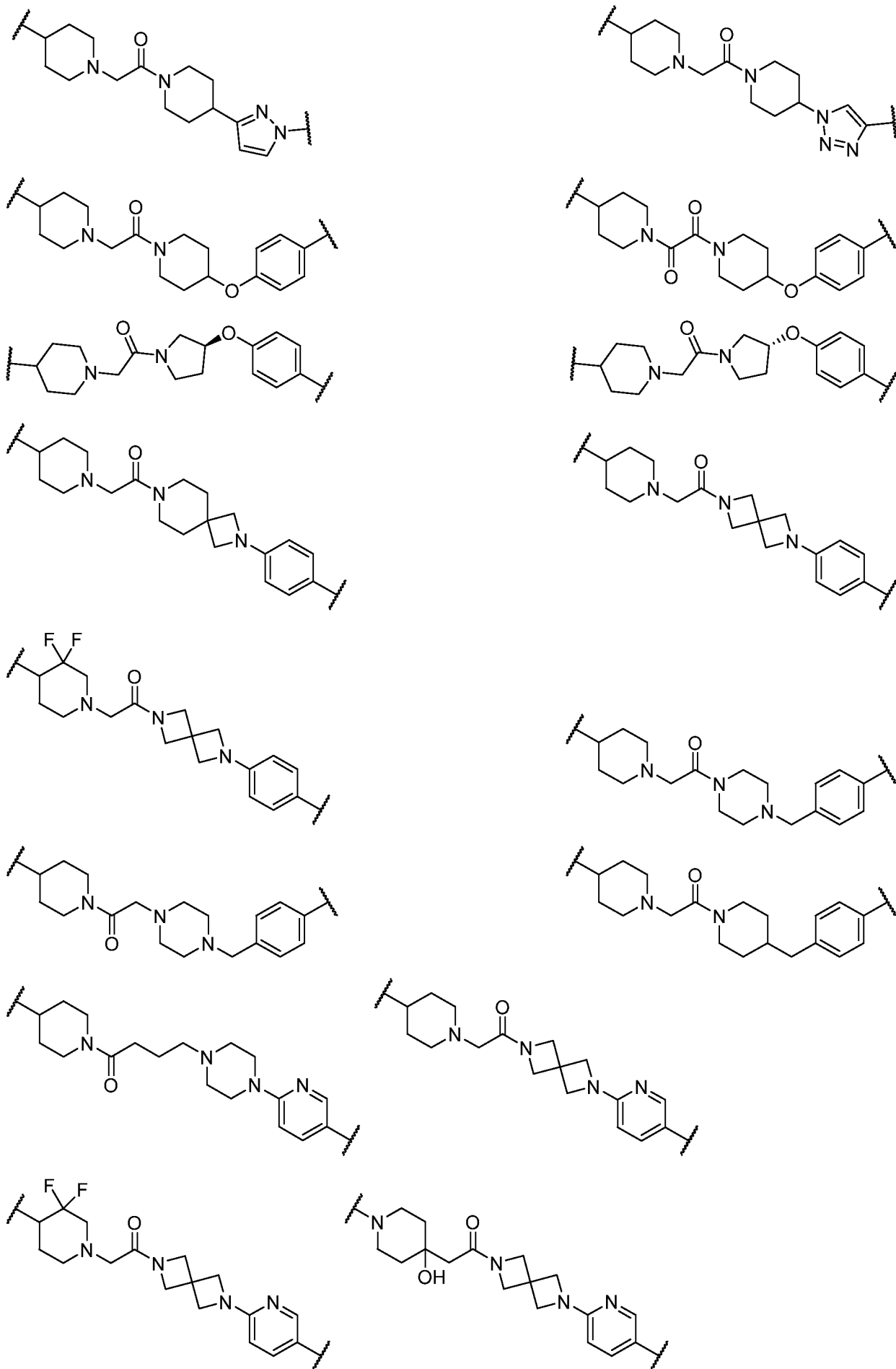
причем все переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

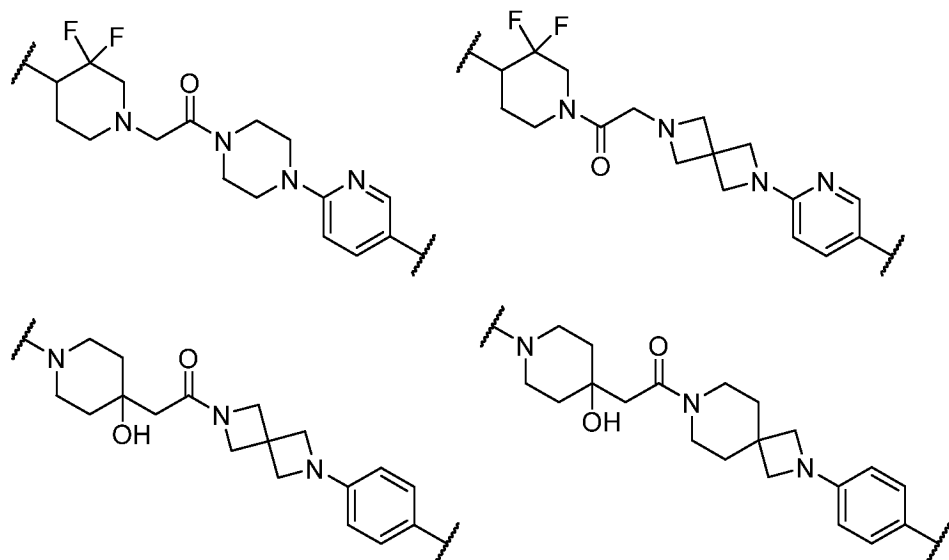
Далее представлены неограничительные примеры линкеров, которые могут применяться согласно настоящему изобретению. На основании этой информации специалисты в данной области техники смогут понять, каким образом применение всего разнообразия линкеров приведет к достижению цели настоящего изобретения.

Согласно определенным вариантам осуществления L² выбран из:

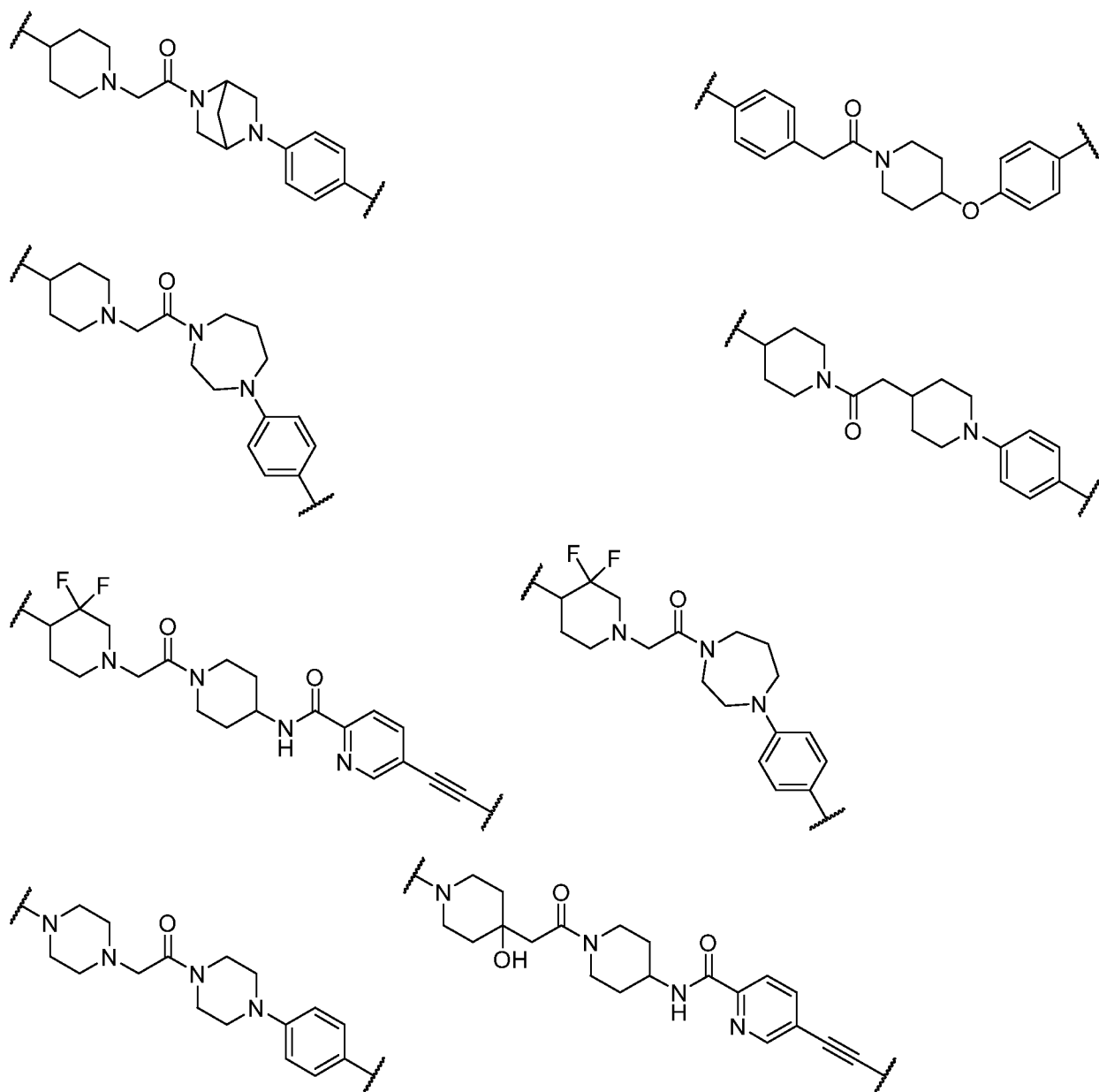


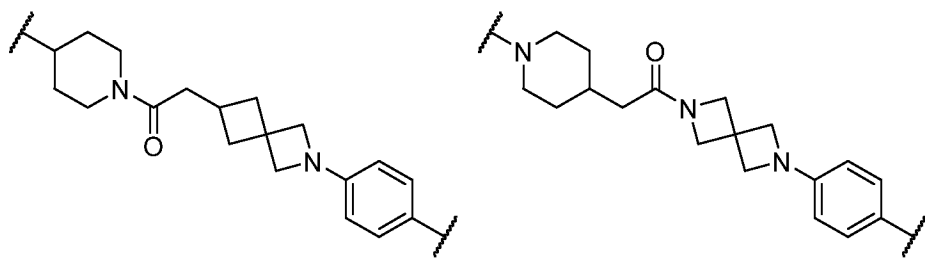
Согласно определенным вариантам осуществления L² выбран из:



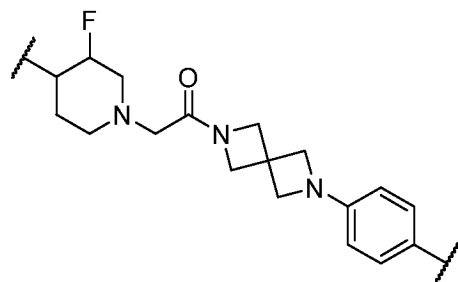
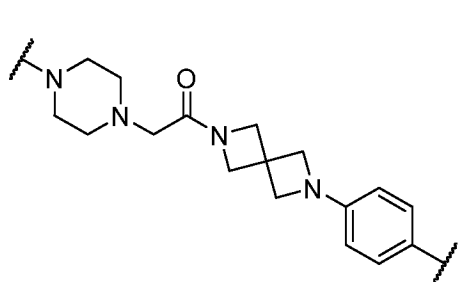
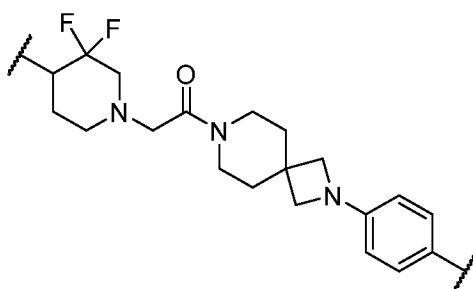
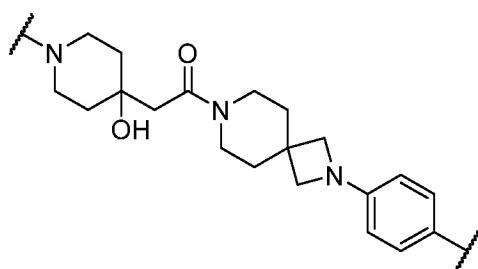
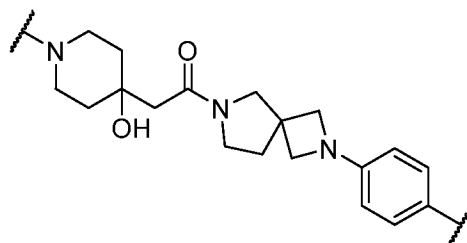
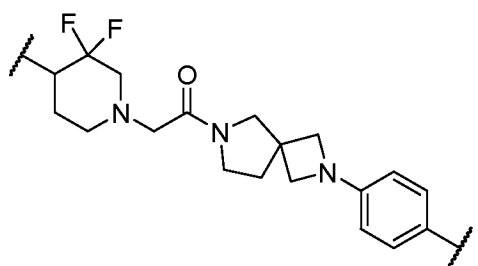
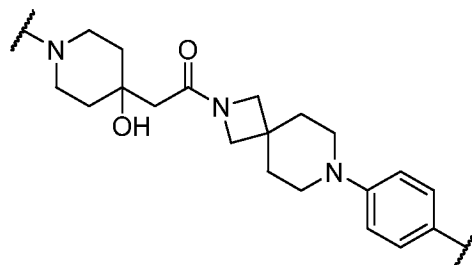
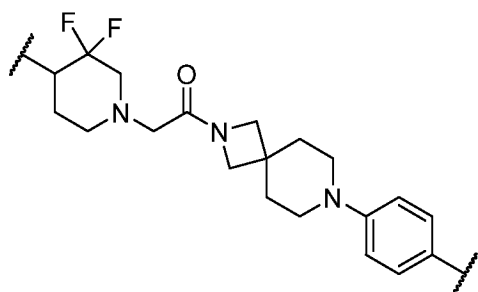
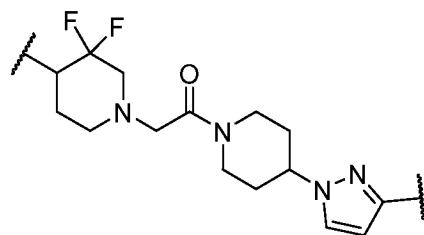
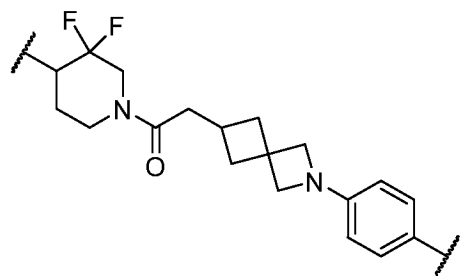


Согласно определенным вариантам осуществления L² выбран из:

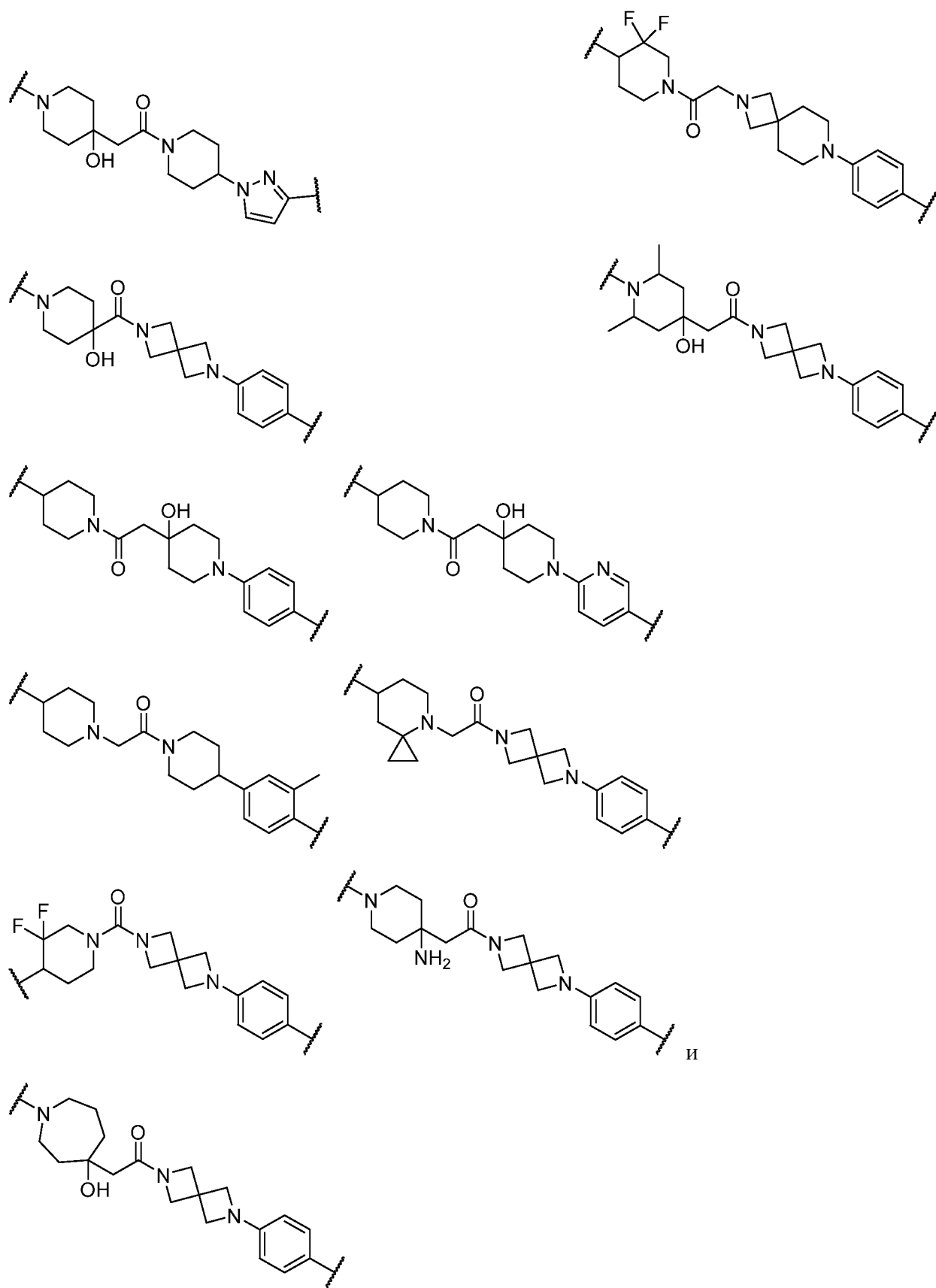




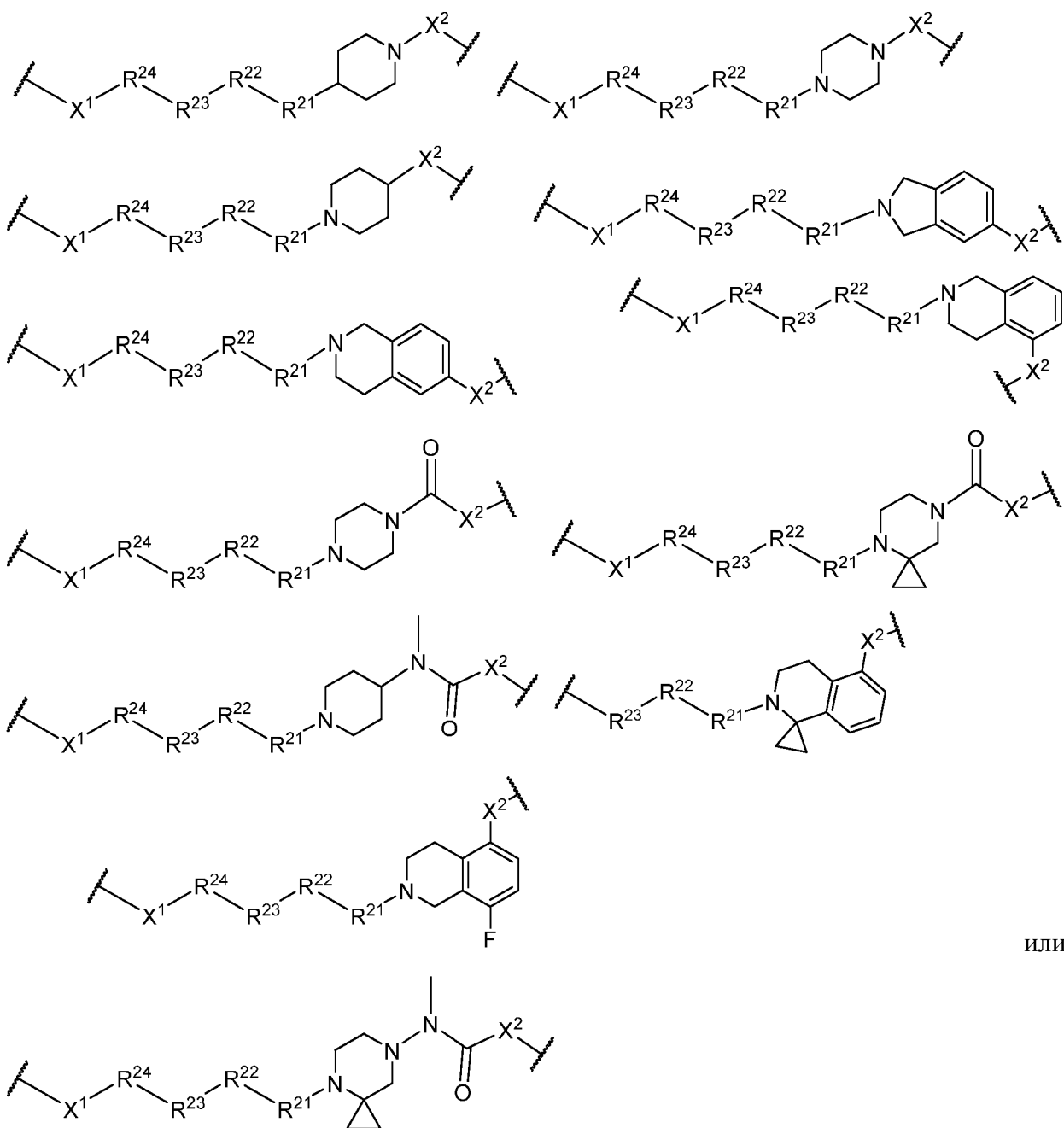
Согласно определенным вариантам осуществления L^2 выбран из:



Согласно определенным вариантам осуществления L^2 выбран из:

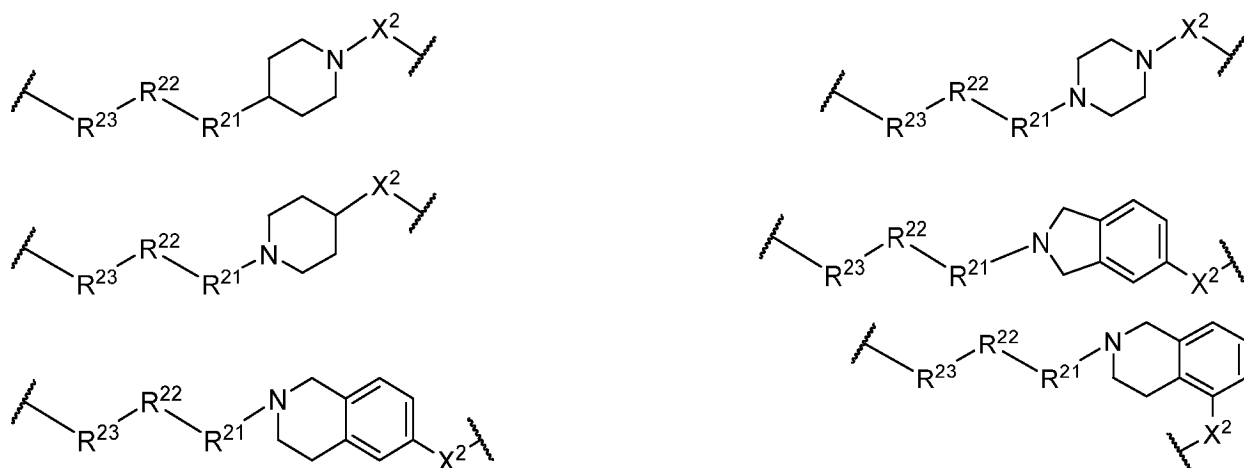


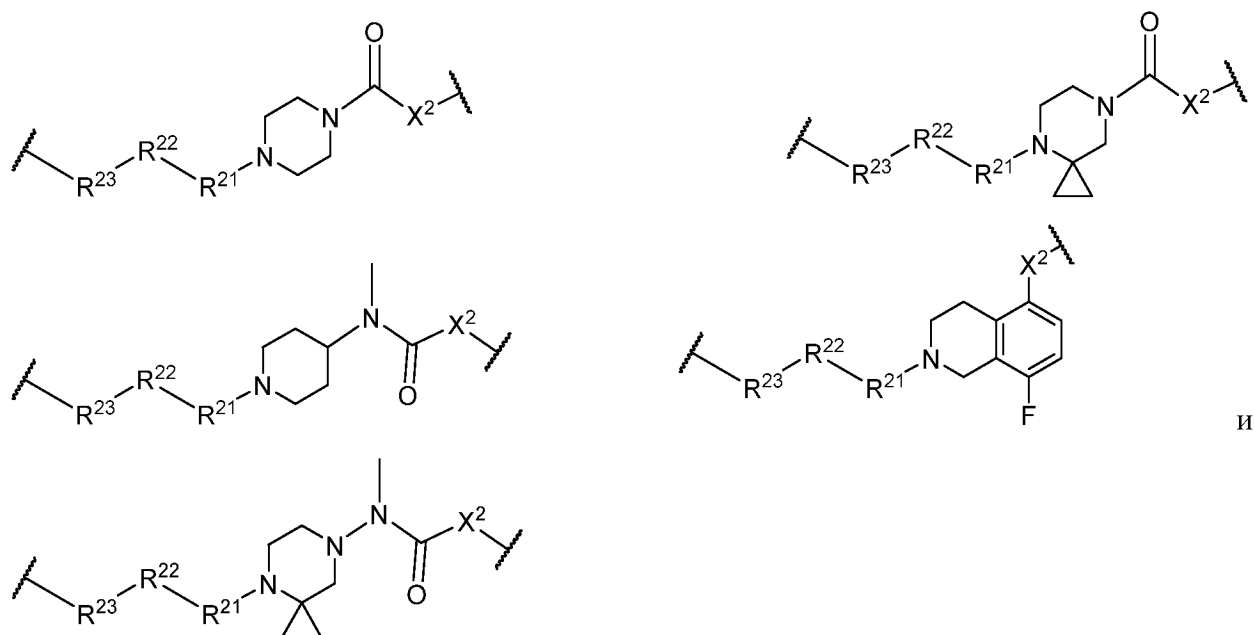
Согласно определенным вариантам осуществления L² выбран из:



ИЛИ

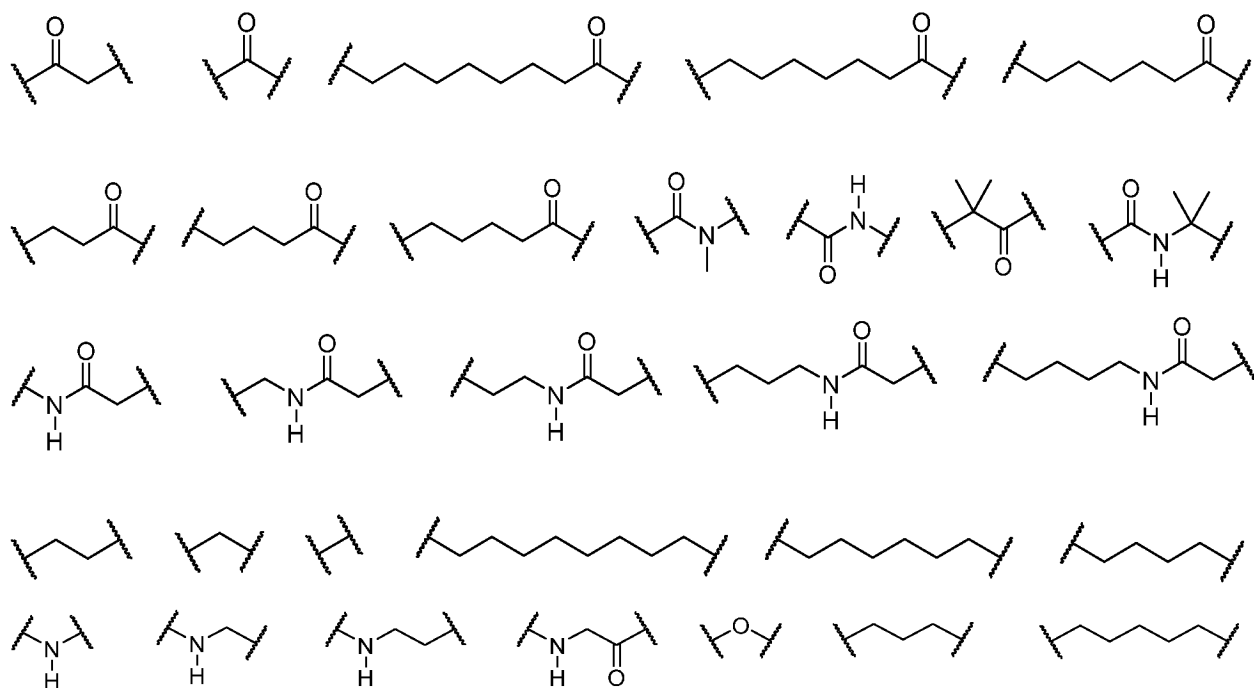
Согласно определенным вариантам осуществления L^2 выбран из:



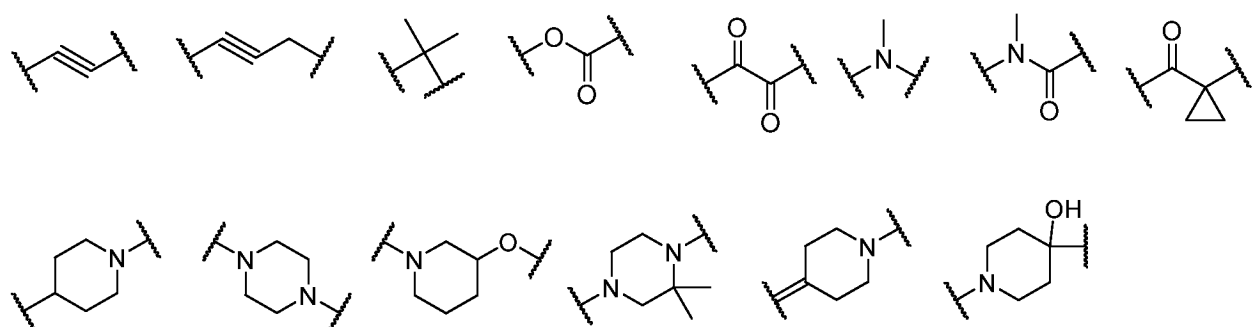


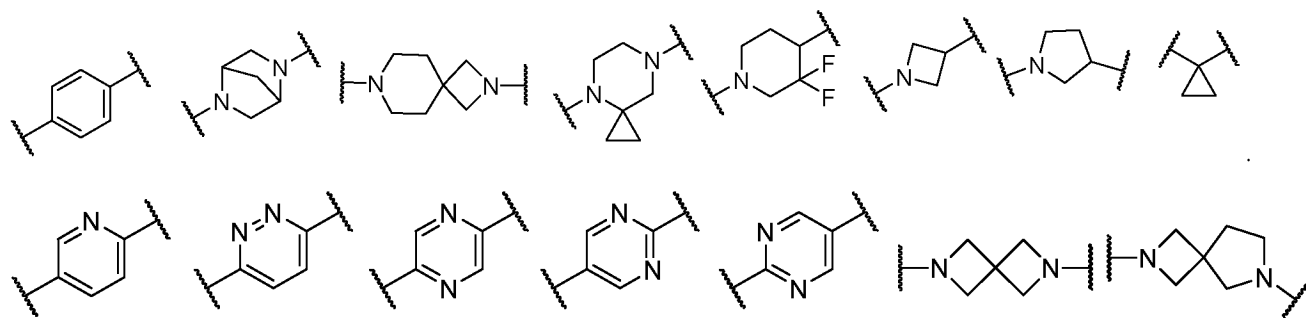
и

Неограничительные примеры фрагментов R²⁰, R²¹, R²², R²³ и R²⁴ представляют собой:

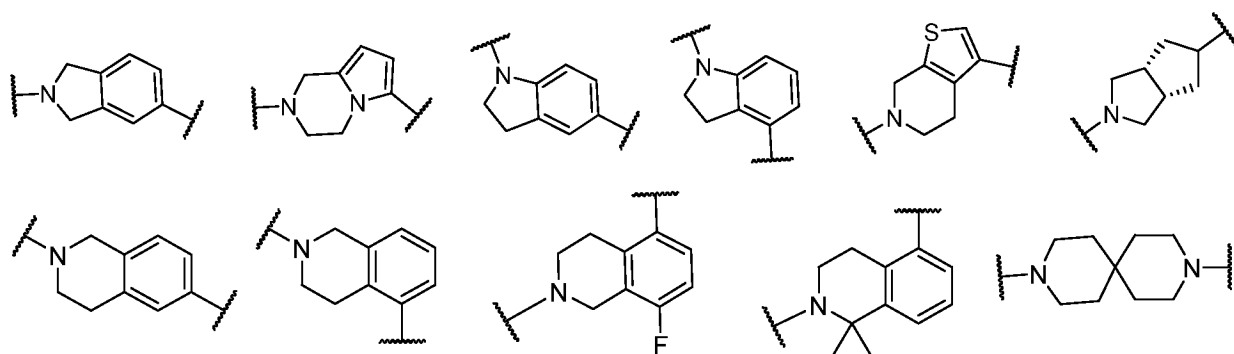


Дополнительные неограничительные примеры фрагментов R²⁰, R²¹, R²², R²³ и R²⁴ представляют собой:





Дополнительные неограничительные примеры фрагментов R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} представляют собой:



Согласно дополнительным вариантам осуществления фрагмент линкера (L^2) представляет собой необязательно замещенный (поли)этиленгликоль, содержащий по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10 звеньев этиленгликоля или необязательно замещенных алкильных групп, перемещающихся атомами O, N, S, P или Si, необязательно содержащими заместители.

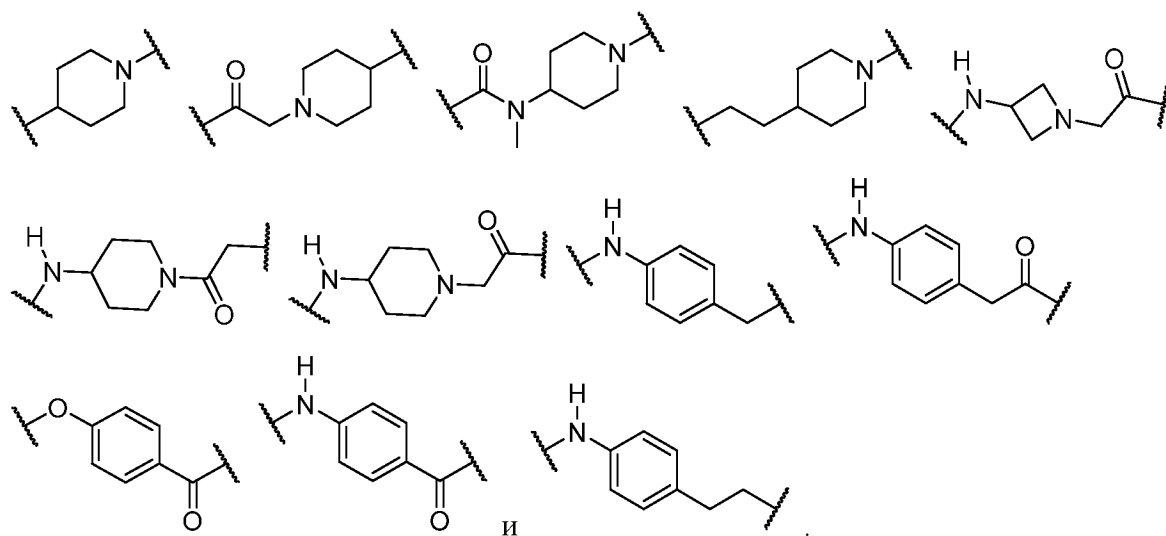
Согласно определенным вариантам осуществления линкер (L^2) примыкает, содержит в качестве заместителей или перемежается с арильными, фенильными, бензильными, алкильными, алкиленовыми или гетероциклическими группами.

Согласно определенным вариантам осуществления линкер (L^2) может быть асимметричным или симметричным.

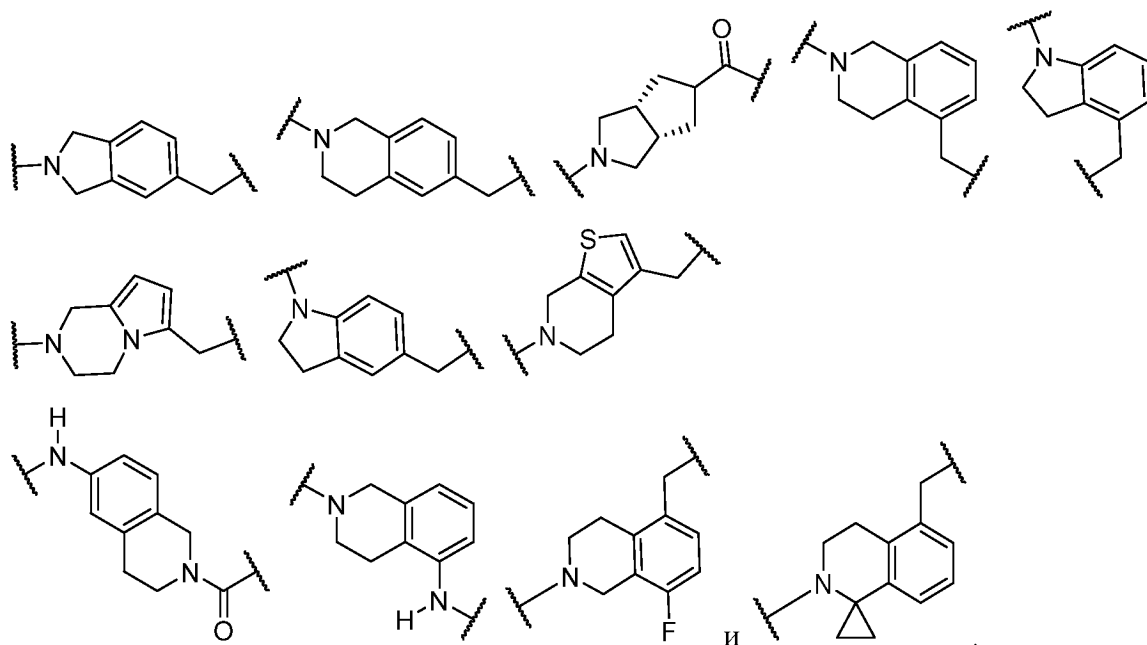
Согласно определенным вариантам осуществления линкер (L^2) может представлять собой нелинейную цепь, а также может представлять собой или содержать алифатические или ароматические, или гетероароматические циклические фрагменты.

Согласно любому из вариантов осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, линкерная группа может представлять собой любой подходящий фрагмент, который описан в настоящем документе.

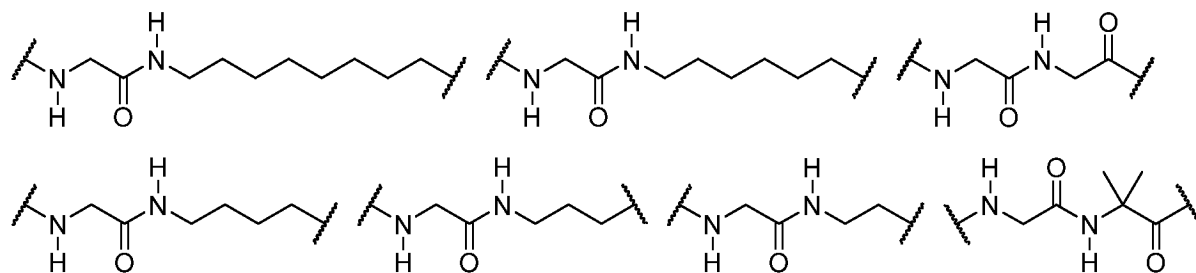
Согласно определенным вариантам осуществления линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют:

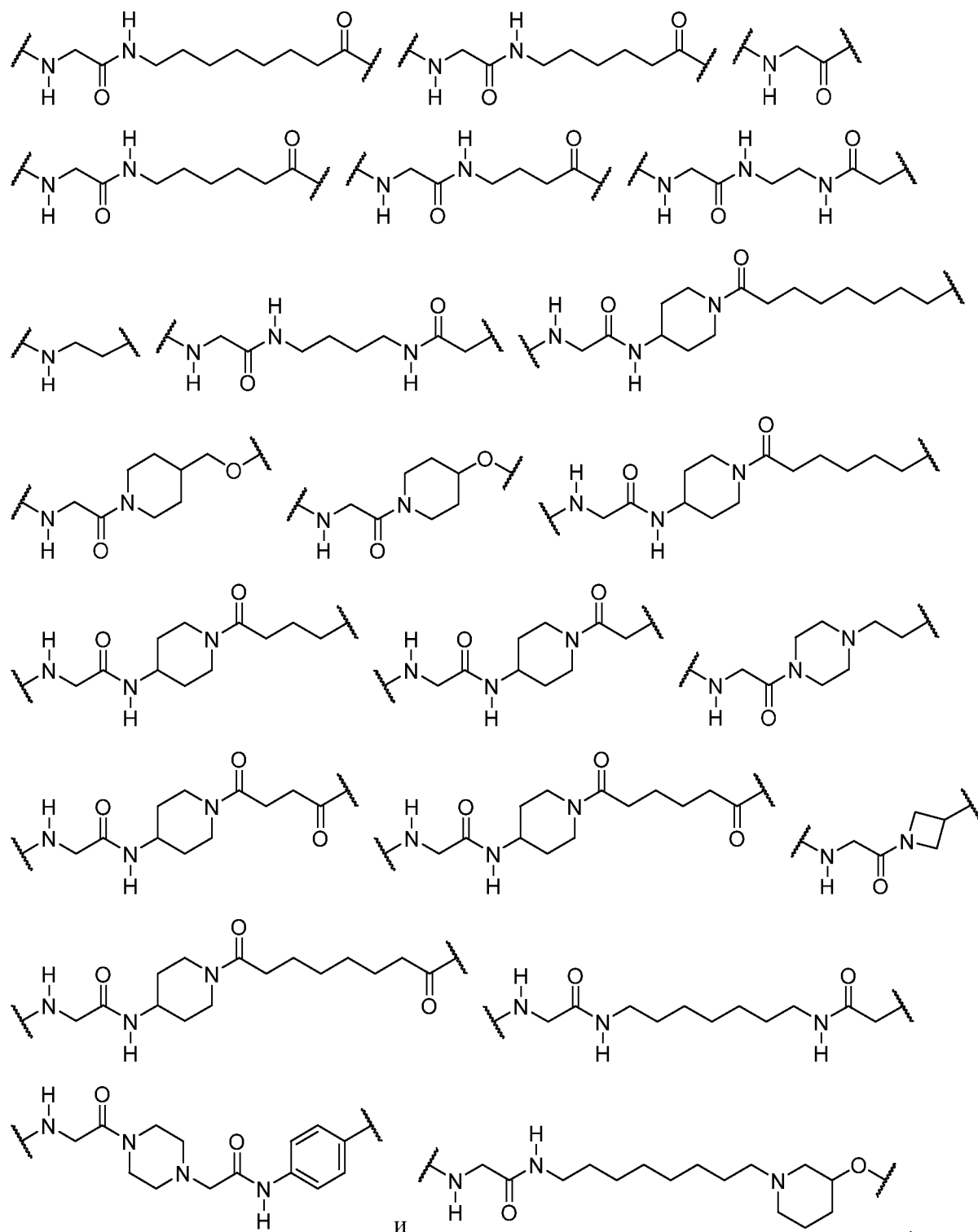


Согласно определенным вариантам осуществления линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют:

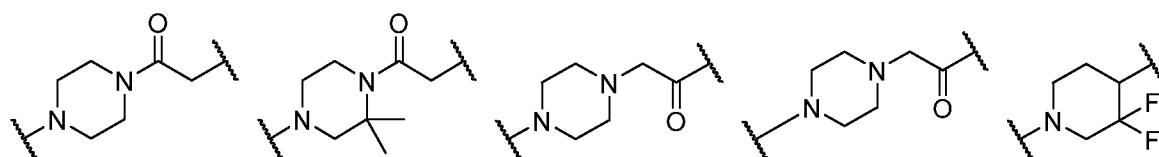


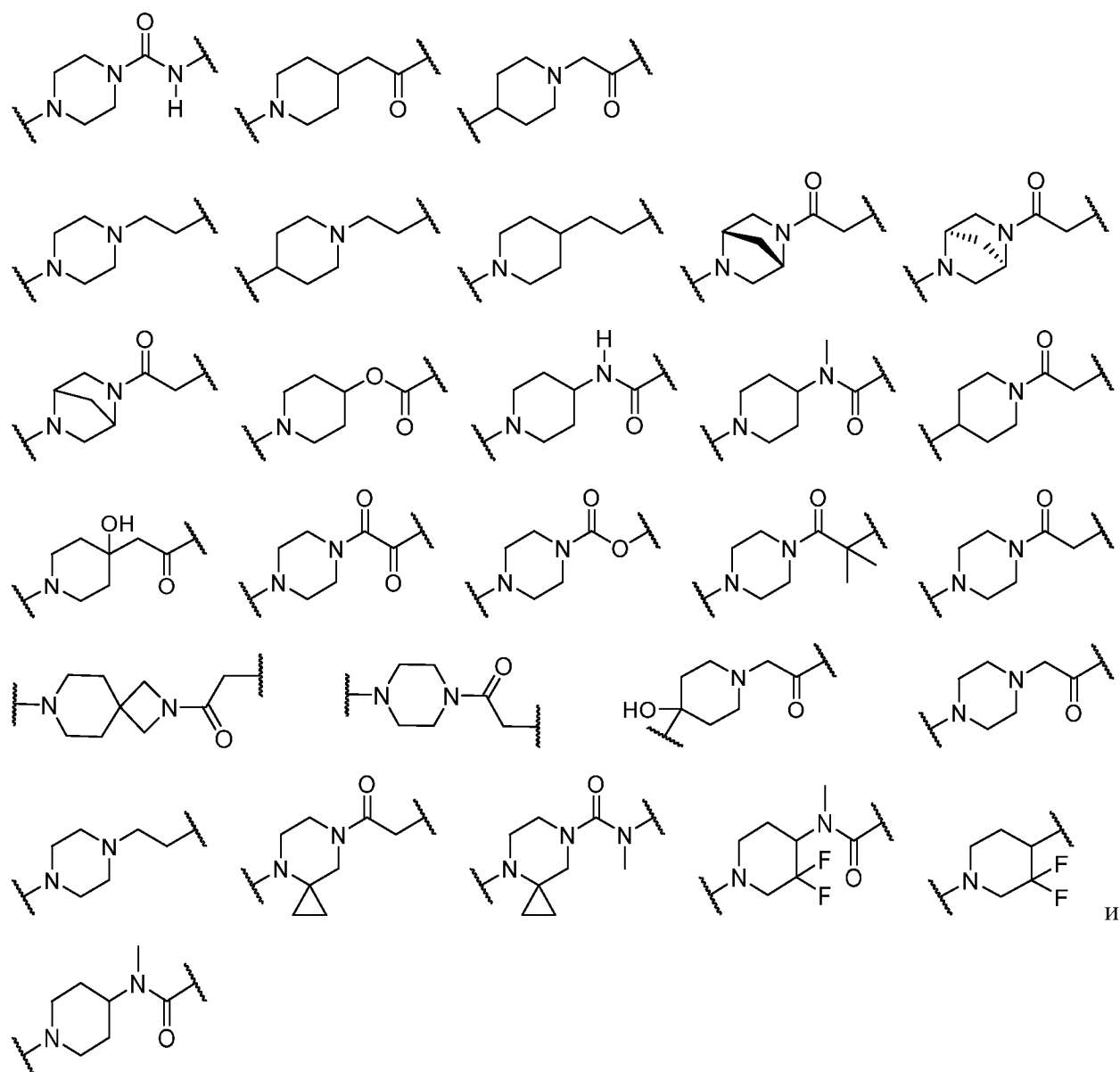
Согласно определенным вариантам осуществления линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют:



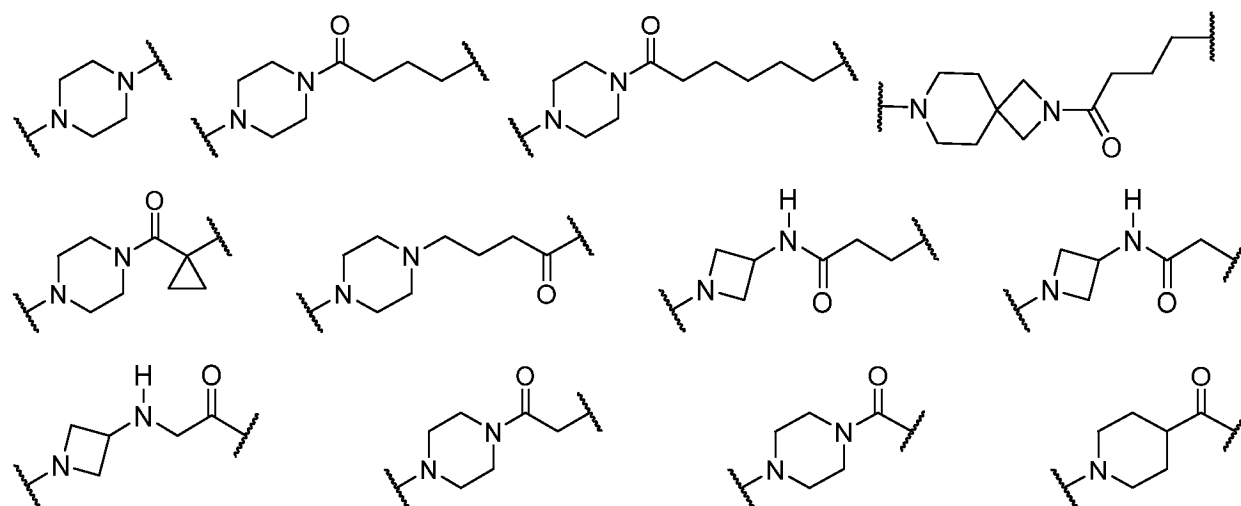


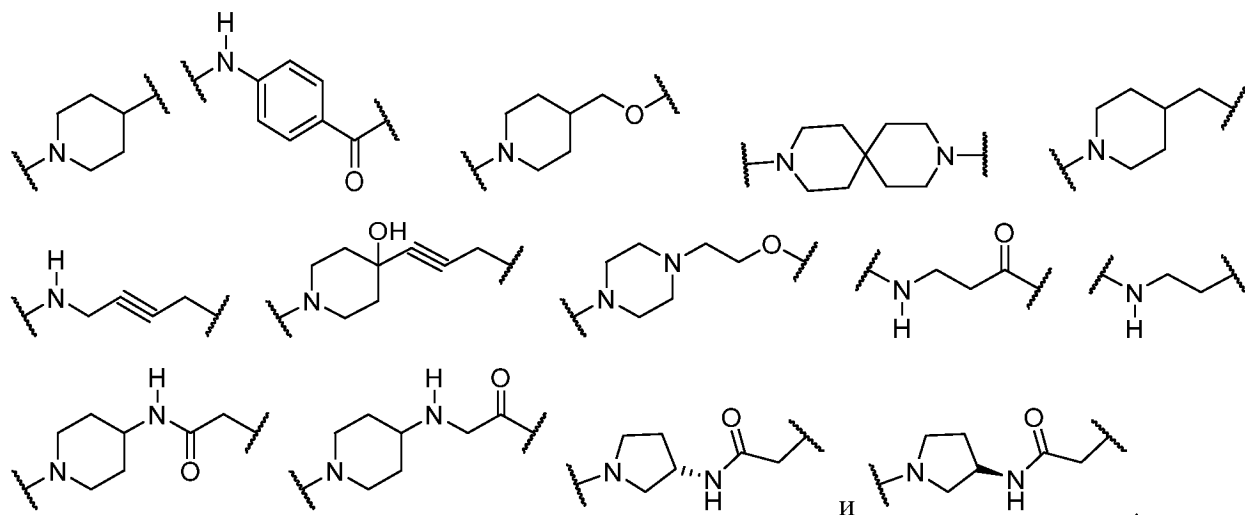
Согласно определенным вариантам осуществления, линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют:



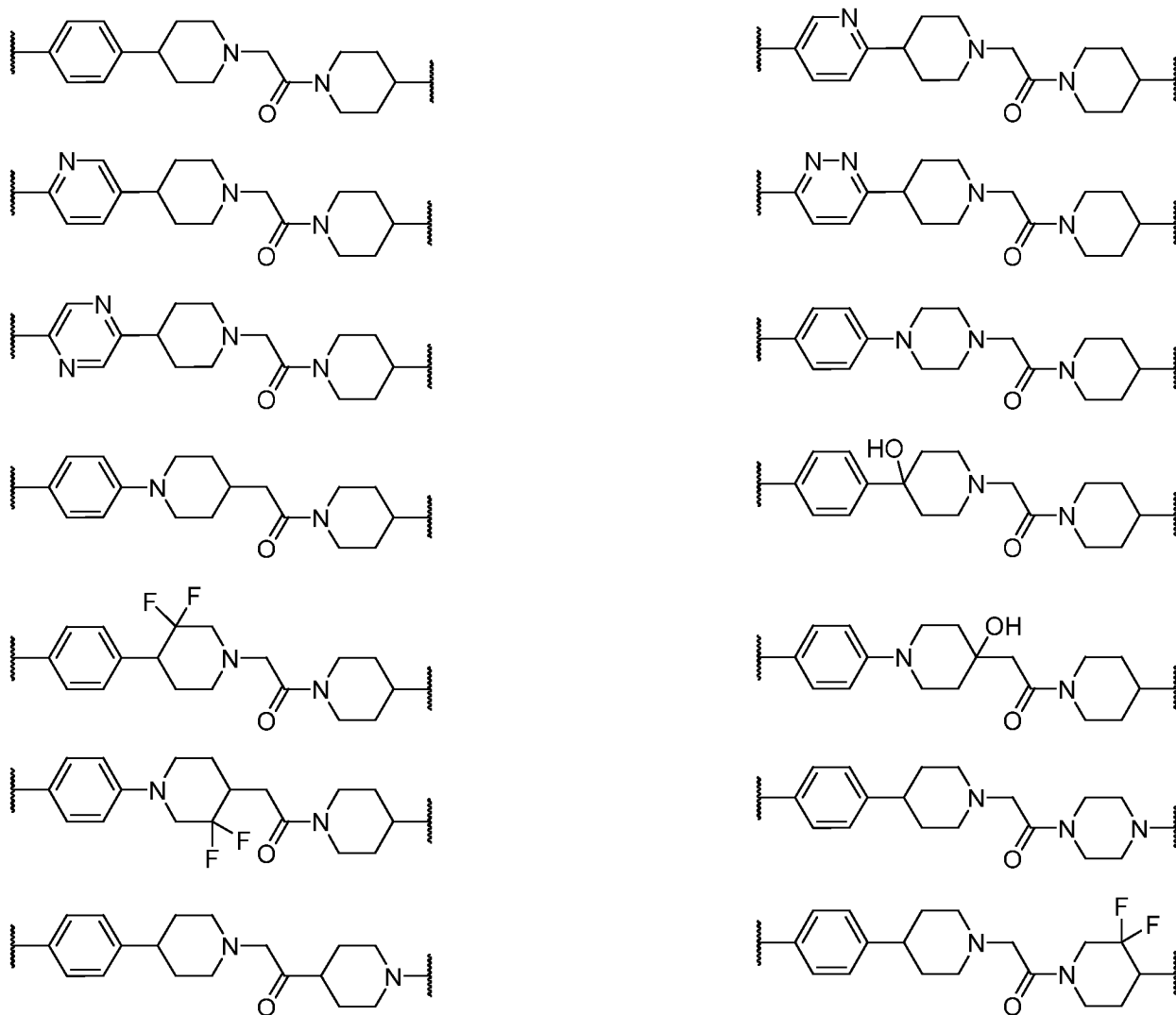


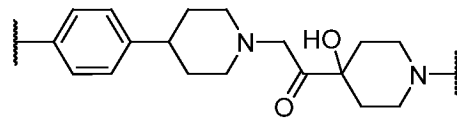
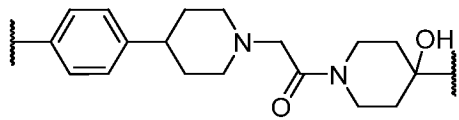
Согласно определенным вариантам осуществления, линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют:



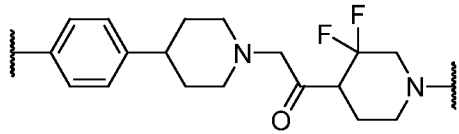


Согласно определенным вариантам осуществления, линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют:

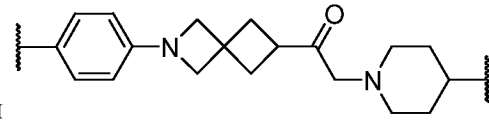
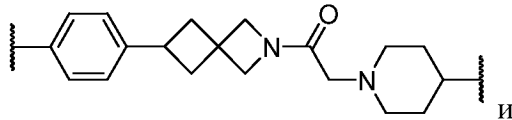
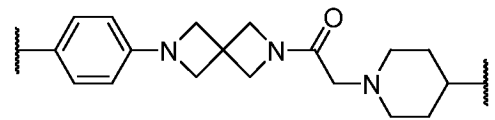
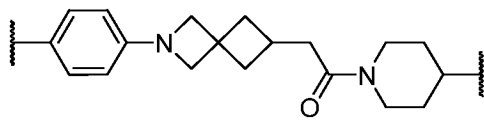
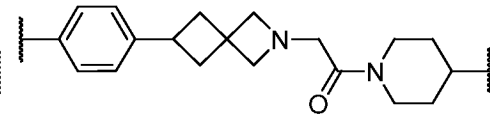
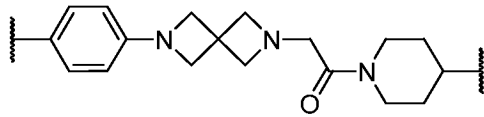




и

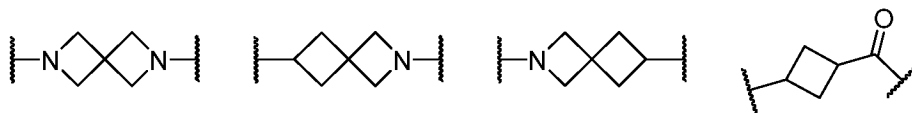
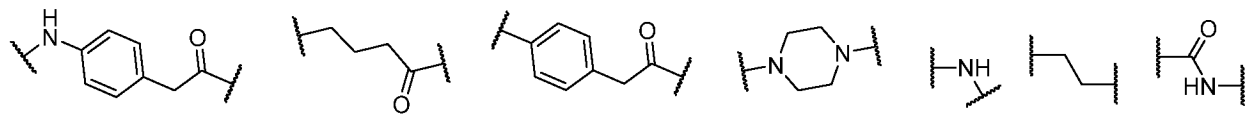
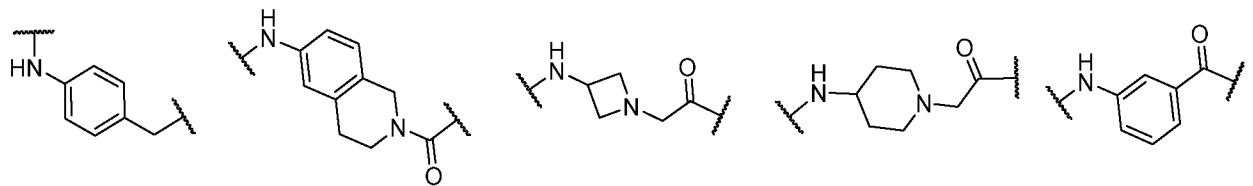
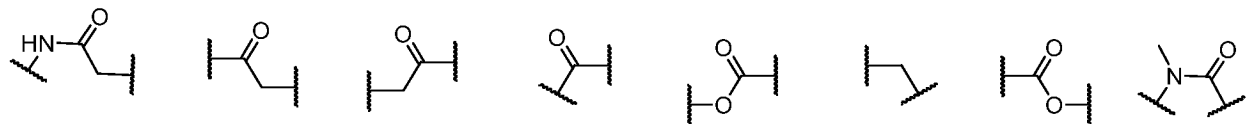


Согласно определенным вариантам осуществления, линкер (L^2) выбран из группы, которую составляют:



и

Согласно определенным вариантам осуществления линкер (L^2) или его фрагмент выбран из:



V. Способы лечения

Соединение согласно настоящему изобретению может применяться в эффективном количестве для лечения нуждающегося в этом пациента или для лечения любого опосредованного EGFR нарушения.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложено соединение, которое описано в настоящем документе, или его энантиомер, диастереомер или стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или его фармацевтическая композиция, для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у нуждающегося в этом пациента; причем существует необходимость ингибирования EGFR для лечения или предотвращения рака.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR претерпевает мутацию из дикого типа. Существует ряд возможностей для мутаций EGFR. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления мутация присутствует в экзоне 18, экзоне 19, экзоне 20 или экзоне 2,1 или любом соответствующем сочетании. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления мутация присутствует в положении L858, E709, G719, C797, L861, T790 или L718, или любом соответствующем сочетании. Согласно определенным вариантам осуществления мутация представляет собой мутацию L858R, T790M, L718Q, L792H и/или C797S, или любое соответствующее сочетание.

Согласно определенным аспектам рак развивает одну или более мутаций EGFR после лечения с применением по меньшей мере одного ингибитора EGFR, который может представлять собой нековалентный ингибитор (в том числе, но без ограничения, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб или вандетиниб) или ковалентный ингибитор (такой как афатиниб, осимертиниб или дакотиниб). Согласно другому аспекту рак развивает одну или более мутаций EGFR после лечения с применением антитела, такой как цетуксимаб, панитимаб или нецитумаб. Согласно следующему аспекту рак развивает одну или более мутаций EGFR или не связанных с EGFR мутаций, которые придают раку характерную резистентность к лечению с применением ингибитора EGFR, например, таких как соматическая инсерция экзона 20, асоматическая мутация PIK3CA, потеря экспрессии PTEN, амплификация MET или мутация KRAS.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который является резистентным или приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR первого поколения, таким как эрлотиниб, гефитиниб, и/или лапатиниб. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который является резистентным или приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR второго поколения, таким как афатиниб и/или дакотиниб. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют

для лечения рака, который является резистентным или приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR третьего поколения, таким как осимертиниб.

Согласно некоторым вариантам осуществления мутантный белок EGFR в пораженной заболеванием ткани содержит мутацию L858, например, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного мутантным EGFR нарушения, причем EGFR содержит мутацию в одном из перечисленных ниже аминокислотных участков. Например, в качестве мутации может быть выбрана одна из перечисленных примерных мутаций, или она может представлять собой иную мутацию.

Аминокислота	Примерные мутации
C797	C797S
E709	E709A, E709G, E709K, E709V
G719	G719A, G719S, G719C, G719D
G724	G724S
G119	G119A
G796	G796S, G796C
L718	L718V, L718Q
L792	L792H; L792V
L858	L858R
L861	L861Q
S768	S768I
T790	T790M

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет две мутации, выбранные из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет три мутации, выбранные из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет четыре или более мутаций, которые могут быть необязательно выбраны из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию и одну дополнительную мутацию, которая может быть необязательно выбрана из приведенной выше таблицы. Согласно некоторым из указанных вариантов осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию и два дополнительных мутации, которые могут быть необязательно выбраны из

приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию и три дополнительных мутации, которые могут быть необязательно выбраны из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию T790M и одну дополнительную мутацию, необязательно выбранную из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию T790M и две дополнительных мутации, необязательно выбранные из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию T790M и три дополнительных мутации, необязательно выбранные из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию L718Q и одну дополнительную мутацию, необязательно выбранную из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию L718Q и две дополнительных мутации, необязательно выбранных из приведенной выше таблицы. Согласно другим вариантам осуществления опосредованное мутантным EGFR нарушение имеет мутацию L718Q и три дополнительных мутации, необязательно выбранные из приведенной выше таблицы.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное EGFR нарушение представляет собой опосредованный мутантным EGFR рак.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованный EGFR рак имеет мутацию S768I, L718V, L792H, L792V, G796S, G796C, G724S и/или G719A.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, который имеет мутацию со сдвигом рамки считывания, например, делецию внутри рамки считывания. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет делеция экзона 19. Согласно определенным вариантам осуществления делеция экзона 19 представляет собой делецию, которая содержит аминокислоты LREA (L747-A750). Согласно определенным вариантам осуществления, делеция экзона 19 представляет собой делецию, которая содержит аминокислоты ELREA (E746-A750).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет мутацию в экзоне 21.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение проявляет более высокую активность по отношению к нарушению, которое вызывает мутантный EGFR, чем EGFR дикого типа.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет одну или более делеций экзона 18.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения EGFR с мутацией E709, например, E709A, E709G, E709K или E709V.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения EGFR с мутацией L718, например, L718Q.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения EGFR с мутацией G719, например, G719S, G719A, G719C, или G719D.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения опосредованного EGFR рака, причем EGFR имеет один или более инсерций экзона 19 и/или одну или более инсерций экзона 20.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, опосредованного EGFR с мутацией S768I.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, опосредованного EGFR с мутацией L861Q.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, опосредованного EGFR с мутацией C797S.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, опосредованного EGFR с мутацией T790M, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, опосредованного EGFR с мутацией L718Q, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, опосредованного EGFR с мутацией L792H, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, опосредованного EGFR с мутацией C797S, L858R.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который проявляет резистентность по отношению по меньшей мере к одному ингибитору EGFR, например, рака, который проявляет резистентность по отношению к ингибиторов EGFR первого поколения, таких как эрлотиниб, gefитиниб, и/или лапатиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR первого поколения, например, рака, который приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR первого поколения, таким как эрлотиниб, gefитиниб и/или лапатиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который проявляет резистентность по отношению к ингибиторам EGFR второго поколения, таким как афатиниб и/или дакотиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR второго поколения, например, рака, который приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR второго поколения, таких как афатиниб и/или дакотиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который проявляет резистентность по отношению к ингибиторам EGFR третьего поколения, таким как осимертиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение применяют для лечения рака, который приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR третьего поколения, например, рака, который приобретает резистентность по отношению к ингибиторам EGFR третьего поколения, такой как осимертиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления в способе предусмотрено введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли, как описано в настоящем документе, причем необязательно присутствует фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или усилитель (т. е. фармацевтически приемлемая композиция), или необязательно осуществляется сочетание или чередование с другим биоактивным веществом или сочетанием веществ.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения любого из нарушений, которые описаны в настоящем документе, у нуждающегося в этом пациента.

Согласно другим вариантам осуществления пациенту вводят дополнительное терапевтическое средство. Согласно другим вариантам осуществления соединение, которое описано в настоящем документе, и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящей заявке предложен способ предотвращения любого из нарушений, которые описаны в настоящем документе, у нуждающегося в этом пациента.

Согласно определенным вариантам осуществления пациент является человеком.

В качестве деструкторов EGFR соединения и композиции согласно настоящей заявке являются особенно пригодными для применения для лечения или снижения степени заболевания, состояния или нарушения, когда EGFR вовлечен в данное заболевание, состояние или нарушение.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или снижения степени заболевания, состояния или нарушения, когда EGFR вовлечен в данное заболевание, состояние или нарушение.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения пролиферативного заболевания. В способе предусмотрено введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое описано в настоящем документе, или его энантиомера, диастереомера или стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, а также необязательно фармацевтически приемлемого носителя.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание опосредовано EGFR. Согласно другим вариантам осуществления EGFR играет роль в иницировании или развитии заболевания.

Согласно определенным вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак или пролиферативное заболевание.

Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное EGFR нарушение представляет собой аномальную клеточную пролиферацию, в том числе, но без ограничения, солидный или гематологический рак.

Согласно определенным вариантам осуществления, гематологический рак проявляется как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз

(ALL), Т-клеточный лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), волосатоклеточный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, плазмоцитома, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мантийноклеточный лейкоз, множественная миелома, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, недифференцированный лейкоз (MLL), эритролейкоз, злокачественная лимфома, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома, MYC- и В-клеточный лейкоз с перегруппировкой/сверхэкспрессией (BCL)2 и/или BCL6 [лимфома с двумя или тремя транслокациями], миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, мантийноклеточная лимфома, в том числе резистентная к бортезомибу мантийноклеточная лимфома.

Солидная опухоль, которую можно лечить с применением соединений, описанных в настоящем документе, может проявляться, но не ограничивается этим, как рак легкого, в том числе включающий мелкоклеточный рак легкого (SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак молочной железы, в том числе воспалительный рак молочной железы, ER-положительный рак молочной железы, в том числе резистентный к тамоксифену ER-положительный рак молочной железы и трижды негативный рак молочной железы, рак ободочной кишки, срединная карцинома, рак печени, рак почки, рак предстательной железы, в том числе кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), рак головного мозга, такой как глиома, глиобластома, нейробластома и медуллобластома, в том числе MYC-усиленная медуллобластома, колоректальный рак, опухоль Вильма, саркома Эвинга, рабдомиосаркома, эпендимома, рак головы и шеи, меланома, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, рак поджелудочной железы, в том числе аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC) и нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы (PanNET), остеосаркома, гигантоклеточная опухоль кости, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак вульвы, рак шейки матки, рак эндометрия, мезотелиома, рак пищевода, рак слюнной железы, рак желудка, носоглоточный рак, буккальный рак, рак полости рта, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), NUT-срединная карцинома, рак яичка, плоскоклеточная карцинома, гепатоклеточная карцинома (HCC), инициированная MYCN солидная опухоль и NUT-срединная карцинома (NMC).

Согласно следующим вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой саркому кости, мышцы, сухожилия, хряща, нерва, жировой ткани или кровеносного сосуда.

Согласно следующим вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой саркому мягкой ткани, саркому кости или остеосаркому.

Согласно следующим вариантам осуществления заболевание или нарушение присутствует как ангиосаркома, фибросаркома, липосаркома, лейомилсаркома, саркома Капоши, остеосаркома, желудочно-кишечная стромальная опухоль, синовиальная саркома, плеоморфная саркома, хондросаркома, саркома Эвинга, ретикулярная саркома, менингиосаркома, ботриоидная саркома, рабдомиосаркома или эмбриональная рабдомиосаркома.

Согласно определенным вариантам осуществления нарушение представляет собой саркому кости, мышцы, сухожилия, хряща, нерва, жировой ткани или кровеносного сосуда.

Согласно следующим вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой множественную миелому.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с активирующими мутациями EGFR, что определяется посредством секвенирования следующего поколения (NGS), когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другим вариантам осуществления, заболевание или нарушение представляют собой воспаление, артрит, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, остеоартрит, юношеский артрит и другие артритные состояния, нейровоспаление, аллергии, боль, нейропатические боли, повышение температуры, легочные нарушения, воспаление легких, нарушение дыхания взрослых, хроническое легочное воспалительное заболевание и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), заболевание печени и нефрит, желудочно-кишечные состояния, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, гастрит, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, язвенные заболевания, язвы желудка, аутоиммунное заболевание, реакция трансплантата против хозяина и отторжения аллотрансплантата, рак, лейкоз, лимфомы, колоректальный рак, рак головного мозга, рак кости, произведенное

эпителиальными клетками новообразование (эпителиальная карцинома), базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, желудочно-кишечный рак, рак губы, рак полости рта, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак желудка, рак ободочной кишки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак легкого, рак молочной железы, рак кожи, плоскоклеточный и/или базальноклеточный рак, рак предстательной железы, почечноклеточная карцинома и другие известные онкологические заболевания, которые воздействуют на эпителиальные клетки во всем организме, хронический миелоидный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML) и острый промиелоцитарный лейкоз (APL), ангиогенез, в том числе новообразование, метастаз, нарушения центральной нервной системы, нарушения центральной нервной системы, имеющие воспалительный или апоптозный компонент, периферическая нейропатия или В-клеточная лимфома.

Согласно другим вариантам осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое описано в настоящем документе, и дополнительное терапевтическое средство, вводят одновременно или последовательно.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак. Согласно следующим вариантам осуществления рак представляют собой рак легкого, рак ободочной кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак почки, рак яичника, рак желудка, рак кожи, рак кости, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, глиома, глиобластома, гепатоклеточная карцинома, папиллярная почечная карцинома, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, лейкозы, лимфомы, миеломы, солидные опухоли, гематологические онкологические заболевания или солидные онкологические заболевания.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный способ применяют для лечения или предотвращения состояния, выбранного из аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, пролиферативные и гиперпролиферативные заболевания и иммунологически опосредованные заболевания. Согласно другим вариантам осуществления указанное состояние выбрано из пролиферативного нарушения.

Согласно одному аспекту настоящей заявки предложены соединения, которые являются пригодными для применения для лечения заболеваний, нарушений и состояний, которые характеризует чрезмерная или аномальная клеточная пролиферация. Такие заболевания представляют собой, но не ограничиваются этим, пролиферативные или гиперпролиферативные заболевания. Примерные пролиферативные и гиперпролиферативные заболевания представляют собой рак, но не ограничиваются им.

Термин «рак» означает, но без ограничения, следующие онкологические заболевания: рак молочной железы; рак яичника; рак шейки матки; рак предстательной железы; рак кишечника, рак мочеполовой системы; рак пищевода; рак гортани, глиобластома; нейробластома; рак желудка; рак кожи, кератоакантома; рак легкого, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, мелкоклеточная карцинома, легочная аденокарцинома; рак кости; рак ободочной кишки; колоректальный рак; аденома; рак поджелудочной железы, аденокарцинома; рак щитовидной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома; семинома; меланома; саркома; карцинома мочевого пузыря; карцинома печени и желчных протоков; карцинома почки; миелоидные нарушения; лимфоидные нарушения, саркома Ходжкина, волосатоклеточный лейкоз; рак щечной полости и глотки (полости рта), рак губы, рак языка, рак полости рта, рак глотки; рак тонкого кишечника; колоректальный рак, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак головного мозга и рак центральной нервной системы; хронический миелоидный лейкоз (CML) и лейкоз. Термин «рак» означает, но не ограничивается этим, следующие онкологические заболевания: миелома, лимфома, или рак выбранный из рака желудка, рака почки и следующих типов рака: рак головы и шеи, ротоглоточный рак, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, гепатокарцинома, неходжкинская лимфома и рак легкого.

Термин «рак» означает любые онкологические заболевания, которые вызывает пролиферация клеток злокачественного образования, такие как опухоли, неоплазмы, карциномы, саркомы, лейкозы, лимфомы и т. д. Например, онкологические заболевания представляют собой, но не ограничиваются этим, мезотелиома, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы кожи (CTCL), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, связанные с Т-клеточным лимфотрофическим вирусом человека (HTLV), такие как Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL), В-клеточная лимфома, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфома и множественная миелома, неходжкинская лимфома, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, Т-клеточная лейкозная лимфома взрослых, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML) или гепатоклеточная карцинома. Дополнительные примеры представляют собой миелодиспластический синдром, детские солидные опухоли, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильма, опухоль кости и саркомы мягких тканей, общие солидные опухоли взрослых, такие как рак головы и шеи, такой как рак полости рта, гортани, носоглотки и пищевода, мочеполовые

онкологические заболевания, такие как заболевания предстательной железы, мочевого пузыря, почки, матки, яичника, яичка, рак легкого, такой как мелкоклеточный и немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, меланома и другие кожные онкологические заболевания, рак желудка, опухоли головного мозга, опухоли, связанные с синдромом Горлина, такие как медуллобластома или менингиома, и рак печени.

Дополнительные примерные формы рака представляют собой, но не ограничиваются этим, рак скелетной или гладкой мускулатуры, рак желудка, рак тонкого кишечника, карцинома прямой кишки, рак слюнной железы, рак эндометрия, рак надпочечника, анальный рак, рак прямой кишки, рак паращитовидной железы и рак гипофиза.

Кроме того, соединения, которые описаны в настоящем документе, могут оказаться пригодными для применения для предотвращения, лечения и исследования дополнительных онкологических заболеваний, таких как, например, карцинома ободочной кишки, родственная аденоматозная полипозная карцинома и наследственный неполипозный колоректальный рак или меланома. Кроме того, онкологические заболевания представляют собой, но не ограничиваются этим, карцинома губы, карцинома гортани, подглоточная карцинома, карцинома языка, карцинома слюнной железы, карцинома желудка, аденокарцинома, рак щитовидной железы (медуллярная и папиллярная карцинома щитовидной железы), карцинома почки, карцинома почечной паренхимы, карцинома шейки матки, карцинома тела матки, карцинома эндометрия, хорионная карцинома, карцинома яичка, карцинома мочевой системы, меланома, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроциты, менингиома, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, карцинома желчного пузыря, бронхиальная карцинома, множественная миелома, базалиома, тератома, ретинобластома, хороидная меланома, семинома, рабдомиосаркома, краниофарингеома, остеосаркома, хондросаркома, миосаркома, липосаркома, фибросаркома, саркома Эвинга и плазмочитома. Согласно одному аспекту настоящей заявки предложено применение одного или более соединений, которые описано в настоящем документе, в изготовлении лекарственного средства для лечения рака, включая, без ограничения, разнообразных типов онкологических заболеваний, которые описаны в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединения являются пригодными для применения для лечения рака, такой как колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак молочной железы и рак легкого; и миелопролиферативные нарушения, такие как истинная полицитемия, тромбоцитемия,

миелоидная метаплазия с миелофиброзом, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, гиперэозинофильный синдром, юношеский миеломоноцитарный лейкоз и системное мастоцитарное заболевание. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, которое описано в настоящем документе, применяют для лечения гемопоэтических нарушений, в частности, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CMML), острый промиелоцитарный лейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз (ALL).

Согласно определенным вариантам осуществления соединение, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопное производное, может применяться в эффективном количестве для лечения субъекта, например, человека, имеющего лимфому или лимфоцитарное или миелоцитарное пролиферативное нарушение или аномалия. Например, соединение, которое описано в настоящем документе, может быть введено субъекту, страдающему от ходжкинской лимфомы или неходжкинской лимфомы. Например, субъект может страдать от неходжкинской лимфомы, такие как, но без ограничения, связанная со СПИД лимфома; анапластическая крупноклеточная лимфома; ангиоиммунобластная лимфома; бластная НК-клеточная лимфома; лимфома Беркитта; лимфома типа Беркитта (нерасщепленномелкоклеточная лимфома); диффузная расщепленномелкоклеточная лимфома (DSCCL); хронический лимфоцитарный лейкоз/мелколимфоцитарная лимфома; кожная Т-клеточная лимфома; диффузная В-крупноклеточная лимфома; энтеропатическая Т-клеточная лимфома; фолликулярная лимфома; гепатолиенальная гамма-дельта-Т-клеточная лимфома; лимфобластная лимфома; мантийноклеточная лимфома; лимфома маргинальной зоны; назальная Т-клеточный лимфома; детская лимфома; периферические Т-клеточные лимфомы; первичная лимфома центральной нервной системы; Т-клеточные лейкозы; трансформированные лимфомы; связанные с лечением Т-клеточные лимфомы; лангергансоклеточный гистиоцитоз; или макроглобулинемия Вальденстрема.

Согласно другому варианту осуществления соединение, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопное производное может применяться в эффективном количестве для лечения пациента, например, человека, с ходжкинской лимфомой, такой как, но без ограничения: нодулярная склерозная классическая ходжкинская лимфома (CHL); недифференцированная клеточная CHL; CHL с лимфоцитарным обеднением; CHL с лимфоцитарным обогащением; ходжкинская лимфома с лимфоцитарным преобладанием; или нодулярная ходжкинская лимфома с лимфоцитарным преобладанием.

Кроме того, настоящая заявка распространяется на лечение или предотвращение клеточных пролиферативных нарушений, таких как гиперплазии, дисплазии и предраковые нарушения. Дисплазия представляет собой наиболее раннюю форму предракового нарушения, распознаваемого посредством патологической биопсии. Соединения могут быть введены, чтобы предотвратить указанные гиперплазии, дисплазии или предраковые нарушения, а также предотвратить продолжение их расширения и перерождение в раковые заболевания. Примерные предраковые нарушения представляют собой нарушения, которые могут возникать в тканях кожи, пищевода, молочной железы и в интраэпителиальной ткани шейки матки.

В качестве ингибиторов белка EGFR соединения и композиции согласно настоящей заявке также являются пригодными для применения в биологических образцах. Один аспект согласно настоящей заявке представляет собой ингибирование активности белка в биологическом образце, причем в способе предусмотрено введение в контакт указанного биологического образца с соединением или композицией, которые описаны в настоящем документе. Термин «биологический образец» при использовании в настоящем документе означает образец, находящийся в лабораторных условиях или извлеченный из организма, в том числе, без ограничения, клеточные культуры или соответствующие экстракты; материалы, полученные посредством биопсии из организма млекопитающего, или соответствующие экстракты; а также кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезную жидкость и другие текучие среды организма или соответствующие экстракты. Ингибирование активности белка в биологическом образце применяют для разнообразных целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей представляют собой, но не ограничиваются этим, переливание крови, пересадку органов и хранение биологических образцов.

Другой аспект согласно настоящей заявке представляет собой исследование белка EGFR в биологических и патологических явлениях; исследование путей трансдукции внутриклеточных сигналов, опосредованных такими белками; и сравнительное исследование новых ингибиторов белков. Примеры такого применения представляют собой, но не ограничиваются этим, биологические исследования, такие как ферментативные исследования и клеточные исследования.

В соответствии с изложенным выше, согласно настоящей заявке также предложен способ предотвращения или лечения любого из заболеваний или нарушений, которые описаны выше, у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем в способе предусмотрено введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, которое описано в настоящем документе, или его энантиомера,

диастереомера или стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата. Для любого указанного выше применения требуемая дозировка будет варьироваться в зависимости от способа введения, конкретного состояния, подлежащего лечению, и желательного эффекта.

VI. Комбинированная терапия

Описанные соединения, которые представлены в настоящем документе, могут применяться в эффективном количестве индивидуально или в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению, или с другим биоактивным веществом или вторым терапевтическим средством для лечения пациента, такого как человек, который страдает опосредованными EGFR нарушениями, в том числе, но без ограничения, нарушениями, которые описаны в настоящем документе.

Термин «биоактивное вещество» применяют для описания вещества, не представляющего собой выбранное соединение согласно настоящему изобретению, которое может применяться в сочетании или чередовании с соединением согласно настоящему изобретению для достижения желательного терапевтического результата. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение и биоактивное вещество вводят таким образом, чтобы они проявляли активность в условиях организма в течение перекрывающихся периодов времени, например, имели перекрывающийся период времени C_{max} , T_{max} , AUC или другой фармакокинетический параметр. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединение и биоактивное вещество, которые вводят нуждающемуся в этом пациенту, не имеют перекрывающийся фармакокинетический параметр, однако производят терапевтическое воздействие на терапевтическую эффективность друг друга.

Согласно одному аспекту данного варианта осуществления биоактивное вещество представляет собой иммунный модулятор, в том числе, но без ограничения, ингибитор иммунных контрольных точек, включая такие неограничительные примеры, как ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор PD-L2, ингибитор CTLA-4, ингибитор LAG-3, ингибитор TIM-3, ингибитор-супрессор вариабельной области иммуноглобулина Т-клеточной активации (VISTA), низкомолекулярное вещество, пептид, нуклеотид или другой ингибитор. Согласно определенным аспектам иммунный модулятор представляет собой антитело, такое как моноклональное антитело.

Ингибиторы PD-1, которые блокируют взаимодействие PD-1 и PD-L1 посредством связывания с рецептором PD-1 и, в свою очередь, ингибируют подавление иммунитета, представляют собой, например, ниволумаб (Opdivo), пембролизумаб (Keytruda), пидилизумаб, AMP-224 (AstraZeneca и MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680

(AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company и Incyte Corporation), TSR-042 (Tesarо) и ингибитор PD-L1/VISTA CA-170 (Curis Inc.). Ингибиторы PD-L1, которые блокируют взаимодействие PD-1 и PD-L1 посредством связывания с рецептором PD-L1 и, в свою очередь, ингибируют подавление иммунитета, представляют собой, например, атезолизумаб (Tecentriq), дурвалумаб (AstraZeneca и MedImmune), KN035 (Alphamab) и BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb). Ингибиторы иммунных контрольных точек CTLA-4, которые связываются с CTLA-4 и ингибируют подавление иммунитета, представляют собой, но не ограничиваются этим, ипилимумаб, тремелимуаb (AstraZeneca и MedImmune), AGEN1884 и AGEN2041 (Agenus). Ингибиторы иммунных контрольных точек LAG-3 представляют собой, но не ограничиваются этим, BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis) и двойной ингибитор PD-1 и LAG-3 MGD013 (MacroGenics). Пример ингибитора TIM-3 представляет собой TSR-022 (Tesarо).

Согласно определенным вариантам осуществления в качестве ингибитора иммунных контрольных точек выбирают ниволумаб/OPDIVO®; пембролизумаб/KEYTRUDA®; и пидилизумаб/CT-011, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559, рекомбинантный белок PDL2/Ig, такой как AMP 224 или ингибитор B7-H3 (например, лиганды семейств MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, B-7 или их сочетание.

Согласно следующему варианту осуществления одно из активных соединений, которые описаны в настоящем документе, может быть введено в эффективном количестве для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, включая, например, рак молочной железы, яичника, эндометрия или матки, в сочетании или чередовании с эффективным количеством ингибитора эстрогена, такого как, но без ограничения, SERM (селективный модулятор рецепторов эстрогена), SERD (селективный деструктор рецепторов эстрогена), полный деструктор рецепторов эстрогена или другая форма частичного или полного антагониста или агониста эстрогена. Частичные антиэстрогены, такие как ралоксифен и тамоксифен, сохраняют некоторые эстрогеноподобные эффекты, в том числе эстрогеноподобную стимуляцию роста матки, а также в некоторых случаях эстрогеноподобное действие в течение прогрессирования рака молочной железы, при котором фактически стимулируется рост опухоли. С другой стороны, фулвестрант, представляющий собой полный антиэстроген, не производит эстрогеноподобное

воздействие на матку и обеспечивает эффективное лечение резистентных к тамоксифену опухолей.

Неограничительные примеры антиэстрогенных соединений представлены в патентных заявках WO 2014/19176 компании AstraZeneca, WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132 и US2013/0178445 компании Olema Pharmaceuticals и в патентах США №№ 9,078,871, 8,853,423 и 8,703,810, а также в патентных заявках US 2015/0005286, WO 2014/205136 и WO 2014/205138.

Дополнительные неограничительные примеры антиэстрогенных соединений представляют собой селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), такие как анордин, базедоксифен, бропарестриол, хлоротрианизен, кломифена цитрат, циклофенил, лазофоксифен, орелоксифен, ралоксифен, тамоксифен, торемифен и фулвестрант; ингибиторы ароматазы, такие как аминоклутетимид, тестолактон, анастрозол, экземестан, фадрозол, форместан и летрозол; и антигонадотропины, такие как лейпрорелин, цетрореликс, аллилэстренол, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, делмаденона ацетат, дигидростерон, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, номегестрола ацетат, норэтистерона ацетат, прогестерон и спиронолактон.

Другие эстрогенные лиганды, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, описаны в патентах США №№ 4,418,068; 5,478,847; 5,393,763; и 5,457,117, патентной заявке WO2011/156518, патентах США №№ 8,455,534 и 8,299,112, патентах США №№ 9,078,871; 8,853,423; 8,703,810; патентных заявках US 2015/0005286; и WO 2014/205138, US2016/0175289, US2015/0258080, WO 2014/191726, WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497, US 5880137, WO 2012/048058 и WO 2007/087684.

Согласно другому варианту осуществления активные соединения, которые описаны в настоящем документе, может быть введено в эффективном количестве для лечения аномальной ткани мужской репродуктивной системы, включая, например, рак предстательной железы или рак яичка, в сочетании или чередовании с эффективным количеством ингибитора андрогена (такого как тестостерон), такого как, но без ограничения, селективный модулятор рецепторов модулятора, селективный деструктор рецепторов андрогена, полный деструктор рецепторов андрогена или другая форма частичного или полного антагониста андрогена. Согласно определенным вариантам

осуществления рак предстательной железы или рак яичка является резистентным к андрогену.

Неограничительные примеры антиандрогенных соединений представлены в патентной заявке WO 2011/156518 и в патентах США №№ 8,455,534 и 8,299,112. Дополнительные неограничительные примеры антиандрогенных соединений представляют собой: энзалутамид, апалутамид, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутамид, абиратерона ацетат и циметидин.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор ALK. Примеры ингибиторов ALK представляют собой, но без ограничения, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, TAE684 (NVP-TAE684), GSK1838705A, AZD3463, ASP3026, PF-06463922, энтректиниб (RXDX-101) и AP26113.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор HER-2. Примеры ингибиторов HER-2 представляют собой трастузумаб, лапатиниб, адо-трастузумаб эмтанзин и пертузумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор CD20. Примеры ингибиторов CD20 представляют собой обинутумаб, ритуксимаб, офатумаб, ибритутомаб, тозитумаб и окрелизумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор JAK3. Пример ингибиторов JAK3 представляет собой тасоцитиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор BCL-2. Примеры ингибиторов BCL-2 представляют собой венетоклак, АВТ-199 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-илазол]метил]пиперазин-1-илазол]-N-[[3-нитро-4-[[тетрагидро-2H-пиран-4-илазол]метил]амино]фенил]сульфонил]-2-[(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илазол)окси]бензамид), АВТ-737 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)фенил]метил]пиперазин-1-илазол]-N-[4-[[2R)-4-(диметиламино)-1-фенилсульфанилбутан-2-илазол]амино]-3-нитрофенил]сульфонилбензамид) (навитоклак), АВТ-263 ((R)-4-(4-((4'-хлор-4,4-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-илазол)метил)пиперазин-1-илазол)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-илазол)амино)-3((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид), GX15-070 (обатоклакса мезилат, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-диметил-1H-пиррол-2-илазол)метилен]-4-метоксипиррол-2-илазолиден]индол; метансульфоновая кислота)), 2-метоксиантимидин АЗ, YC137 (4-(4,9-диоксо-4,9-дигидронафто[2,3-d]тиазол-2-илазоламино)фениловый эфир), погосин,

этил-2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4Н-хромен-3-карбоксилат, нилотиниб-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-диметилэтил)фенил]сульфонил]фенил]-2,3,4-тригидрокси-5-[[2-(1-метилэтил)фенил]метил]бензамид), апогоссиполон (АроG2), HA14-1, AT101, сабутоклак, гуммигутовая кислота или G3139 (облимерсен).

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор киназы. Согласно определенным вариантам осуществления в качестве ингибитора киназы выбирают ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) или ингибитор тирозинкиназы селезенки (Syk) или их сочетание.

Примеры ингибиторов PI3 киназы представляют собой, но без ограничения, вортманин, деметоксивиридин, перифозин, идеализиб, пиктилизиб, паломид 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907 и AEZS-136, дувелисиб, GS-9820, GDC-0032 (талесилиб) (2-[4-[2-(2-изопропил-5-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропанамид), MLN-1117 ((2R)-1-фенокси-2-бутанилгидроген-(S)-метилфосфонат; или метил(оксо){[(2R)-1-фенокси-2-бутанил]окси} фосфоний)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)-4-пиридинил]-2-тиазолил]-1,2-пирролидиндикарбоксамид), GSK2126458 (2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-пиразинил)-6-хинолинил]-3-пиридилил}бензолсульфонамид) (омипалисиб), TGX-221 ((±)-7-метил-2-(морфолин-4-ил)-9-(1-фениламиноэтил)-пиридо[1,2-а]-пиримидин-4-он), GSK2636771 (2-метил-1-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-6-морфолино-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновой кислоты дигидрохлорид), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-метил-2-морфолино-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-9-ил)этил)амино)бензойная кислота), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-могидроксипропан-1-он), GS-1101 (5-фтор-3-фенил-2-([S])-1-[9Н-пурин-6-иламино]-пропил)-3Н-хиназолин-4-он), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-диметоксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид), BAY80-6946 (2-амино-N-(7-метокси-8-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин), AS 252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z-илазолиден]-тиазолидин-2,4-дион), CZ 24832 (5-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-N-трет-бутилпиридин-3-сульфонамид), бупарлисиб(5-[2,6-ди(4-морфолинил)-4-пиримидинил]-4-(трифторметил)-2-пиридинамин), GDC-0941 (2-(1Н-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]метил]-4-(4-морфолинил)тиено [3,2-d]пиримидин), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (также известный как RG7422)), SF1126

((8S,14S,17S)-14-(карбоксиметил)-8-(3-гуанидинопропил)-17-(гидроксиметил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-1-(4-(4-оксо-8-фенил-4Н-хромен-2-ил)морфолино-4-иум)-2-окса-7,10,13,16-тетраазаоктадекан-18-оат), PF-05212384 (N-[4-[[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]фенил]-N'-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]карбамид (гедатолисиб), LY3023414, BEZ235 (2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил}пропаннитрил) (дактолисиб), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид) и GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилен]-2,4-тиазолидендион), PX886 ([[(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[бис(проп-2-енил)амино]метилен]-5-гидрокси-9-(метоксиметил)-9a,11a-диметил-1,4,7-триоксо-2,3,3a,9,10,11-гексагидроиндено[4,5-h]изохромен-10-ил]ацетат (также известный как сонолисиб)), LY294002, AZD8186, PF-4989216, пиларалисиб, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CA10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, воксталисиб, алрелисиб, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402, копанлисиб (BAY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-МА (3-метиладенин), AS-252424, AS-604850, апитолисиб (GDC-0980; RG7422).

Примеры ингибиторов ВТК представляют собой ибрутиниб (также известный как PCI-32765) (Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-илазол]пиперидин-1-илазол]проп-2-ен-1-он), ингибиторы на основе дианилинопиримидина, такие как AVL-101 и AVL-291/292 (N-(3-((5-фтор-2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)пиримидин-4-илазол)амино)фенил)акриламид) (Avila Therapeutics) (см. публикацию патента США № 2011/0117073, включенную во всей своей полноте в настоящий документ), дасатиниб ([N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илазол)-2-метилпиримидин-4-илазоламино)тиазол-5-карбоксамид], LFM-A13 (альфа-циано-бета-гидрокси-бета-метил-N-(2,5-дибромфенил)пропенамид), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-илазол)фениламино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-илазол)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид], CGI-560 4-(трет-бутил)-N-(3-(8-(фениламино)имидазо[1,2-а]пиперазин-6-илазол)фенил)бензамид, CGI-1746 (4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-илазол)фенил)бензамид), CNX-774 (4-(4-((4-((3-акриламиидо)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-илазол)амино)феноксифенил)-N-метилпиколинамид), СТА056 (7-бензил-1-(3-(пиперидин-1-илазол)пропил)-2-(4-(пиридин-4-илазол)фенил)-1Н-имидазо[4,5-g]хиноксалин-6(5H)-он), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-

диметил-3-оксопиперазин-2-илазол)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-илазол)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-илазол)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-илазол)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-триазол-2-илазол)фенил)амино)-2-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид), QL-47 (1-(1-акрилоилиндолин-6-илазол)-9-(1-метил-1H-пиразол-4-илазол)бензо[h][1,6]нафтиридин-2(1H)-он) и RN486 (6-циклопропил-8-фтор-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метилпиперазин-1-илазол)-пиридин-2-илазоламино]-6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-илазол}-фенил)-2H-изохинолин-1-он) и другие молекулы, способные ингибировать активность ВТК, например, такие ингибиторы ВТК, которые описаны в работе Akinleye и др., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибиторы Syk представляют собой, но не ограничиваются этим, цердулатиниб (4-(циклопропиламино)-2-((4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-илазол)фенил)амино)пиримидин-5-карбоксамид), энтосплетиниб (6-(1H-индазол-6-илазол)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин), фостаматиниб ([6-({5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил}амино)-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-илазол]метилдигидрофосфат), фостаматиниб динатриевая соль (натрий (6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-илазол)амино)-2,2-диметил-3-оксо-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4(3H)-илазол)метилфосфат), ВАУ 61-3606 (2-(7-(3,4-диметоксифенил)-имидазо[1,2-c]пиримидин-5-илазоламино)никотинамид гидрохлорид), RO9021 (6-[(1R,2S)-2-аминоциклогексиламино]-4-(5,6-диметилпиридин-2-илазоламино)-пиридазин-3-карбоксамид), иматиниб (Gleevec; 4-[(4-метилпиперазин-1-илазол)метил]-N-(4-метил-3-{4-(пиридин-3-илазол)пиримидин-2-илазол}амино}фенил)бензамид), стауроспорин, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-илазол)амино)-4-(птолиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PP2 (1-(трет-бутил)-3-(4-хлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)-4-(м-толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-триазол-2-илазол)фенил)амино)-2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид), R112 (3,3'-((5-фторпиримидин-2,4-диил)бис(азанедиил))дифенол), R348 (3-этил-4-метилпиридин), R406 (6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-илазол)амино)-2,2-диметил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он), пицеатаннол (3-

гидроксиресвератол), YM193306 (см. Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643), 7-азаиндол, пицеананнол, ER-27319 (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), соединение D (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), PRT060318 (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), лютеолин (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), апигенин (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), кверцетин (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), фисетин (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), мирицетин (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), морин (см. работу Singh и др., «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ).

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор МЕК. Ингибиторы МЕК хорошо известны и представляют собой, например, траметиниб/GSK1120212 (N-(3-{3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H-илазол}фенил)ацетамид), селуметиниб (6-(4-бром-2-хлоранилино)-7-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-3-метилбензимидазол-5-карбоксамид), пимасертиб/AS703026/MSC 1935369 ((S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-3-((2-фтор-4-йодфенил)амино)изоникотинамид), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил}карбонил)-3-[(2S)-пиперидин-2-илазол]азетидин-3-ол), рефаметиниб/BA Y869766/RDEA1 19 (N-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)-6-метоксифенил)-1-(2,3-дигидроксипропил)циклопропан-1-сульфонамид), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-

дигидроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]- бензамид), ТАК733 ((R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3Н,8Н)-дион), МЕК162/АРRУ438162 (5-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксамид), R05126766 (3-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)-4-пиридил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илазол-оксихромен-2-он), WХ-554, R04987655/СН4987655 (3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-5-((3-оксо-1,2-оксазинан-2-ил)метил)бензамид), или AZD8330 (2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, кобиметиниб, PD98059, ВIX 02189, ВIX 02188, биниметиниб, SL-327, ТАК-733, PD318088.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор Raf. Ингибиторы Raf хорошо известны и представляют собой, например, вемурафиниб (N-[3-[[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илазол]карбонил]-2,4-дифторфенил]-1-пропансульфонамид), сорафениба тозилат (4-[4-[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоиламино]феноксид]-N-метилпиридин-2-карбоксамид; 4-метилбензолсульфонат), AZ628 (3-(2-цианопропан-2-илазол)-N-(4-метил-3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-илазоламино)фенил)бензамид), NVP-BHG712 (4-метил-3-(1-метил-6-(пиридин-3-илазол)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-илазоламино)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид), RAF-265 (1-метил-5-[2-[5-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-илазол]пиридин-4-илазол]окси-N-[4-(трифторметил)фенил]бензимидазол-2-амин), 2-бромальдизин (2-бром-6,7-дигидро-1Н,5Н-пирроло[2,3-c]азепин-4,8-дион), ингибитор Raf киназы IV (2-хлор-5-(2-фенил-5-(пиридин-4-илазол)-1Н-имидазол-4-илазол)фенол), сорафениб-N-оксид (4-[4-[[[4-хлор-3(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]феноксид]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид-1-оксид), PLX-4720, дабрафениб (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, ТАК-632, CEP-32496, LY3009120 и GX818 (энкорафениб).

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор EGFR, такой как, например, гефитиниб (Iressa), эрлотиниб (Tarceva), лапатиниб (Tykerb), осимертиниб (Tagrisso), нератиниб (Nerlynx), вандетиниб (Caprelsa), дакотиниб (Vizimpro), росилетиниб (Xegafri), афатиниб (Glotruff, Giotruff, Afanix), лазертиниб или назартиб.

Дополнительные примеры ингибиторов EGFR представляют собой росилетиниб (CO-1686), олмутиниб (Olita), наkvотиниб (ASP8273), назартибин (EGF816), PF-06747775,

икотиниб (BPI-2009), нератиниб (HKI-272; PB272); авитиниб (AC0010), EAI045, тарлоксотиниб (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (Pfizer), тесеватиниб (XL647; EXEL-7647; KD-019), транстиниб, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, дакотиниб (PF-00299804; Pfizer), бригагиниб (Alunbrig), лорлатиниб и PF-06747775 (PF7775).

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор EGFR первого поколения, такой как эрлотиниб, gefитиниб, или лапатиниб. Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор EGFR второго поколения, такой как афатиниб и/или дакотиниб. Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор EGFR третьего поколения, такой как осимертиниб.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с осимертинибом.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с росилетинибом.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с авитинибом.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с лазертинибом.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с назартинибом.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с антителом EGFR, например, таким как цетуксимаб, панитимаб или нецитумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с цетуксимабом.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с панитимабом.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с нецитумабом.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор с-MET, например, кризотиниб (Xalkori, Crizonix), тепотиниб (XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089) или тивантиниб (ARQ197).

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор АКТ, в том числе, но без ограничения, МК-2206, GSK690693, перифосин, (KRX-0401), GDC-0068, трицирибин, AZD5363, хонокиол, PF-

04691502 и милтефосин, ингибитор FLT-3, в том числе, но без ограничения, P406, довитибиб, кизартиниб (AC220), амуватибиб (MP-470), тандутибиб (MLN518), ENMD-2076 и KW-2449 или их сочетание.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор mTOR. Примеры ингибиторов mTOR представляют собой, но не ограничиваются этим, рапамицин и его аналоги, эверолимус (Afinitor), темсиролимус, ридафоролимус, сиролимус и дефоролимус.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор RAS. Примеры ингибиторов представляют собой, но не ограничиваются этим, реолизин и siG12D LODER.

Согласно определенным вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой ингибитор HSP. Ингибиторы HSP представляют собой, но не ограничиваются этим, гелдана или 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG) и радицикол.

Дополнительные биоактивные соединения представляют собой, например, эверолимус, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энцастаурин, вандетиниб, ARQ-197, МК-0457, MLN8054, РНА-739358, R-763, АТ-9263, ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор аврора-киназы, модулятор PIK-1, ингибитор HDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP, ингибитор Cdk, ингибитор IGFR-TK, антитело анти-HGF, ингибиторы киназа фокальной адгезии, ингибитор Маркиназы (MEK), антитело ловушки VEGF, пеметрексед, панитумумаб, амрубицин, ореговомаб, простой в применении паклитаксел в липосомах (LEP-ETU), нолатрексед, azd2171, батабулин, атумумаб, занолимумаб, эдокарин, тетрандрин, рубитекан, тесмилифен, облимерсен, тицилимумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, лукантон, LY317615, нейрадиаб, витеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанел, атрасентан, Хг 311, ромидепсин, ADS-100380, сунитиниб, 5-фторурацил, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, липосомный доксорубицин, 5'-деокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селицилиб; PD0325901, AZD-6244, капецитабин, L-глутаминовая кислота, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-илазол)этил]бензоил]-динатриевая соль гептагидрат, камптотецин, PEG-меченый иринокан, тамоксифен, торемифена цитрат, анастразол, эксместан, летрозол, DES (диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-

индолил-хинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, госсерелина ацетат, лейпролида ацетат, трипторелина памоат, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, мегестерола ацетат, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, мегестерола ацетат, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, антитело ABX-EGF, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксиаминовая кислота, вальпроевая кислота, трихостатин А, FK-228, SU11248, сорафениб, KRN951, аминоклутетимид, амсакрин, анагрелид, L-аспарагиназа, вакцина бациллы Кальмета-Герена (BCG), адриамицин, блеомицин, бусерелин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэтилстилбестрол, эпирубицин, флударабин, флудрокортисон, флуоксиместерон, флутамид, гливек, гемцитабин, гидроксикарбамид, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевая кислота, фенилаланинмустанд, урацилмустанд, estrамустин, алтретамин, флоксирин, 5-деоксиуридин, цитозинарабинозид, 6-меркаптопурин, деоксикоформицин, кальцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин, винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, циметидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, гефитиниб, бортезомиб, паклитаксел, бескремофорный паклитаксел, доцетаксел, эпотилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, ласофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, РТК787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицин, темсиролимус, AP-23573, RAD001, АВТ-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779,450, PEG-филгратим, дарбэпоэтин, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золедронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гистрелин, пегилированный интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2а, пегилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, азацидин, PEG-L-аспарагиназа, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортисон, интерлейкин-11, декстразоксан, алемтузумаб, 100%-транс-ретиноевая кислота, кетоконазол,

интерлейкин-2, мегестерол, иммунный глобулин, азотмустард, метилпреднизолон, ибритумомаб тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тозитумомаб, оксид мышьяка(III), кортизон, этидронат, митотан, циклоспорин, липосомный даунорубицин, аспарагиназа Эдвина, стронций-89, касопитант, нетупитант, антагонист рецепторов NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, апразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон, ондансетрон, доласетрон, трописетрон, пегфилграстим, эритропоэтин, эпоэтин-альфа, дарбэпоэтин-альфа и их смеси.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение вводят в комбинации с ифосфамидом.

Согласно определенным вариантам осуществления, биоактивное вещество выбрано из следующих веществ, но не ограничиваясь ими: иматиниб мезилат (Gleeevac®), дасатиниб (Sprycel®), нилотиниб (Tasigna®), босутиниб (Bosulif®), трастузумаб (Herceptin®), трастузумаб-DM1, пертузумаб (Perjeta™), лапатиниб (Tykerb®), гефитиниб (Iressa®), эрлотиниб (Tarceva®), цетуксимаб (Erbix®), панитумумаб (Vectibix®), вандетиниб (Caprelsa®), вемурафениб (Zelboraf®), вориносат (Zolinza®), ромидепсин (Istodax®), бексаротен (Tagretin®), алитретиноин (Panretin®), третиноин (Vesanoid®), карфилизомиб (Kyprolis™), пралатрексат (Foloty®), бевацизумаб (Avastin®), зив-афлиберцепт (Zaltrap®), сорафениб (Nexavar®), сунитиниб (Sutent®), пазопаниб (Votrient®), регорафениб (Stivarga®) и кабозантиниб (Cometriq™).

Согласно определенным аспектам биоактивное вещество представляет собой противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, радиотерапевтическое средство, дополнительное терапевтическое средство или иммуносупрессивное средство.

Подходящие химиотерапевтические биоактивные вещества представляют собой, но не ограничиваются этим, радиоактивное вещество, токсин, также называемый терминами «цитотоксин» или «цитотоксическое средство», которые означают любое вещество, которое является губительным для жизнеспособности клеток, и липосомы или другие везикулы, содержащие химиотерапевтические соединения. Распространенные противораковые фармацевтические средства представляют собой: винкристин (Oncovin®) или липосомный винкристин (Marqibo®), даунорубицин (дауномицин или Cerubidine®) или доксорубицин (Adriamycin®), цитарабин (цитозинарабинозид, ага-С, или Cytosar®), L-аспарагиназа (Elspar®) или PEG-L-аспарагиназа (пегаспаргаза или Oncaspar®), этопозид (VP-16), тенипозид (Vumon®), 6-меркаптопурин (6-MP или Purinthal®), метотрексат, циклофосфамид (Cytoxan®), преднизон, дексаметазон (декадрон), иматиниб (Gleevec®),

дасатиниб (Sprycel®), нилотиниб (Tasigna®), босутиниб (Bosulif®) и понатиниб (Iclusig™).

Примеры дополнительных подходящих химиотерапевтических средств представляют собой, но не ограничиваются этим, 1-дегидротестостерон, 5-фторурацил, декарбазин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, актиномицин D, адриамицин, алдеслейкин, алкилирующее вещество, аллопуринол натрий, алтретамин, амифостин, анастрозол, антрамицин (АМС)), противомитотическое средство, цис-дихлордиамминплатина(II) (DDP, цисплатин, диамминдихлорплатина), антрациклин, антибиотик, антиметаболит, аспарагиназа, живая вакцина BCG (интравезикальная), бетаметазон натрийфосфат и бетаметазон ацетат, бикалутамид, блеомицин сульфат, бусульфан, кальций лейковорин, калихимицин, капецитабин, карбоплатин, ломустин (CCNU), кармустин (BSNU), хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, колхицин, конъюгированные эстрогены, циклофосфамид, циклотосфамид, цитарабин, цитохалазин В, цитоксан, дакарбазин, дактиномицин (ранее назывался «актиномицин»), даунорубицин гидрохлорид, даунорубицин цитрат, денилейкин дифтитокс, декстразоксан, дибромманнит, дигидроксиантрациндион, доцетаксел, доласетрон мезилат, доксорубицин гидрохлорид, дронабинол, E. coli L-аспарагиназа, эметин, эпоэтин- α , L-аспарагиназа Эрвиния, этерифицированные эстрогены, эстрадиол, эстрамустин натрий эстрамустин, этидия бромид, этинилэстрадиол, этидронат, этопозид цитроворум-фактор, этопозид фосфат, филграстим, флоксиридин, флуконазол, флударабин фосфат, фторурацил, флутамид, фолиевая кислота, гемцитабин гидрохлорид, глюкокортикоиды, гoserелин ацетат, грамицидин D, гранисетрон гидрохлорид, гидроксикарбамид, идарубицин гидрохлорид, ифосфамид, интерферон $\alpha 2b$, иринотекан гидрохлорид, летрозол, лейковорин кальций, лейпролид ацетат, левамизол гидрохлорид, лидокаин, ломустин, майтансиноид, мехлоретамин гидрохлорид, медроксипрогестерон ацетат, мегестерол ацетат, мелфалан гидрохлорид, меркартопурин, месна, метотрексат, метилтестостерон, митрамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид ацетат, ондансетрон гидрохлорид, паклитаксел, памидронат динатрий, пентостатин, пилокарпин гидрохлорид, плимицин, полифепросан 20 и кармустин имплант, порфимер натрий, прокаин, прокарбазин гидрохлорид, пропранолол, ритуксимаб, саграмостим, стрептозотоцин, тамоксифен, таксол, тенипозид, тенопозид, тестолактон, тетракаин, тиоэпахлорамбуцил, тиогуанин, тиотепа, топотекан гидрохлорид, торемифен цитрат, трастузумаб, третиноин, валрубицин, винбластин сульфат, винкристин сульфат и винорелбин тартрат.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения с соединением вводят в комбинации химиотерапевтическое средство (например,

цитотоксическое средство или другое химическое соединение, пригодное для применения в лечении рака). Примерные химиотерапевтические средства представляют собой алкилирующие вещества, антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и родственные ингибиторы, алкалоиды барвинка розового, эпи-подофиллотоксины, антибиотики, L-аспарагиназа, ингибиторы топоизомеразы, интерфероны, координационные комплексы платины, антрацендионзамещенный карбамид, метилгидразиновые ингибиторы, адренкортикальные суппрессанты, адренкортикостероиды, прогестины, эстрогены, антиэстроген, андрогены, антиандроген и аналог гонадотропин-высвобождающего гормона. Кроме того, предусмотрены 5-фторурацил (5-FU), лейковорин (LV), иринотекан, оксалиплатин, капецитабин, паклитаксел и доксетаксел. Неограничительные примеры химиотерапевтических средств представляют собой алкилирующие вещества, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азерицины, такие как бензодопа, карбоккон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины (в частности, буллатацин и буллатацинон); камптотecin (в том числе синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (в том числе синтетические аналоги адоцелезин, карцелезин и бицелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (в том числе синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотмустарды, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретаминоксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенстерин, преднимустин, трофосфамид, урацилмустард; нитрозокарбамиды, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как энедииноновые антибиотики (например, калихимицин, в частности, калихимицин гаммал и калихимицин омегалл (см., например, *Angew. Chem. Intl. Ed.* (англ.), 33:183-186 (1994)); динемистин, в том числе динемистин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарциностантин хромофор и родственные хромопротеиновые энедииноновые антибиотические хромофоры), аклациномизины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, Adriamycin® (доксорубицин, в том числе морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота,

ногаламицин, оливомидины, пепломицин, потфирамицин, пукомицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксирин; андрогены, такие как калуостерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклотетимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; алдофосфамид гликозид; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксикарбамид; лентинан; лонидаинин; майтансиноиды, такие как майтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лосоксантрон; подофилиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK® полисахаридный комплекс от компании JHS Natural Products (Юджин, штат Орегон, США); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трикортецены (в частности, Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ара-С»); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, паклитаксел TAXOL® от компании Bristol-Myers Squibb Oncology (Принстон, штат Нью-Джерси, США), ABRAXANE®, бескремофорная модифицированная альбумином композиция наночастиц, содержащая паклитаксел от компании American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, штат Иллинойс, США), и доксетаксел TAXOTERE® от компании Rhône-Poulenc (Антони, Франция); хлоранбуцил; гемцитабин GEMZAR®; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; координационные комплексы платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин NAVELBINE®; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклотерин; кселода; ибандронат; иринотекан (например, СРТ-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиниоды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых соединений, которые перечислены выше. Два или более химиотерапевтических средств могут применяться в смеси для введения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. В технике известны

подходящие режимы дозирования для комбинированной химиотерапии. Например, режимы дозирования для комбинированной химиотерапии описаны в работах Saltz и др., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999); и Douillard и др., Lancet 355(9209): 1041-1047 (2000).

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть введены в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, могут представлять собой бевацизумаб, сутиниб, сорафениб, 2-метоксиэстрадиол или 2ME2, финасунат, ваталаниб, вандетиниб, афлиберцепи, волоциксимаб, этрарацизумаб (MEDI-522), циленгитид, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, гефитиниб, трастузумаб, довитиниб, фигитумумаб, атацицепт, ритуксимаб, алемтузумаб, алдеслейкин, атлизумаб, тоцилизумаб, темсиролимус, эверолимус, лукатумумаб, дацетузумаб, HLL1, huN901-DM1, атипримод, натализумаб, бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб, танеспимицин, саквинавир мезилат, ритонавир, нелфинавир мезилат, индинавир сульфат, белинонат, панобинонат, мапатумумаб, лексатумумаб, дуналермин, АВТ-737, облимерсен, плитидеспин, талмапимод, P276-00, энцастаурин, типифарниб, перифосин, иматиниб, дасатиниб, леналидомид, талидомид, симвастатин, целекоксиб, базедоксифен, AZD4547, рилотумумаб, оксалиплатин (элоксатин), PD0332991, рибоциклиб (LEE011), амebaциклиб (LY2835219), HDM201, фулвестрант (Faslodex), эксеместан (Aromasin), PIM447, руксолитиниб (INC424), BGJ398, нецитумумаб, пеметрексед (Alimta) и рамуцирумаб (IMC-1121B).

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительная терапия представляет собой введение моноклонального антитела (MAb). Некоторые моноклональные антитела стимулируют иммунную реакцию, которая разрушает раковые клетки. Аналогично антителам, которые производятся в естественных условиях В-клетками, указанные моноклональные антитела могут «покрывать» поверхность раковой клетки, инициируя ее разрушение посредством иммунной системы. Например, бевацизумаб нацелен на фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), белок, который секретируется опухолевыми клетками и другими клетками в опухолевой микросреде и способствует развитию кровеносных сосудов опухоли. После связывания с бевацизумабом VEGF не может взаимодействовать с соответствующим клеточным рецептором, что предотвращает передачу сигналов, которые приводят к росту новых кровеносных сосудов. Моноклональные антитела, которые связываются с рецепторами фактора роста на поверхности клеток, не позволяют целевым рецепторам передавать в нормальном режиме соответствующие сигналы, способствующие росту. Моноклональные

антитела также могут инициировать апоптоз и активировать иммунную систему для уничтожения опухолевых клеток.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения биоактивное вещество представляет собой иммуносупрессивное средство. Иммуносупрессивное средство может представлять собой ингибитор кальциневрина, например, циклоспорин или аскомицин, например, циклоспорин А (NEORAL®), FK506 (такролимус), пимекролимус, ингибитор mTOR, например, рапамицин или его производное, например, сиролимус (RAPAMUNE®), эверолимус (Certican®), темсиролимус, зотаролимус, биолимус-7, биолимус-9, рапалог, например, ридафоролимус, азатиоприн, кампат 1H, модулятор рецепторов S1P, например, финголимод или его аналог, анти-IL-8 антитело, микофеноловая кислота или его соль, например, натриевая соль, или соответствующее пролекарственное средство, например, микофенолят мофетил (CELLCEPT®), ОКТ3 (OPTOCLONE ОКТ3®), преднизон, ATGAM®, ТИМОГЛОБУЛИН®, бреквинар натрия, ОКТ4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-деоксиспергуалин, тресперимус, лефлуномид ARAVA®, CTLA1-Ig, анти-CD25, анти-IL2R, базиликсимаб (SIMULECT®), даклизумаб (ZENAPAX®), мизорбин, метотрексат, дексаметазон, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимус, Elidel®), CTLA4Ig (Abatacept), белатацепт, LFA3Ig, этанерцепт (продаваемый под наименованием Enbrel® компанией Immunex), адалимумаб (Humira®), инфликсимаб (Remicade®), анти-LFA-1-антитело, натализумаб (Antegren®), энлимомаб, гавилимомаб, антитимоцид иммуноглобулин, сиплизумаб, алефецепт эфализумаб, пентаза, месалазин, асакол, кодеина фосфат, беноролат, фенбуфен, напросин, диклофенак, этодолак, индометацин, аспирин и ибупрофен.

Согласно некоторым вариантам осуществления биоактивное вещество представляет собой терапевтическое средство, которое представляет собой биологическое вещество, такое как цитокин (например, интерферон или интерлейкин (например, IL-2)), используемый для лечения рака. Согласно некоторым вариантам осуществления биологическое вещество представляет собой антиагиогенное средство, такое как средство против VEGF, например, бевацизумаб (AVASTIN®). Согласно некоторым вариантам осуществления биологическое вещество представляет собой биологическое вещество на основе иммуноглобулина, например, моноклональное антитело (например, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, рекомбинантный белок Fc или его функциональный фрагмент), который агонизирует мишень, чтобы стимулировать противораковую реакцию, или антагонизирует антиген, необходимый для развития рака. Такие средства представляют собой RITUXAN® (ритуксимаб); ZENAPAX® (даклизумаб); SIMULECT® (базиликсимаб); SYNAGIS® (павлизумаб); REMICADE® (инфликсимаб);

HERCEPTIN® (трастузумаб); MYLOTARG® (гемтузумаб озонамицин); CAMPATH® (алемтузумаб); ZEVALIN® (ибритутомаб тиуксетан); HUMIRA® (адалимумаб); XOLAIR® (омализумаб); BEXXAR® (тозитумомаб-1-131); RAPTIVA® (эфализумаб); ЭРБИТУКС® (цетуксимаб); AVASTIN® (бевацизумаб); TYSABRI® (натализумаб); АСТЕМРА® (тоцилизумаб); VECTIBIX® (панитумумаб); LUCENTIS® (ранибизумаб); SOURIS® (экулизумаб); CIMZIA® (цертолизумаб пегол); SIMPONI® (голимумаб); ILARIS® (канакинумаб); STELARA® (устекинумаб); ARZERRA® (офатумумаб); PROLIA® (деносумаб); NUMAX® (мотавизумаб); ABTHRAX® (раксипакумаб); BENLYSTA® (белимумаб); YERVOY® (ипилимумаб); ADCETRIS® (брентуксимаб ведотин); PERJETA® (пертузумаб); KADCYLA® (адо-трастузумаб эмтанзин); и GAZYVA® (обинутузумаб). Кроме того, предусмотрены конъюгаты антитела и лекарственного средства.

В комбинационной терапии может быть предусмотрено терапевтическое средство, которое обеспечивает лечение без применения лекарственных средств. Например, введение соединения может сопровождать лучевая терапия, криотерапия, гипертермия и/или хирургическое удаление опухолевой ткани.

Согласно определенным вариантам осуществления первое и второе терапевтические средства вводят одновременно или последовательно, в любом порядке. Первое терапевтическое средство может быть введено немедленно, в течение вплоть до 1 часа, вплоть до 2 часов, вплоть до 3 часов, вплоть до 4 часов, вплоть до 5 часов, вплоть до 6 часов, вплоть до 7 часов, вплоть до 8 часов, вплоть до 9 часов, вплоть до 10 часов, вплоть до 11 часов, вплоть до 12 часов, вплоть до 13 часов, 14 часов, вплоть до 16 часов 16, вплоть до 17 часов, вплоть до 18 часов, вплоть до 19 часов, вплоть до 20 часов, вплоть до 21 часа, вплоть до 22 часов, вплоть до 23 часов, вплоть до 24 часов или вплоть до 1-7, 1-14, 1-21 или 1-30 суток до или после второго терапевтического средства.

Согласно определенным вариантам осуществления второе терапевтическое средство вводят в ином дозировочном режиме, чем соединение согласно настоящему изобретению. Например, второе терапевтическое средство может быть введено с перерывом в лечении, составляющим 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток или 14 суток между циклами лечения. Согласно другому варианту осуществления для первого терапевтического средства предусмотрен перерыв в лечении. Например, первое терапевтическое средство может быть введено с перерывом в лечении, составляющим 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток или

14 суток между циклами лечения. Согласно определенным вариантам осуществления как первое, так и второе терапевтическое средство вводят с перерывом в лечении.

VII. Фармацевтические композиции

Соединение формулы I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемая соль может применяться в качестве терапевтически активного вещества, например, в форме фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты могут быть введены перорально, например, в таких формах, как таблетки, таблетки в оболочке, драже, твердые и мягкие желатиновые капсулы, растворы, эмульсии или суспензии. Согласно другим вариантам осуществления соединение вводят парентерально, например, посредством внутривенного введения. Однако введение также может быть осуществлено ректально, например, в форме суппозиториев, или парентерально, например, в форме растворов для инъекций.

Соединения формулы I, II, III или IV и их фармацевтически приемлемые соли могут быть нанесены на фармацевтически инертные неорганические или органические носители для изготовления фармацевтических препаратов. Лактоза, кукурузный крахмал или соответствующие производные, тальк, стеариновая кислота или соответствующие соли и аналогичные вещества могут применяться, например, в качестве таких носителей для изготовления таблеток, таблеток в оболочке, драже и твердых желатиновых капсул. Подходящие носители для мягких желатиновых капсул представляют собой, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т. д. Однако в зависимости от природы активного вещества никакие носители, как правило, не требуются в случае мягких желатиновых капсул. Подходящие носители для изготовления растворов и сиропов представляют собой, например, вода, полиолы, глицерин, растительные масла и т. д. Подходящие носители для суппозиториев представляют собой, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы и т. д.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как консерванты, солубилизаторы, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, подсластители, красители, вкусоароматические вещества, соли для регулирования осмотического давления, буферные растворы, маскирующие вещества или антиоксиданты. Фармацевтические препараты также может содержать и другие терапевтически ценные вещества.

Лекарственные препараты, содержащие соединение формулы I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически инертный носитель, также предусмотрены согласно настоящему изобретению, которое распространяется на способ

их изготовления, в котором предусмотрено применение одного или более соединений формулы I, II, III или IV, и/или их фармацевтически приемлемых солей, а также, если это желательно, одного или более другие терапевтически ценных веществ в галеническую форму для введения вместе с одним или более терапевтически инертными носителями.

Доза может варьироваться в широких пределах, и, разумеется, необходимо ее регулирование в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. В случае перорального введения доза для взрослых может варьироваться от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг в сутки для соединения общей формулы I, II, III или IV или представлять собой соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Суточная доза может быть введена как однократная доза или разделена на несколько доз, и причем верхний предел также может быть превышен, когда существует соответствующее показание.

Настоящее изобретение проиллюстрировано в следующих примерах, которые не являются ограничительными, но служат исключительно в качестве представительных иллюстраций. Фармацевтические препараты, как правило, содержат приблизительно от 1 до 500 мг, в частности, от 1 до 100 мг соединения формулы I, II, III или IV. Далее представлены примерные композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция присутствует в дозированной форме, которая содержит от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг активного соединения и необязательно от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг, или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг дополнительного активного вещества в единичной дозированной форме. Примеры представляют собой дозированные формы, содержащие по меньшей мере 0,1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 или 750 мг активного соединения или его соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе или применяются по описанию, вводят один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID). Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, которые описаны в настоящем документе или применяются по описанию, вводят по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 1 суток, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей

мере 8 суток, по меньшей мере 9 суток, по меньшей мере 10 суток, по меньшей мере 11 суток, по меньшей мере 12 суток, по меньшей мере 13 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 15 суток, по меньшей мере 16 суток, по меньшей мере 17 суток, по меньшей мере 18 суток, по меньшей мере 19 суток, по меньшей мере 20 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 22 суток, по меньшей мере 23 суток, по меньшей мере 24 суток, по меньшей мере 25 суток, по меньшей мере 26 суток, по меньшей мере 27 суток, по меньшей мере 28 суток, по меньшей мере 29 суток, по меньшей мере 30 суток, по меньшей мере 31 суток, по меньшей мере 35 суток, по меньшей мере 45 суток, по меньшей мере 60 суток, по меньшей мере 75 суток, по меньшей мере 90 суток, по меньшей мере 120 суток, по меньшей мере 150 суток, по меньшей мере 180 суток или в течение более продолжительного периода.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят перорально один раз в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят перорально два раза в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят перорально три раза в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят перорально четыре раза в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят внутривенно один раз в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят внутривенно два раза в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят внутривенно три раза в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят внутривенно четыре раза в сутки.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение вводят с перерывом в лечении между терапевтическими циклами. Например, соединение можно вводить с перерывом в лечении, составляющим 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток или 14 суток между терапевтическими циклами.

Согласно некоторым вариантам осуществления в начале лечения вводят нагрузочную дозу. Например, соединение может быть введено в приблизительно 1,5-кратной, приблизительно 2-кратной, приблизительно 2,5-кратной, приблизительно 3-кратной, приблизительно 3,5-кратной, приблизительно 4-кратной, приблизительно 4,5-

кратной, приблизительно 5-кратной, приблизительно 5,5-кратной, приблизительно 6-кратной, приблизительно 6,5-кратной, приблизительно 7-кратной, приблизительно 7,5-кратной, приблизительно 8-кратной, приблизительно 8,5-кратной, приблизительно 9-кратной, приблизительно 9,5-кратной или приблизительно 10-кратной дозе в первые сутки лечения по отношению к дозе в остальные сутки в течение цикла лечения. Дополнительные примерные нагрузочные дозы представляют собой приблизительно 1,5х, приблизительно 2-кратную, приблизительно 2,5-кратную, приблизительно 3-кратную, приблизительно 3,5-кратную, приблизительно 4-кратную, приблизительно 4,5-кратную, приблизительно 5-кратную, приблизительно 5,5-кратную, приблизительно 6-кратную, приблизительно 6,5-кратную, приблизительно 7-кратную, приблизительно 7,5-кратную, приблизительно 8-кратную, приблизительно 8,5-кратную, приблизительно 9-кратную, приблизительно 9,5-кратную или приблизительно 10-кратную дозу в первые 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 суток лечения по отношению к дозе в остальные сутки в течение цикла лечения.

Фармацевтическая композиция также может содержать активное соединение и дополнительное активное вещество в определенном молярном соотношении. Например, фармацевтическая композиция может содержать противовоспалительное или иммуносупрессивное вещество в молярном соотношении, составляющем приблизительно 0,5:1, приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 3:1 или от приблизительно 1,5:1 до приблизительно 4:1.

Указанные композиции могут содержать активное соединение в любом количестве, которое обеспечивает желательный результат, например, от 0,1 до 99 массовых процентов (мас.%) соединения и обычно по меньшей мере приблизительно 5 мас.% соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции содержат от приблизительно 25 мас.% до приблизительно 50 мас.% или от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 75 мас.% соединения.

Пациент должен получать фармацевтически или терапевтически эффективное количество композиции. Точное эффективное количество будет варьироваться в зависимости от конкретного пациента и будет зависеть от биологического вида, возраста, размера и состояния здоровья субъекта, а также от природы и степени состояния, подлежащего лечению, рекомендаций лечащего врача и терапевтических средств или комбинаций терапевтических средств, выбранных для введения. Эффективное количество для данной ситуации может быть определено посредством рутинного экспериментирования. Для целей настоящего изобретения терапевтическое количество может, например, находиться в диапазоне, составляющем от приблизительно 0,01 мг/кг до

приблизительно 250 мг/кг массы тела, более конкретно от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг по меньшей мере в одной дозе. Субъект может получать такое количество доз, которое требуется для уменьшения и/или ослабления признаков, симптомов или причин рассматриваемого нарушения или внесения любого другого желательного изменения в биологическую систему. Если это желательно, композиции могут быть изготовлены с кишечнорастворимыми покрытиями, предназначенными для замедленного или регулируемого высвобождения при введении активного ингредиента.

Согласно определенным вариантам осуществления доза находится в диапазоне, составляющем приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела пациента, например, приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 2,5 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 3,5 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 4,5 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 35 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг, приблизительно 45 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 55 мг/кг, приблизительно 60 мг/кг, приблизительно 65 мг/кг, приблизительно 70 мг/кг, приблизительно 75 мг/кг, приблизительно 80 мг/кг, приблизительно 85 мг/кг, приблизительно 90 мг/кг, приблизительно 95 мг/кг или приблизительно 100 мг/кг.

Фармацевтические препараты предпочтительно присутствуют в единичных дозированных формах. В такой форме препарат разделен на единичные дозы, содержащие активный компонент в соответствующем количестве. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретное количество препарата, представляющего собой, например, упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная дозированная форма может представлять собой капсулу, таблетку, пакетик или пастилку, или она может представлять собой соответствующее число любых из указанных объектов в упакованной форме.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение вводят в форме фармацевтически приемлемой соли. Неограничительные примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой такие соли, как ацетат, адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептоноат,

гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Примерные соли щелочных или щелочноземельных металлов представляют собой соли, содержащие катионы натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичные соли, содержащие катионы аммония и четвертичного аммония, в том числе, но без ограничения, катионы аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

Таким образом, композиция согласно настоящему изобретению может быть введена как фармацевтическая композиция, в том числе фармацевтическая композиция, для которой является подходящим пероральное (в том числе буккальное или сублингвальное), ректальное, назальное, местное, трансдермальное, легочное, вагинальное или парентеральное (в том числе внутримышечное, внутриартеральное, интратекальное, подкожное и внутривенное) введение, вдыхание или распыление, внутриаортальное, интракраниальное, внутрикожное, внутрибрюшинное, подкожное или другое средство введения, содержащее традиционные фармацевтически приемлемые носители. Типичный способ введения представляет собой пероральное, местное или внутривенное введение в соответствии с суточным дозовым режимом, который можно регулировать в зависимости от степени поражения.

В зависимости от предусмотренного режима введения, фармацевтические композиции могут присутствовать как твердые, полутвердые или жидкие дозированные формы, такие как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, сиропы, суспензии, кремы, мази, лосьоны, пасты, гели, спреи, аэрозоли, пены или масла, инъекционные или инфузионные растворы, трансдермальные пластыри, накожные пластыри, ингаляционные композиции, медицинские устройства, суппозитории, буккальные или сублингвальные композиции, парентеральные композиции, офтальмологические растворы или подобные формы, предпочтительно единичные дозированные формы, подходящие для однократного введения точной дозы.

Некоторые дозированные формы, такие как таблетки и капсулы, разделяют на имеющие соответствующие размеры единичные дозы, содержащие соответствующие количества активных компонентов, например, эффективные количества для достижения желательной цели. Композиции содержат эффективное количество выбранного лекарственного средства в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, в

качестве дополнения, могут содержать другие фармацевтические средства, усилители, разбавители, буферные растворы и т. д.

Носители представляют собой вспомогательные вещества и разбавители, которые должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, что делает их подходящими для введения пациенту, подлежащему лечению. Носитель может быть инертным, или он может обладать своими собственными полезными фармацевтическими свойствами. Количество носителя, используемого в комбинации с соединением, является достаточным для обеспечения практически необходимого количества материала для введения соединения в единичной дозе.

Классы носителей представляют собой, но не ограничиваются этим, усилители, связующие вещества, буферные вещества, красящие вещества, разбавители, разрыхлители, вспомогательные вещества, эмульгаторы, вкусоароматические вещества, гели, обеспечивающие скольжение вещества, смазочные вещества, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, солубилизаторы, вещества для изготовления таблеток, смачивающие вещества или отверждающие материалы.

Некоторые носители могут присутствовать более чем в одном классе, например, растительное масло может применяться в качестве смазочного вещества в некоторых композициях и в качестве разбавителя в других композициях.

Примерные фармацевтически приемлемые носители представляют собой сахара, крахмалы, целлюлозы, порошкообразный трагакант, солод, желатин; тальк, вазелиновое масло, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты, трансдермальные усилители и растительные масла. В фармацевтической композиции могут содержаться необязательные активные вещества, которые практически не воздействуют на активность соединения согласно настоящему изобретению.

Некоторые вспомогательные вещества представляют собой, но не ограничиваются этим, жидкости, такие как вода, физиологический раствор, глицерин, полиэтиленгликоль, гиалуроновая кислота, этанол и т. д. Соединение может присутствовать, например, как твердое вещество, жидкость, высушенный при распылении материал, микрочастица, наночастица, система с регулируемым высвобождением и т. д., насколько это является желательным согласно цели терапии. Подходящие вспомогательные вещества для нежидких композиций также известны специалистам в данной области техники. Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и солей представлено в издании Remington «Фармацевтические науки», 18 издание, издательство Mack Publishing Company (Истон, штат Пенсильвания, США), 1990 г.

Кроме того, в таких носителях могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие вещества, биологические буферные вещества, поверхностно-активные вещества и аналогичные вещества. Биологическое буферное вещество может представлять собой любой раствор, который является фармакологически приемлемым, и который придает композиции желательное значение рН, т. е. значение рН в физиологически приемлемом диапазоне. Примеры буферных растворов представляют собой физиологический раствор, физиологический раствор с фосфатным буфером, физиологический раствор с tris-буфером, буферный физиологический раствор Хенкса и т. д.

Для твердых композиций традиционные нетоксичные твердые носители представляют собой, например, фармацевтические сорта таких материалов, как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин-натрий, тальк, целлюлоза, глюкоза, сахароза, карбонат магния и т. д. Жидкие фармацевтические композиции для введения могут быть изготовлены, например, посредством растворения, диспергирования и аналогичного воздействия на активное соединение, которое описано в настоящем документе, и необязательные фармацевтические усилители в составе вспомогательного вещества, такого как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и аналогичные вещества, и в результате этого образуется раствор или суспензия. Если это желательно, фармацевтическая композиция, подлежащая введению, также может содержать в незначительных количествах нетоксичные вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие вещества, регулирующие рН буферные вещества и аналогичные вещества, например, ацетат натрия, монолаурат сорбита, ацетат триэтаноламина-натрия, олеат триэтаноламина и т. д. Практические способы изготовления таких дозированных форм являются известными или становятся очевидными для специалистов в данной области техники; см., например, цитированную выше работу Remington «Фармацевтические науки».

Согласно следующему варианту осуществления предусмотрено применение усиливающих проникновение вспомогательных веществ, в том числе полимеров, таких как: поликатионы (хитозан и соответствующие четвертичные аммониевые производные, поли-L-аргинин, аминированный желатин); полианионы (N-карбоксиметилхитозан, полиакриловая кислота); и тиолированные полимеры (конъюгаты карбоксиметилцеллюлоза-цистеин, поликарбофил-цистеин, хитозан-тиобутиламин, хитозан-тиогликолевая кислота, хитозан-глутатион).

Согласно определенным вариантам осуществления в качестве вспомогательного вещества выбраны бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), карбонат кальция, фосфат

кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллоза, сшитый поливинилпирролидон, лимонная кислота, кросповидон, цистеин, этилцеллюлоза, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, лактоза, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлоза, метилпарабен, микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, предварительно желатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, цитрат натрия, крахмалгликолят натрия, сорбит, (кукурузный) крахмал, стеариновая кислота, сахароза, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Фармацевтические композиции/композиции могут быть изготовлены для перорального введения. Для перорального введения композиция, как правило, присутствует в форме таблетки, капсулы, мягкой желатиновой капсулы, или она может представлять собой водный или неводный раствор, суспензию или сироп. Таблетки и капсулы представляют собой типичные формы для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения могут представлять собой один или более обычно используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Кроме того, добавляют, как правило, смазочные вещества, такие как стеарат магния. Как правило, с композициями согласно настоящему изобретению могут быть объединены пероральные нетоксичные фармацевтически приемлемые инертные носители, такие как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, маннит, сорбит и т. д. Кроме того, когда это оказывается желательным или необходимым, подходящие связующие вещества, смазочные вещества, разрыхляющие вещества и красящие вещества также могут быть введены в смесь. Подходящие связующие вещества представляют собой крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как камедь акации, трагакантовая камедь, или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т. д. Смазочные вещества, используемые в указанных дозированных формах, представляют собой олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, и т. д. Разрыхлители представляют собой, без ограничения, крахмал, метилцеллюлоза, агар-агар, бентонит, ксантановая камедь и т. д.

Когда применяют жидкие суспензии, с активным веществом может быть объединен любой пероральный нетоксичный фармацевтически приемлемый инертный носитель, такой как этанол, глицерин, вода и т. д., а также эмульгирующие и суспендирующие вещества. Если это желательно, также могут быть добавлены вкусоароматические

вещества, красители и/или подстастиители. Другие необязательные компоненты для введения в пероральную композицию согласно настоящему изобретению представляют собой, но не ограничиваются этим, консерванты, суспендирующие вещества, загустители и т. д.

Для введения в глаз соединение можно вводить, насколько это желательно, осуществляя, например, интравитреальные, интрастромальные, интракамеральные, субтеноновые, субретинальные, ретробульбарные, перibuльбарные, супрахороидальные, конъюнктивальные, субконъюнктивальные, эписклеральные, периокулярные, транссклеральные, пост-околосклеральные, перикорнеальные или слезнопроточные инъекции, или через слизь, муцин или слизистый барьер, в режиме немедленного или регулируемого замедленного высвобождения или через глазное устройство.

Парентеральные композиции могут быть изготовлены в традиционных формах, в том числе в форме жидких растворов или суспензий, в твердых формах, подходящих для солюбилизации или суспендирования в жидкости перед инъекцией, или в форме эмульсий. Как правило, стерильные суспензии для инъекций изготавливают согласно технологиям, известным в технике, с применением подходящих носителей, диспергирующих или смачивающих веществ, а также суспендирующих веществ. Стерильная композиция для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в приемлемо нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут применяться, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные фиксированные масла, жирные сложные эфиры или полиолы традиционно применяют в качестве растворителей или суспендирующих сред. Кроме того, парентеральное введение может представлять собой применение системы медленного высвобождения или замедленного высвобождения, таким образом, что поддерживается постоянный уровень дозы.

Парентеральное введение предусматривает внутрисуставные, внутривенные, внутримышечные, внутрикожные, внутрибрюшинные и подкожные пути, а также предусматривают водные и неводные изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферные растворы, бактериостаты и растворимые вещества, которые делают композиции изотоническими по отношению к крови заданного реципиента, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие вещества, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Введение через определенные парентеральные пути может предусматривать введение композиций согласно настоящему изобретению в организм

пациента с применением иглы или катетера, введение с применением стерильного шприца или некоторого другого механического устройства, такого как непрерывная инфузионная система. Композиция, предложенная согласно настоящему изобретению, может быть введена с применением шприца, инжектора, насоса или любого другого устройства, признанного в технике для парентерального введения.

Препараты для парентерального введения согласно настоящему изобретению представляют собой стерильные водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии. Примеры неводных растворителей или носителей представляют собой предназначенные для инъекций пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, желатин, а также органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Такие дозированные формы также могут содержать усилители, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие вещества. Они могут быть подвергнуты стерилизации, например, посредством фильтрации через удерживающие бактерии фильтр, посредством введения стерилизующих веществ в композицию, посредством облучения композиций или посредством нагревания композиций. Они также могут быть изготовлены с применением стерильной воды или некоторой другой стерильной среды для инъекций, стерилизованной непосредственно перед применением.

Стерильные растворы для инъекций изготавливают посредством введения одного или более из соединений согласно настоящему изобретению в требуемом количестве в соответствующем растворителе вместе с другими разнообразными ингредиентами, которые перечислены выше, насколько это требуется, с последующей стерилизацией в процессе фильтрации. Как правило, дисперсии изготавливают посредством введения разнообразных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для изготовления стерильных растворов для инъекций типичные способы изготовления представляют собой технологии вакуумного высушивания и лиофилизации, с применением которых изготавливают порошок, содержащий активный ингредиент плюс любой дополнительный желательный ингредиент из предварительно стерилизованного профильтрованного раствора. Таким образом, например, парентеральная композиция, подходящая для введения посредством инъекции, может быть изготовлена посредством перемешивания 1,5 мас.% активного ингредиента в 10 об.% пропиленгликоля и воды. Раствор делают изотоническим с применением хлорида натрия и подвергают стерилизации.

В качестве альтернативы, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозиториев, предназначенных для ректального введения. Указанные суппозитории могут быть изготовлены посредством смешивания вещества и подходящего нераздражающего вспомогательного вещества, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и, таким образом, оно будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы представляют собой масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены с применением назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции изготавливают согласно технологиям, которые хорошо известны в технике фармацевтических композиций, и они могут быть изготовлены в форме растворов в физиологическом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, пропеллентов, таких как фторированные углеводороды или азот, и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих веществ.

Композиции для буккального введения представляют собой таблетки, пастилки, гели и т. д. В качестве альтернативы, буккальное введение может быть осуществлено с применением системы трансмукозальной доставки, которая известна специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть введены через кожную или слизистую ткань с применением традиционных систем трансдермальной доставки лекарственных средств, представляющих собой трансдермальные «пластыри», причем лекарственное средство, как правило, содержится внутри многослойной структуры, которая служит в качестве устройства для доставки лекарственного средства, которое прикрепляется к поверхности тела. В такой конструкции композиция лекарственного средства, как правило, содержится в слое, который представляет собой «резервуар», расположенный под верхним опорным слоем. Многослойное устройство может содержать единственный резервуар, или оно может содержать множество резервуаров. Согласно определенным вариантам осуществления резервуар содержит полимерную матрицу фармацевтически приемлемого контактного связующего материала, который служит для прикрепления системы к коже в течение доставки лекарственного средства. Примеры подходящих кожных контактных связующих материалов представляют собой, но не ограничиваются этим, полиэтилены, полисилоксаны, полиизобутилены, полиакрилаты, полиуретаны и т. д.

В качестве альтернативы, содержащий лекарственное средство резервуар и кожный контактный связующий материал присутствуют как отдельные и обособленные слои, причем связующий материал находится под резервуаром, который в данном случае может представлять собой полимерную матрицу, как описано выше, или он может представлять собой резервуар для жидкости или геля, или может принимать некоторую другую форму. Опорный слой в указанных многослойных структурах, который служит в качестве верхней поверхности устройства, функционирует в качестве первичного структурного элемента многослойной конструкции и придает устройству основную часть его гибкости. Материал, выбранный для опорного слоя, должен быть практически непроницаемым для активного вещества и любых других материалов, которые могут присутствовать.

Согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены композиции для введения аэрозоля, в частности, в дыхательные пути, в том числе для интраназального введения. Как правило, соединение может состоять из частиц малого размера, составляющего, например, порядка 5 микрон или менее. Частицы такого размера могут быть получены с применением способов, известных в технике, например, посредством микронизации. Активный ингредиент содержится в упаковке под давлением, которое обеспечивает подходящий пропеллент, такой как хлорфторуглерод (CFC), например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. Как правило, аэрозоль также может содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно регулировать посредством дозирочного клапана.

В качестве альтернативы, активные ингредиенты могут присутствовать в форме сухого порошка, представляющего собой, например, смесь порошкообразного соединения и подходящей порошкообразного носителя, такого как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Порошкообразный носитель образует гель в носовой полости. Порошкообразная композиция может присутствовать в форме единичной дозы, например, в капсулах или картриджах, представляющих собой желатиновые или блистерные упаковки, из которых порошок может быть введен с применением ингалятора.

Композиции, подходящие для ректального введения, как правило, присутствуют в форме суппозитория, содержащих единичную дозу. Указанные суппозитории могут быть изготовлены посредством смешивания активного соединения с одним или более традиционными твердыми носителями, например, с маслом какао, и последующего формирования полученной в результате смеси.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция является подходящей для местного нанесения на кожу с применением режима введения, определенного выше.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, которая является подходящей для трансдермального применения, может присутствовать в форме отдельных пластырей, выполненных с возможностью сохранения плотного контакта с эпидермисом реципиента в течение продолжительного периода времени. Композиции, подходящие для трансдермального применения, также могут быть введены посредством ионофореза (см., например, работу в *Pharmaceutical Research*, 3(6): 318 (1986)), и, как правило, они присутствуют в форме необязательно забуференного водного раствора активного соединения.

Согласно определенным вариантам осуществления предусмотрены микроигльчатые пластыри или другие устройства для доставки лекарственных средств на поверхность или в объем биологической ткани, в частности, кожи. Эти микроигльчатые пластыри или другие устройства обеспечивают доставку лекарственных средств с клинически приемлемыми скоростями на поверхность или в объем кожи или другой ткани и преодолевают соответствующие барьеры при минимальном или нулевом уровне боли или раздражения ткани.

Композиции, подходящие для введения в легкие, могут быть введены с применением широкого разнообразия пассивных дыхательных и активных дыхательных однодозовых или многодозовых ингаляторов для сухого порошка (DPI). Наиболее распространенные устройства, которые используются для респираторного введения, представляют собой небулайзеры, дозировочные ингаляторы и ингаляторы для сухого порошка. Существует несколько доступных типов небулайзеров, представляющих собой струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры и небулайзеры с вибрирующей сеткой. Выбор подходящего устройства для легочного введения зависит от таких параметров, как природа лекарственного средства и его состав, место действия и легочная патофизиология.

Согласно определенным вариантам осуществления предложена пероральная композиция.

Пример А

Были изготовлены обычным способом таблетки следующей композиции.

Таблица 1. Возможная композиция ингредиентов таблетки

Ингредиент	мг/таблетка
------------	-------------

	5	25	100	500
Соединение формулы I, II, III или IV	5	25	100	500
Безводная лактоза DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Микрокристаллическая целлюлоза	30	30	30	450
Стеарат магния	1	1	1	1
Итого	167	167	167	831

Процедура изготовления

1. Перемешивание ингредиентов 1, 2, 3 и 4 и гранулирование с применением очищенной воды.
2. Высушивание гранул при температуре 50°C.
3. Пропускание гранул через подходящее измельчительное оборудование.
4. Добавление ингредиента 5 и перемешивание в течение трех минут; прессование с применением подходящего пресса.

Пример В-1

Были изготовлены капсулы следующей композиции.

Таблица 2. Возможная композиция ингредиентов капсулы

Ингредиент	мг/капсула			
	5	25	100	500
Соединение формулы I, II, III или IV	5	25	100	500
Водная лактоза	159	123	148	-
Кукурузный крахмал	25	35	40	70
Тальк	10	15	10	25
Стеарат магния	1	2	2	5
Итого	200	200	300	600

Процедура изготовления

1. Перемешивание ингредиентов 1, 2 и 3 в подходящем смесителе в течение 30 минут.
2. Добавление ингредиентов 4 и 5 и перемешивание в течение трех минут.
3. Заполнение подходящей капсулы.

Соединение формулы I, II, III или IV, лактозу и кукурузный крахмал сначала перемешивали в смесителе, а затем в измельчительном устройстве. Смесь возвращали в смеситель; в смесь добавляли тальк и тщательно перемешивали. С помощью

соответствующего устройства смесью наполняли подходящие капсулы, например, твердые желатиновые капсулы.

Пример В-2

Были изготовлены мягкие желатиновые капсулы следующей композиции.

Таблица 3. Возможная композиция ингредиентов мягкой желатиновой капсулы

Ингредиент	мг/капсула
Соединение формулы I, II, III или IV	5
Желтый воск	8
Гидрированное соевое масло	8
Частично гидрированные растительные масла	34
Соевое масло	110
Итого	165

Таблица 4. Возможная композиция ингредиентов мягкой желатиновой капсулы

Ингредиент	мг/капсула
Желатин	75
Глицерин 85%	32
Карион 83	8 (сухое вещество)
Диоксид титана	0,4
Желтый оксид железа	1,1
Итого	116,5

Процедура изготовления

Соединение формулы I, II, III или IV растворяли в теплом расплаве других ингредиентов, и смесью заполняли мягкие желатиновые капсулы соответствующего размера. Наполненные мягкие желатиновые капсулы обрабатывали согласно обычным процедурам.

Пример С

Были изготовлены суппозитории следующей композиции.

Таблица 5. Возможная композиция ингредиентов суппозитория

Ингредиент	мг/суппозиторий
Соединение формулы I, II, III или IV	15
Масса суппозитория	1285
Итого	1300

Процедура изготовления

Массу суппозитория плавил в стеклянном или стальном сосуде, тщательно перемешивали и охлаждали до температуры 45°C. После этого в смесь добавляли соединение формулы I, II, III или IV в форме тонкого порошка и перемешивали до полного диспергирования. Смесь разливали в формы для суппозитория подходящего размера и выдерживали до охлаждения; затем суппозитории извлекали из форм и упаковывали индивидуально в вощеную бумагу или металлическую фольгу.

Пример D

Были изготовлены растворы для инъекций следующей композиции.

Таблица 6. Возможная композиция ингредиентов раствора для инъекций

Ингредиент	мг/раствор для инъекций
Соединение формулы I, II, III или IV	3
Полиэтиленгликоль 400	150
Уксусная кислота	достаточное количество до pH 5,0
Вода для растворов для инъекций	до 1,0 мл

Процедура изготовления

Соединение формулы I, II, III или IV растворяли в смеси полиэтиленгликоля 400 и части воды для инъекций. Значение pH устанавливали на уровне 5,0 посредством добавления уксусной кислоты. Объем доводили до 1,0 мл посредством добавления остального количества воды. Раствор фильтровали, разливали в ампулы, используя соответствующий избыток, и стерилизовали.

Пример E

Были изготовлены пакетики следующей композиции.

Таблица 7. Возможная композиция ингредиентов пакетика

Ингредиент	мг/пакетик
Соединение формулы I, II, III или IV	50
Лактоза, тонкий порошок	1015
Микрокристаллическая целлюлоза (AVICEL PH 102)	1400
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	14
Поливинилпирролидон К 30	10
Стеарат магния	10
Вкусоароматические добавки	1
Итого	2500

Процедура изготовления

Соединение формулы I, II, III или IV смешивали с лактозой, микрокристаллической целлюлозой и натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и гранулировали со смесью поливинилпирролидона и воды. С гранулятом смешивали стеарат магния и вкусоароматические добавки и заполняли пакетики.

VIII. Фармакологические исследования

Соединения формулы I, II, III или IV и их фармацевтически приемлемые соли обладают ценными фармакологическими свойствами. Эти соединения были исследованы посредством осуществления исследований, представленных далее в настоящем документе.

Материалы

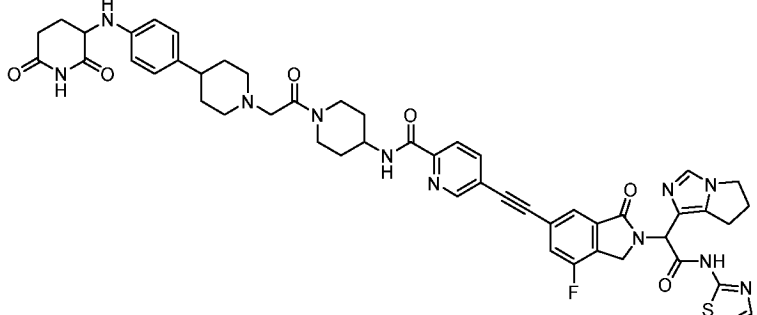
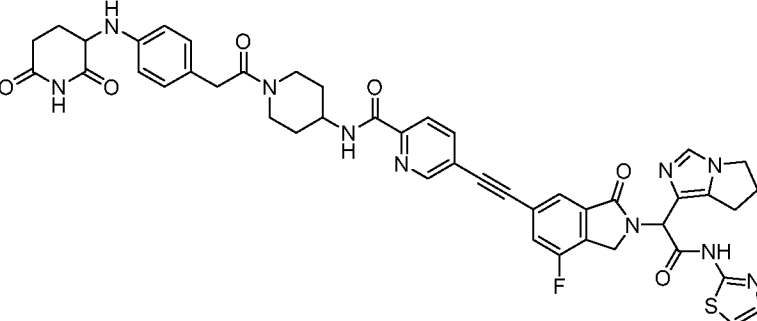
NCI-H1975 (экспрессирующий гетерозиготные мутации EGFR T790M/L858R) и NCI-H3255 (экспрессирующий гетерозиготные мутации EGFR) были предоставлены от ATCC (Американская коллекция типовых культур) и NCI (Национальный институт рака США), соответственно. NCI-H1975+CS (экспрессирующий гетерозиготные мутации EGFR T/790M/L858R/C797S) был получен компанией Horizon Discovery с применением технологии CRISPR (кластерные короткие палиндромные повторы, разделенные регулярными промежутками) для введения дополнительной мутации C797S. Бесфенольная красная среда RPMI 1640 и эмбриональная телячья сыворотка (FBS) были приобретены у компании Gibco (Гранд Айленд, штат Нью-Йорк, США). Клеточные культуральные сосуды и 384-луночные микропланшеты были приобретены у компании VWR (Раднор, штат Пенсильвания, США). Полные аналитические наборы EGFR (L858R) HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) были приобретены у компании Cisbio (Бедфорд, штат Массачусетс, США).

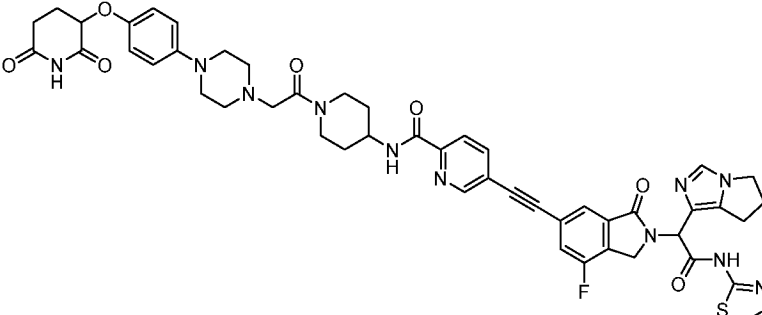
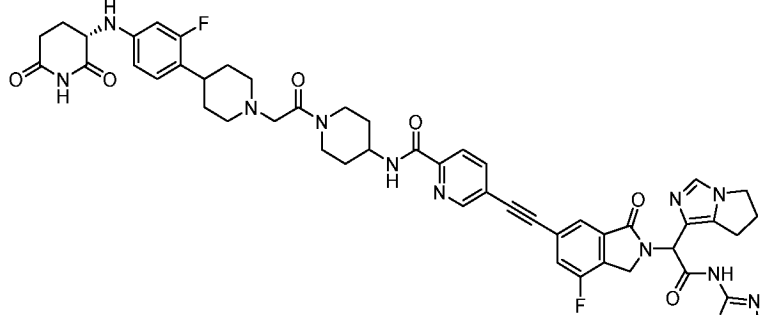
Анализ деградации EGFR (L858R)

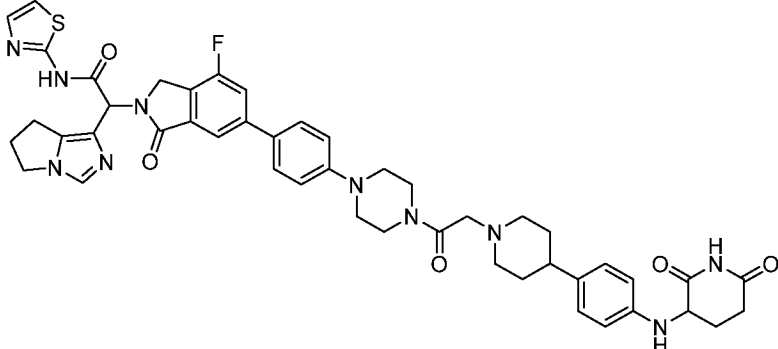
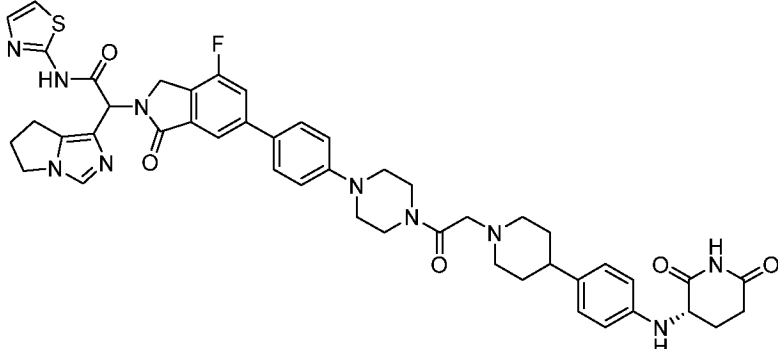
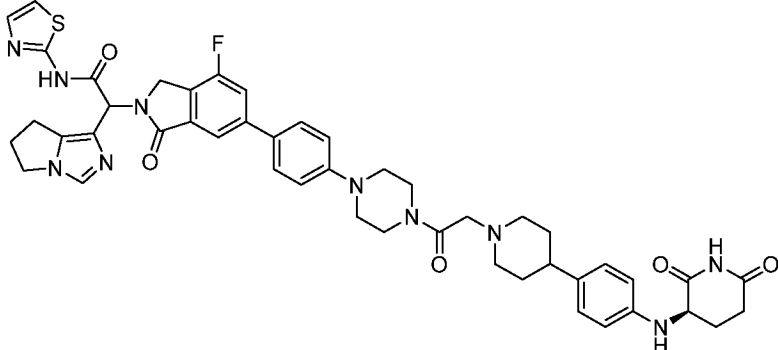
Деградация белка EGFR, содержащего мутацию, была определена на основании количественного анализа сигнала FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции) с применением полного аналитического набора EGFR (L858R) HTRF. Исследуемые соединения помещали в 384-луночные планшеты от максимальной концентрации 10 мкМ с 11 точками при полулогарифмическом титровании в двух экземплярах. Клетки NCI-H1975, NCI-H1975+CS или NCI-H3255 помещали в 384-луночные планшеты при плотности клеток, составляющей 10000, 10000 или 1000 клеток на лунку, соответственно. Планшеты выдерживали при температуре 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 6 часов. Клетки, обработанные при отсутствии исследуемого соединения, представляли собой отрицательный контроль. Положительный контроль представляли собой лунки, содержащие все реагенты, но без клеток. Сигнал FRET измеряли, используя

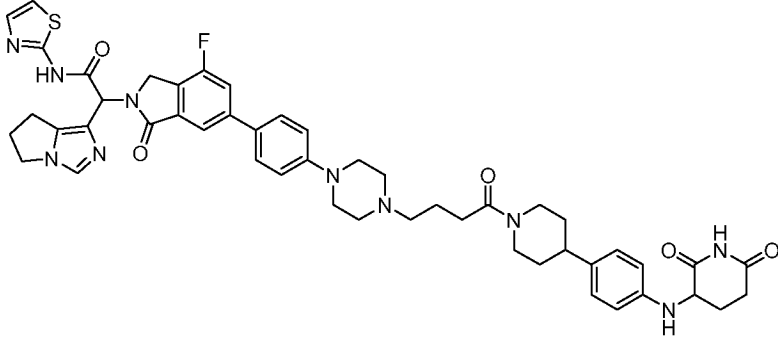
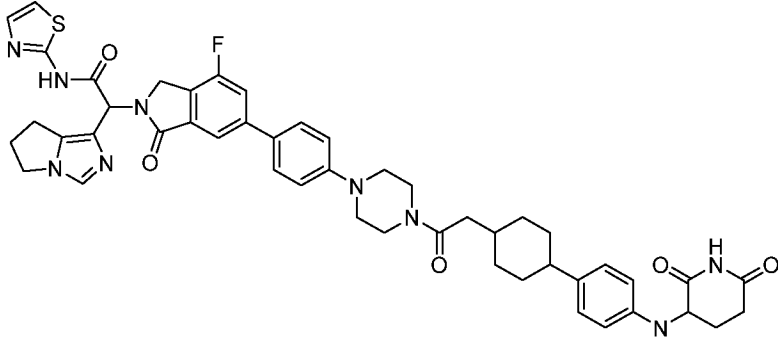
многоканальный анализатор EnVision™ от компании PerkinElmer (Санта-Клара, штат Калифорния, США).

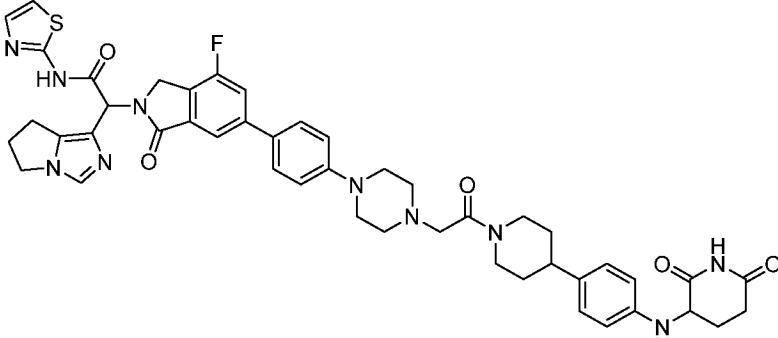
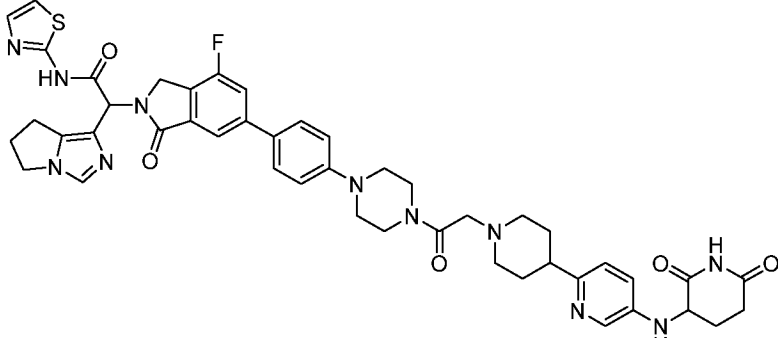
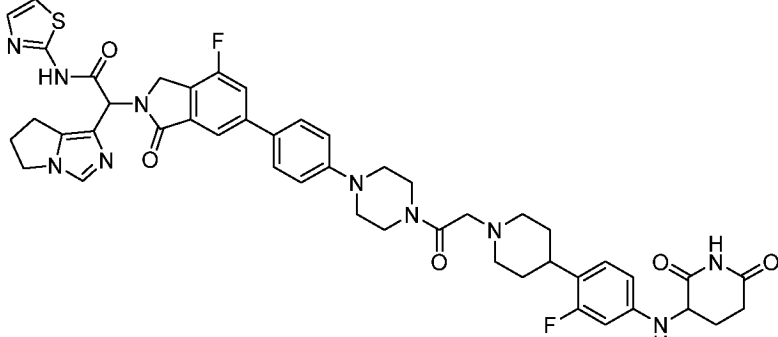
Таблица 8: Значения DC₅₀

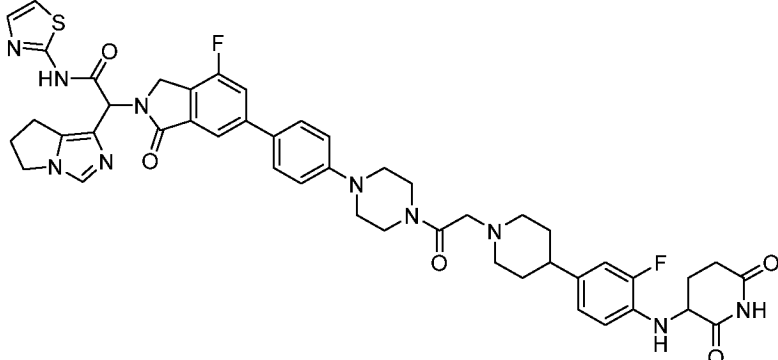
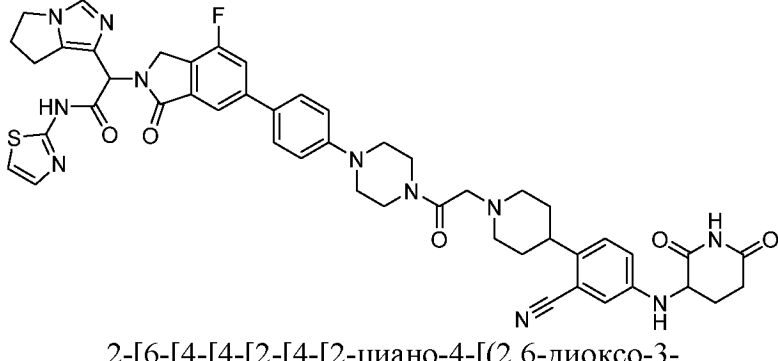
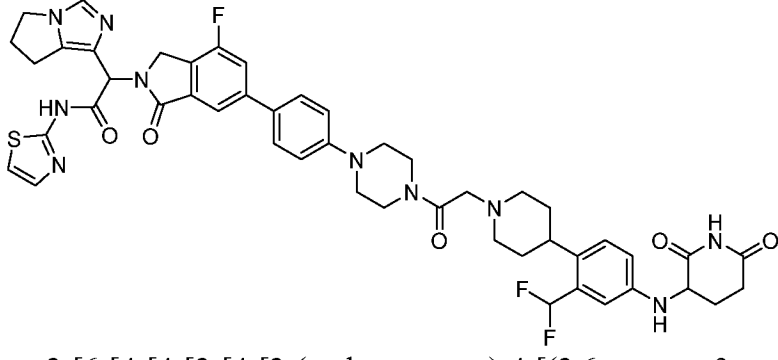
Пр.	Соединение	DC ₅₀ EGFR H1975 [нМ]	DC ₅₀ EGFR H3255 [нМ]	DC ₅₀ EGFR клона H1975 C797S [нМ]
1	 <p>5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид</p>	6	8	17
2	 <p>5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид</p>	7		

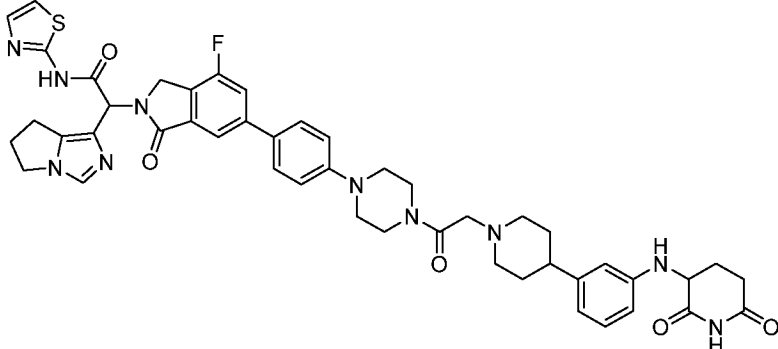
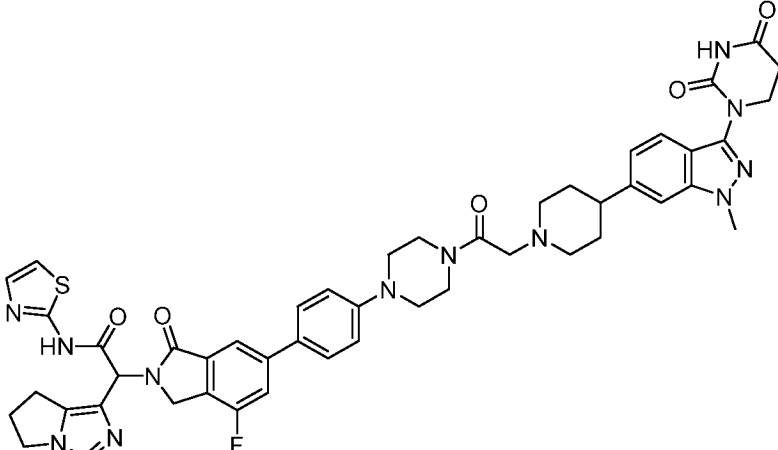
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
3	 <p data-bbox="268 840 1093 1019">5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид</p>	4		
4	 <p data-bbox="268 1400 1093 1579">5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид</p>	10	9	

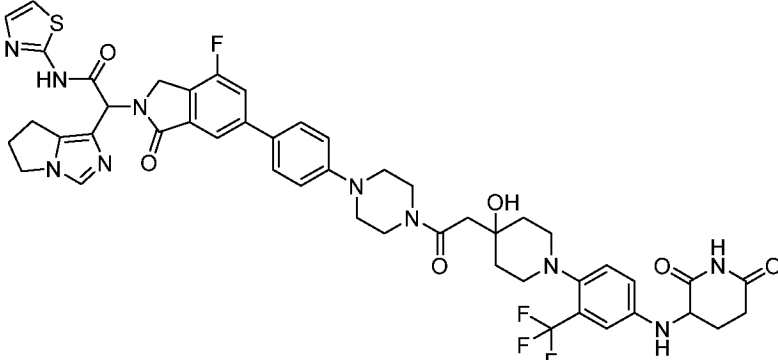
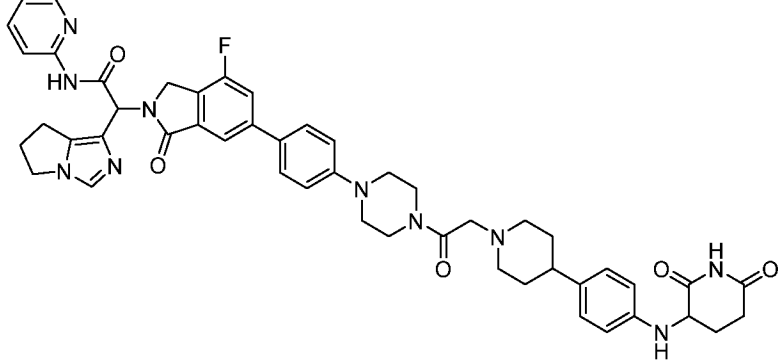
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
5	 <p data-bbox="268 862 1093 996">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	20	6	17
6	 <p data-bbox="268 1370 1093 1505">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	22	7	8
7	 <p data-bbox="268 1879 1093 2013">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	18		

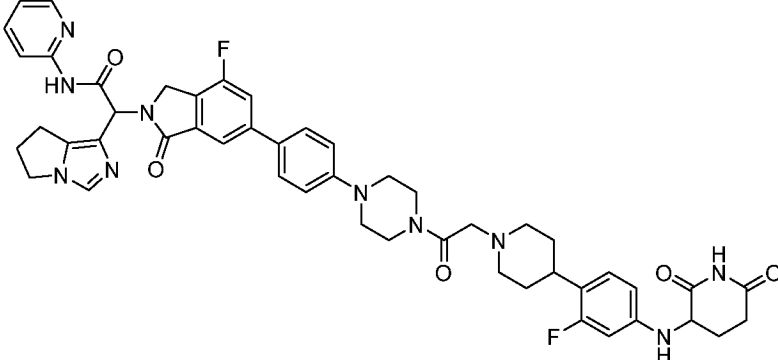
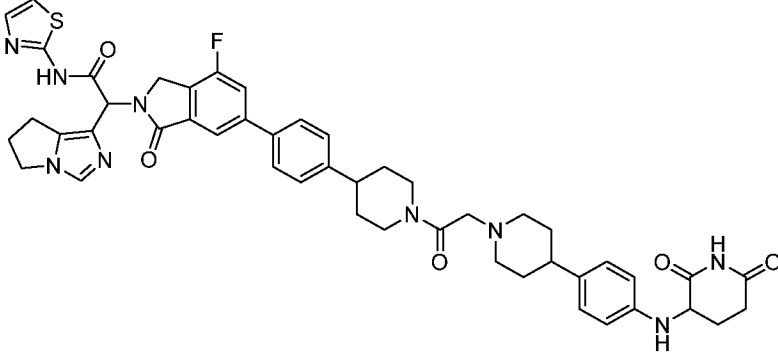
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
8	 <p data-bbox="268 846 1093 1019">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	17		
9	 <p data-bbox="268 1377 1093 1563">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклогексил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	30		

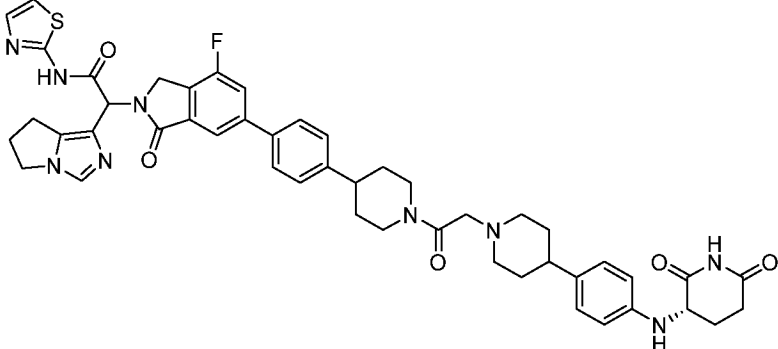
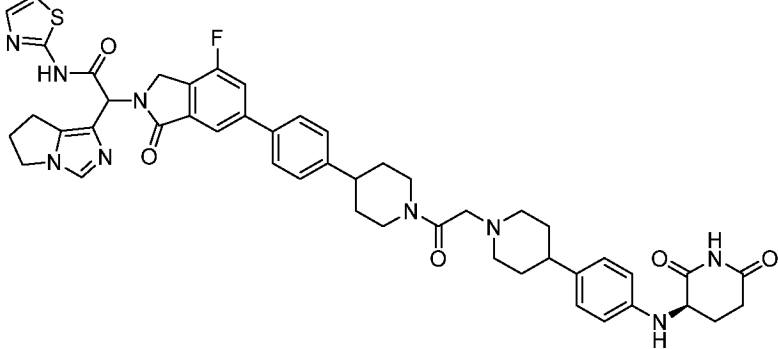
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
10	 <p data-bbox="268 862 1093 1030">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	21	19	
11	 <p data-bbox="268 1408 1093 1554">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	20	21	
12	 <p data-bbox="268 1917 1093 2056">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	39	11	

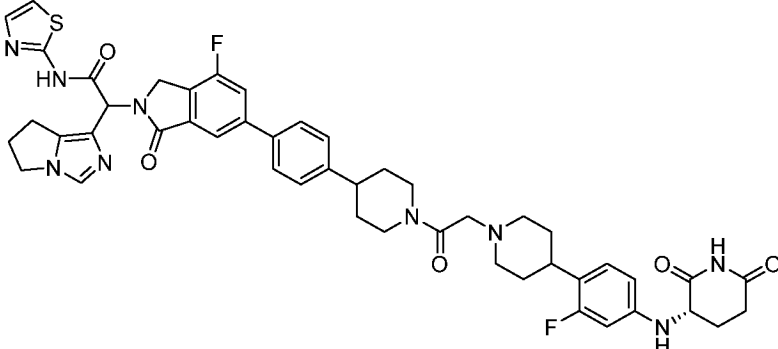
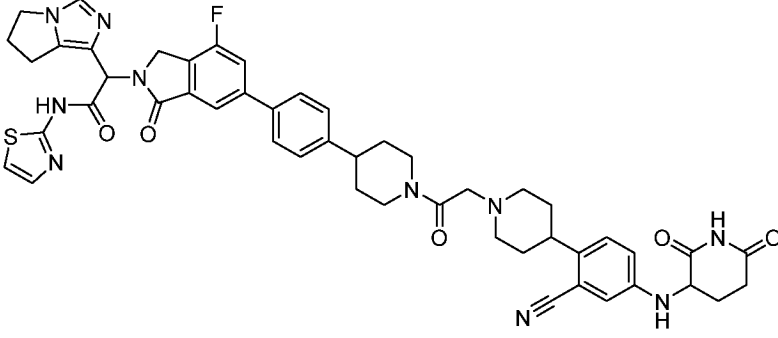
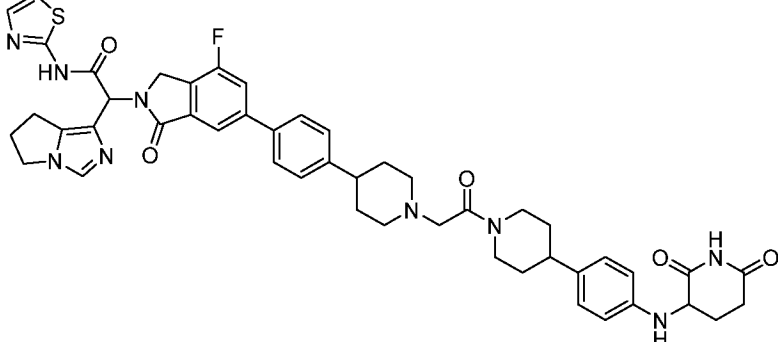
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
13	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	52		
14	 <p>2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	30	8	24
15	 <p>2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	34	6	10

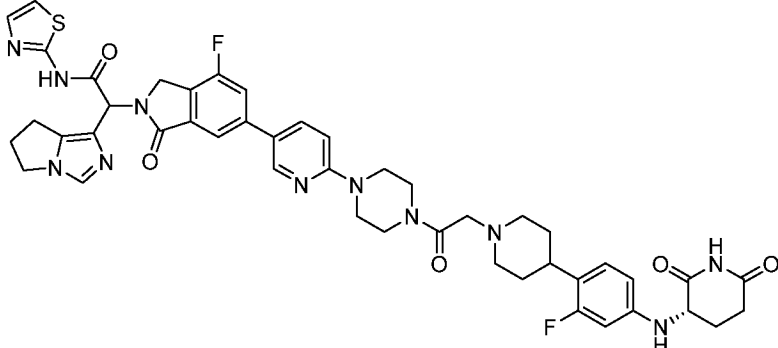
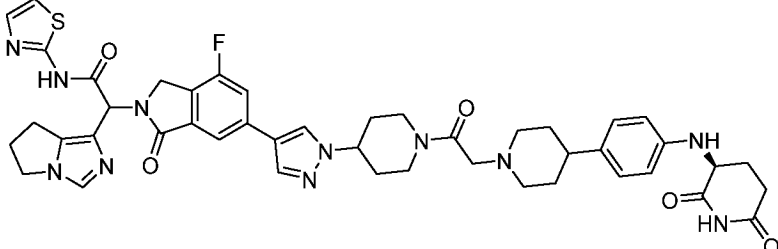
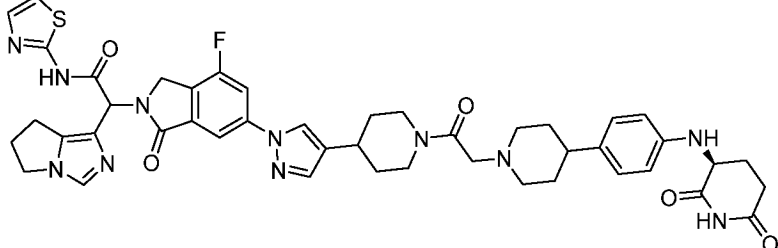
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
16	 <p data-bbox="268 862 1093 1041">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	92		
17	 <p data-bbox="268 1512 1093 1691">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	29	6	22

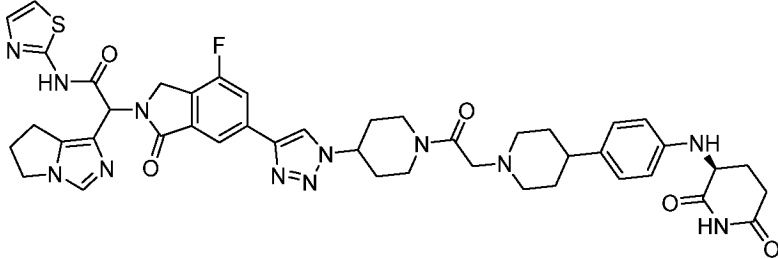
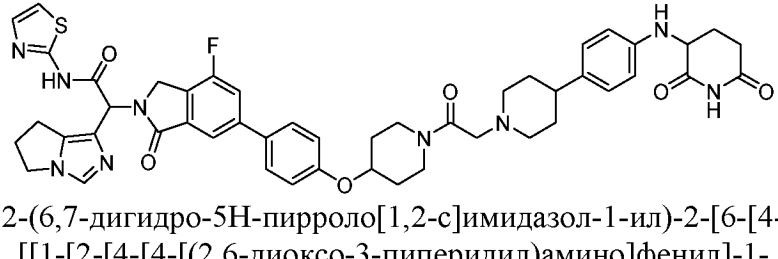
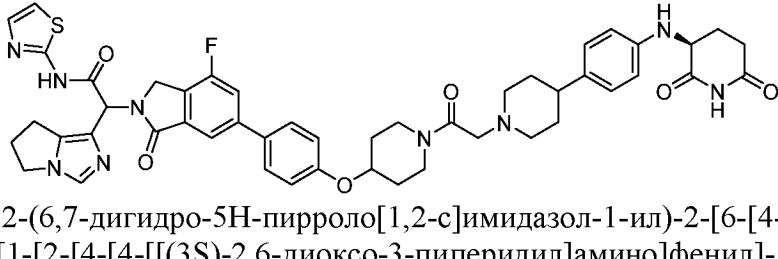
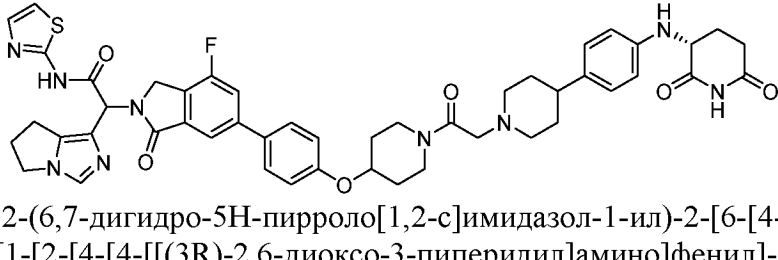
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
18	 <p data-bbox="268 878 1093 1055">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-(трифторметил)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	46		
19	 <p data-bbox="268 1433 1093 1610">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	50	13	20

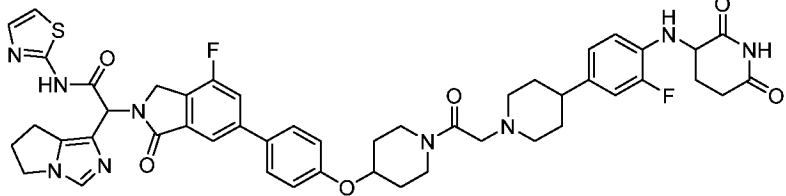
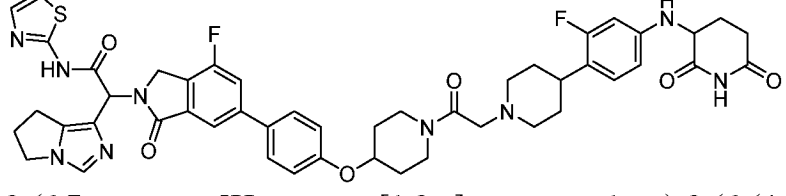
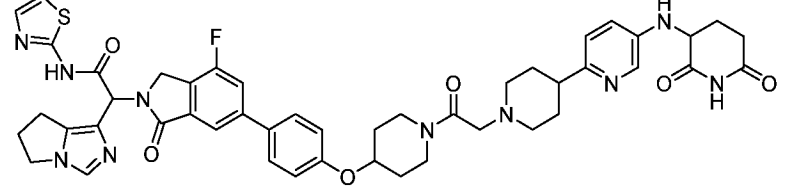
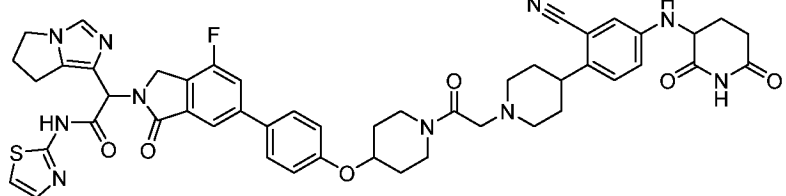
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
20	 <p data-bbox="268 873 1093 1008">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид</p>	59	25	34
21	 <p data-bbox="268 1377 1093 1556">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	31	11	17

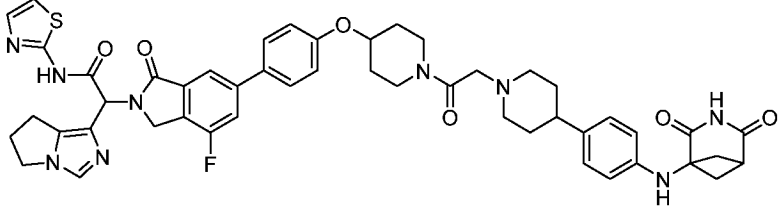
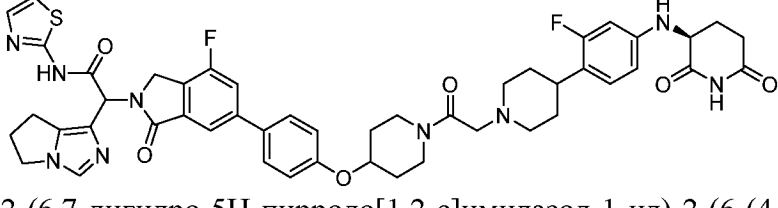
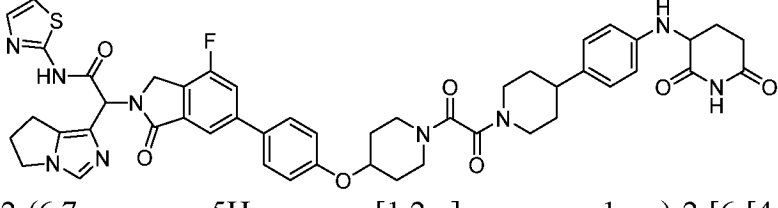
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
22	 <p data-bbox="268 864 1094 1032">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	31	15	
23	 <p data-bbox="268 1413 1094 1581">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	33		

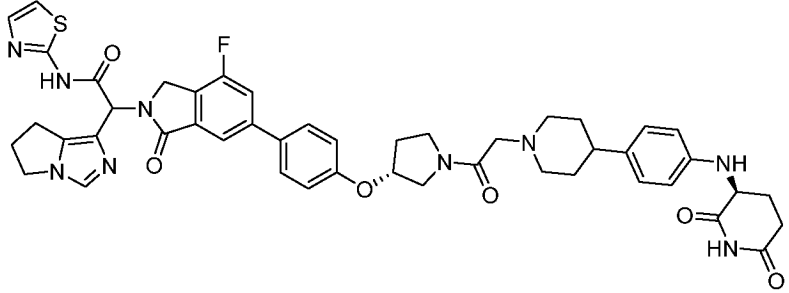
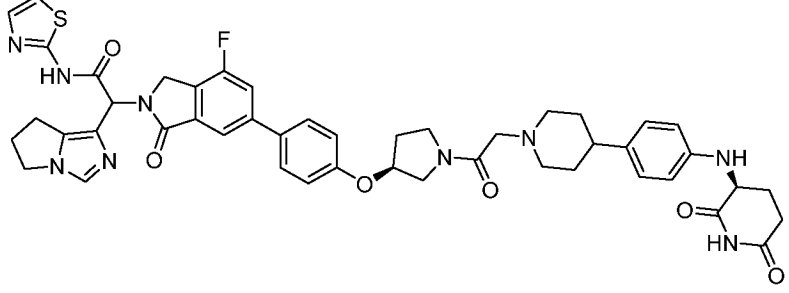
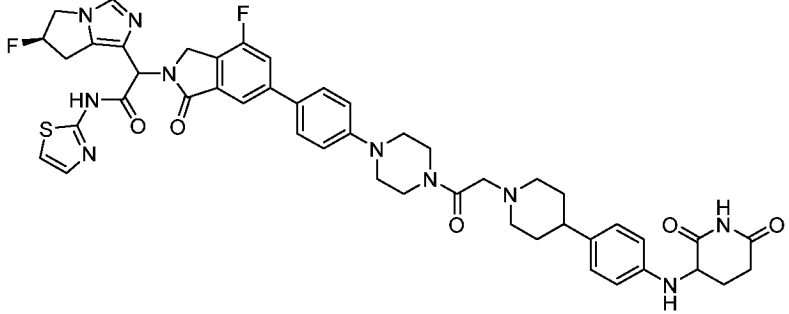
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
24	 <p data-bbox="268 862 1093 1030">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	70	6	24
25	 <p data-bbox="268 1400 1093 1523">2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	25	6	17
26	 <p data-bbox="268 1892 1093 2027">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	26		

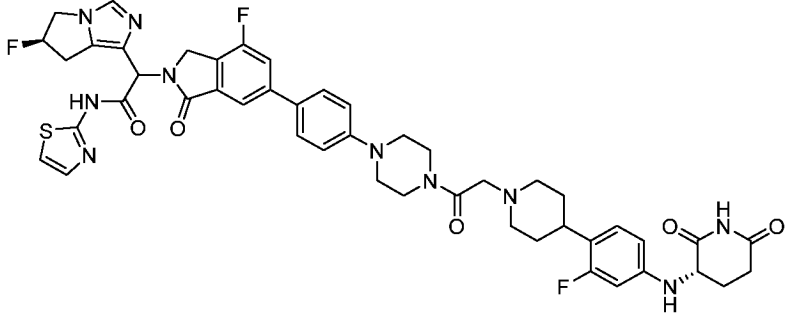
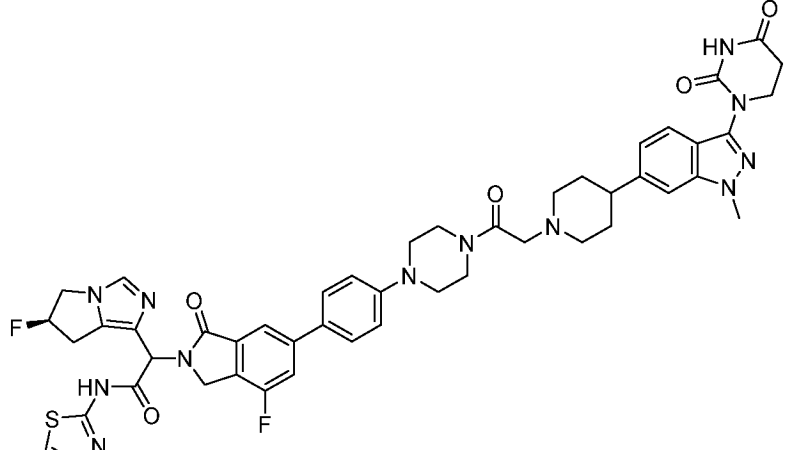
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
27	 <p data-bbox="268 862 1093 1032">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	36	20	
28	 <p data-bbox="268 1310 1093 1444">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	16	17	
29	 <p data-bbox="268 1724 1093 1859">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	24	20	

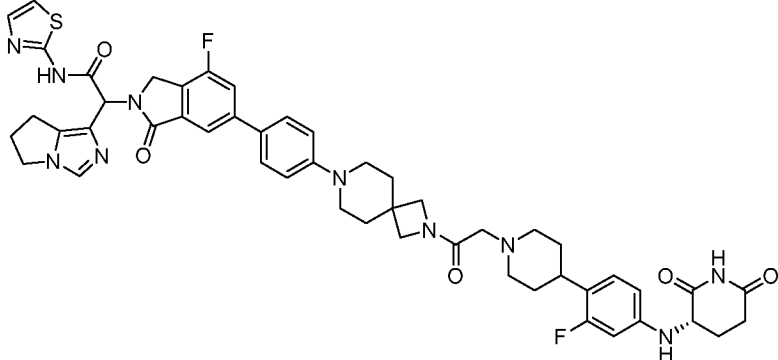
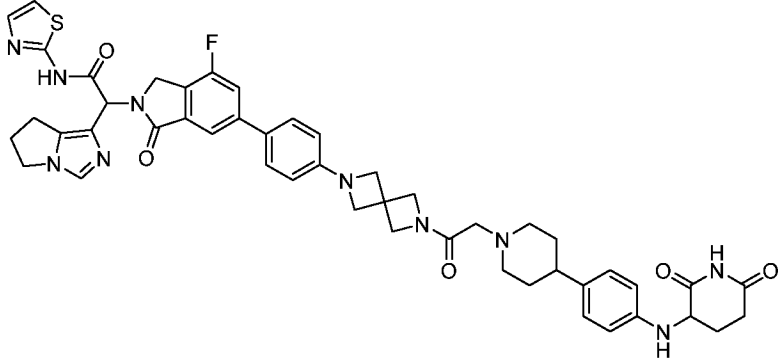
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
30	 <p data-bbox="287 772 1069 940">2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	15	35	
31	 <p data-bbox="287 1220 1069 1288">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	32		
32	 <p data-bbox="287 1568 1069 1635">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	47	12	11
33	 <p data-bbox="287 1915 1069 1982">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[3R]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	38	8	19

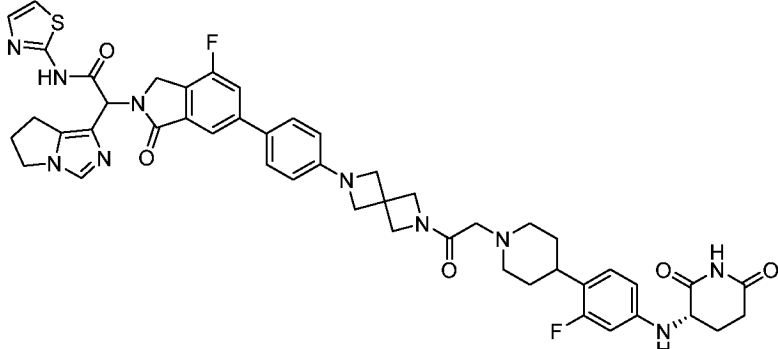
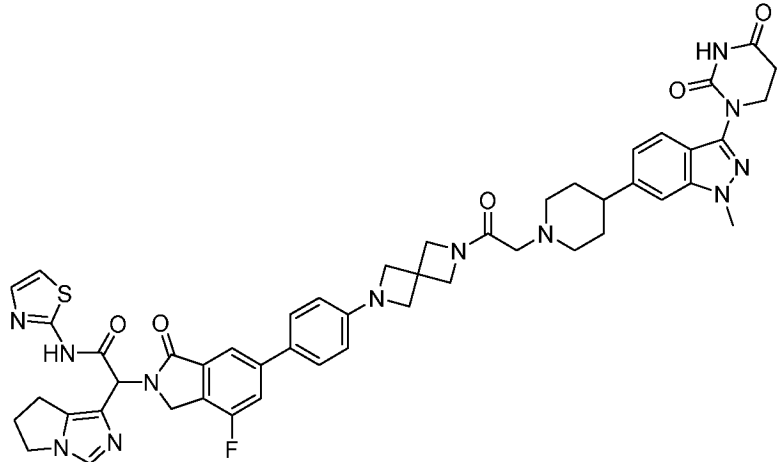
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
34	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	57	13	22
35	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	46	9	12
36	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	31		
37	 <p>2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	46	16	19

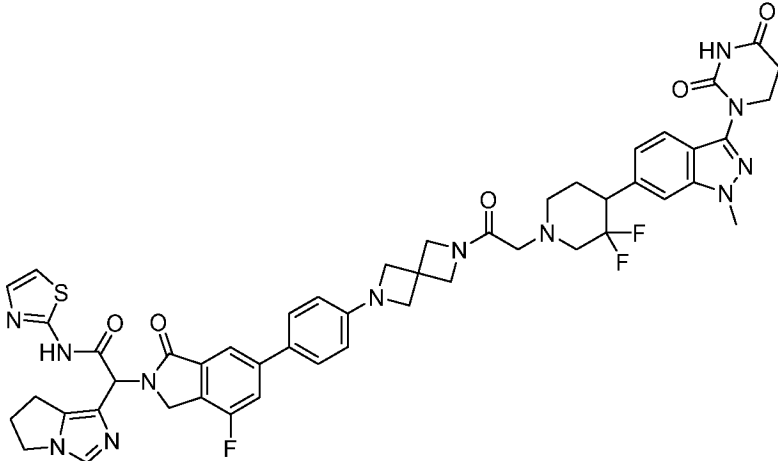
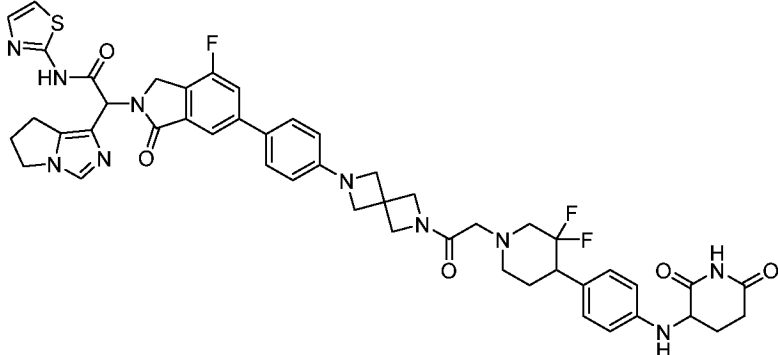
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
38	 <p data-bbox="272 719 1091 898">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	52		
39	 <p data-bbox="272 1099 1091 1279">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	88		
40	 <p data-bbox="272 1480 1091 1626">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	21	14	

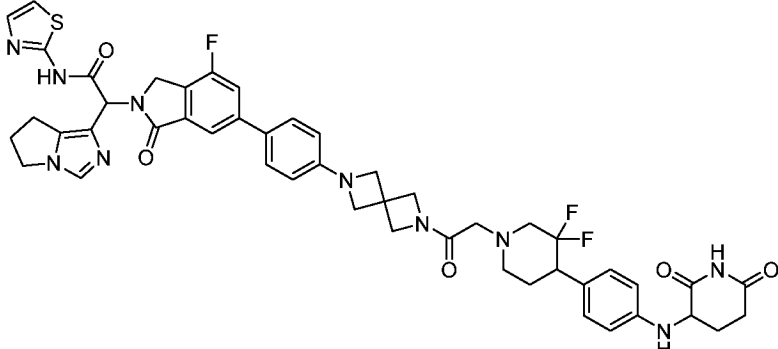
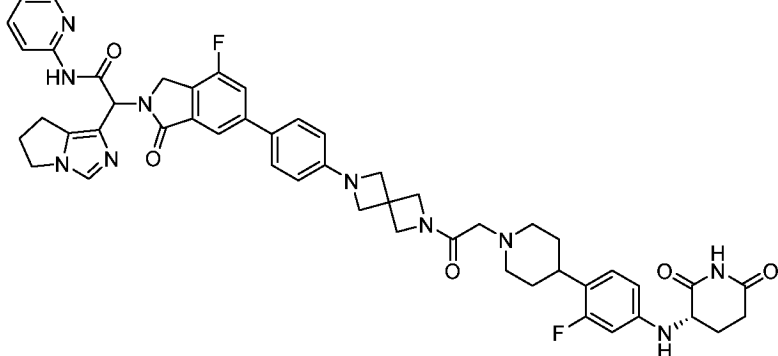
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
41	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	26		
42	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	20		
43	 <p>2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	13	6	18

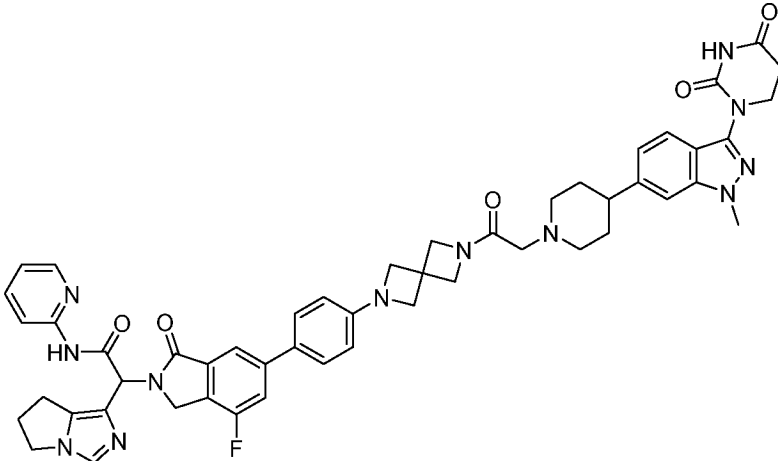
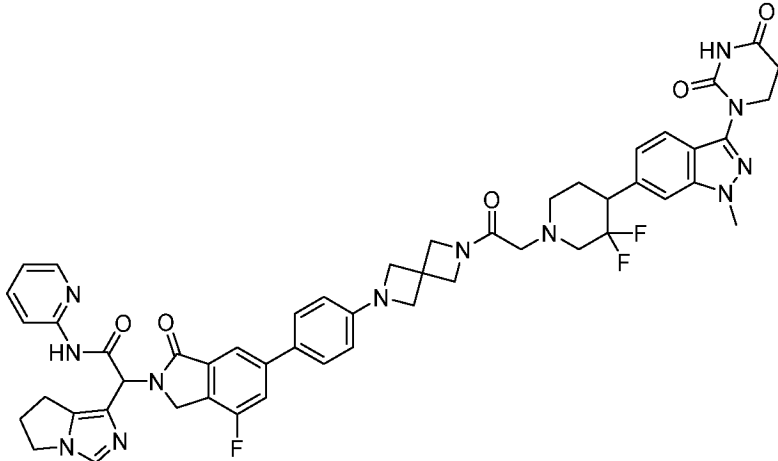
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
44	 <p data-bbox="271 824 1093 965">2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	22	6	12
45	 <p data-bbox="271 1444 1093 1624">2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	14	16	

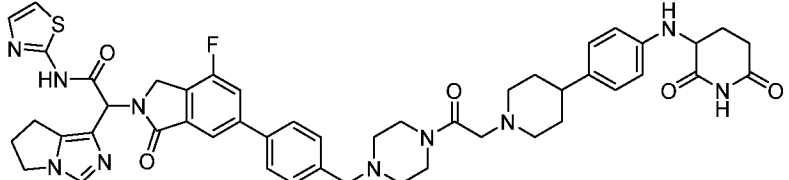
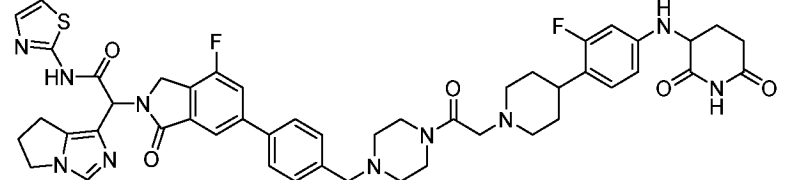
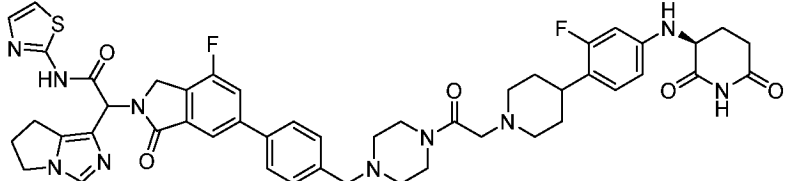
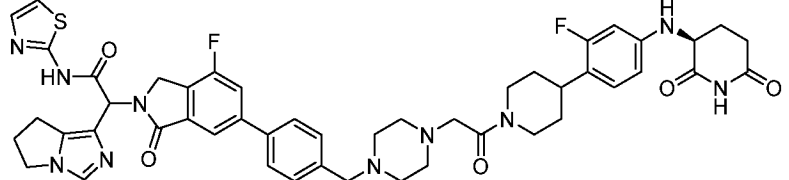
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
46	 <p data-bbox="263 869 1093 1041">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	51	51	
47	 <p data-bbox="263 1422 1093 1556">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	18	10	9

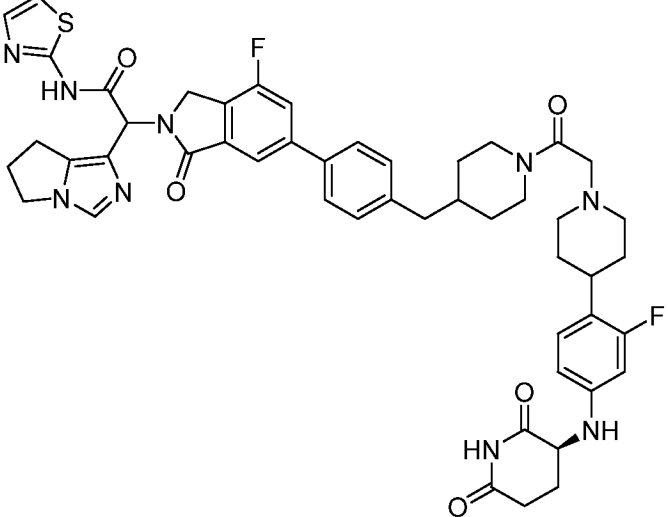
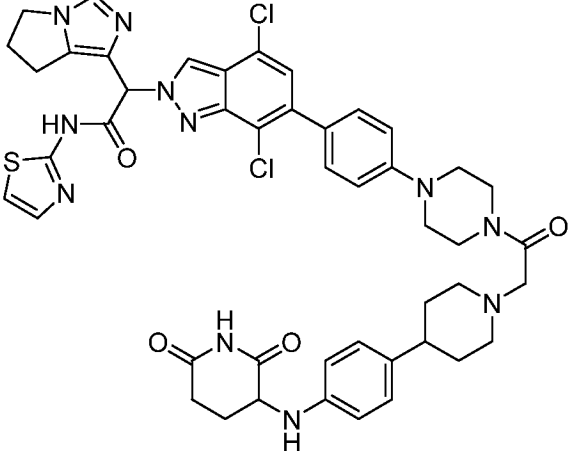
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
48	 <p data-bbox="268 862 1093 1041">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	28	7	11
49	 <p data-bbox="268 1523 1093 1691">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	18	10	

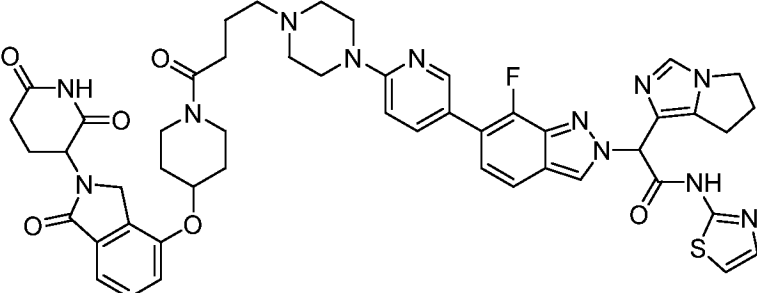
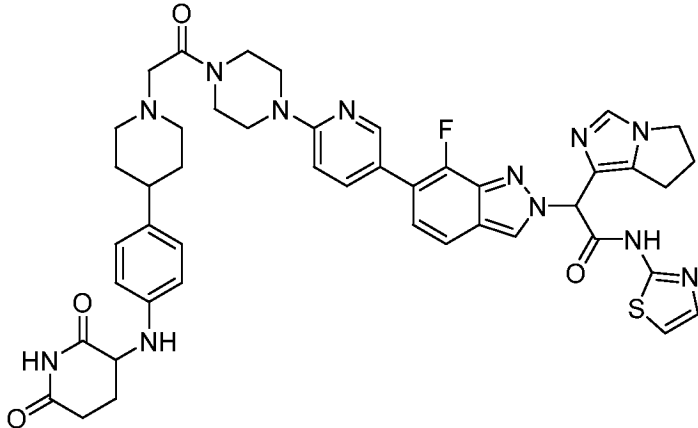
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
50	 <p data-bbox="287 974 1069 1142">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	10		
51	 <p data-bbox="287 1523 1069 1691">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Изомер 1</p>	13		

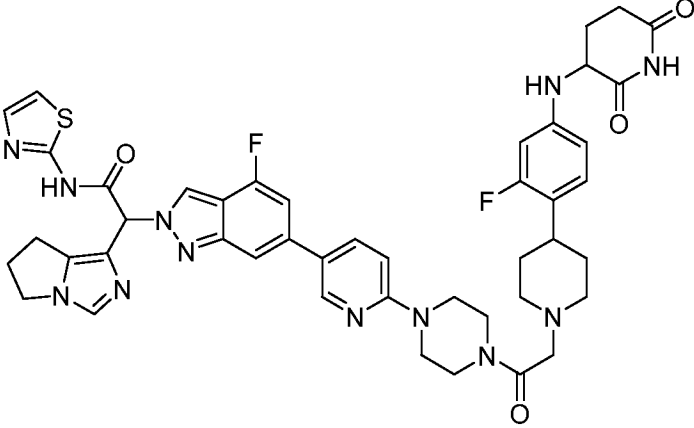
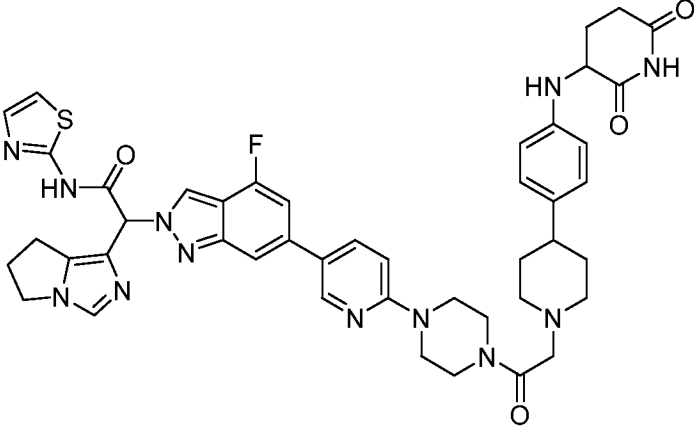
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
52	 <p data-bbox="268 862 1093 1041">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Изомер 2</p>	15		
53	 <p data-bbox="268 1422 1093 1601">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиперидил)ацетамид</p>	64	37	

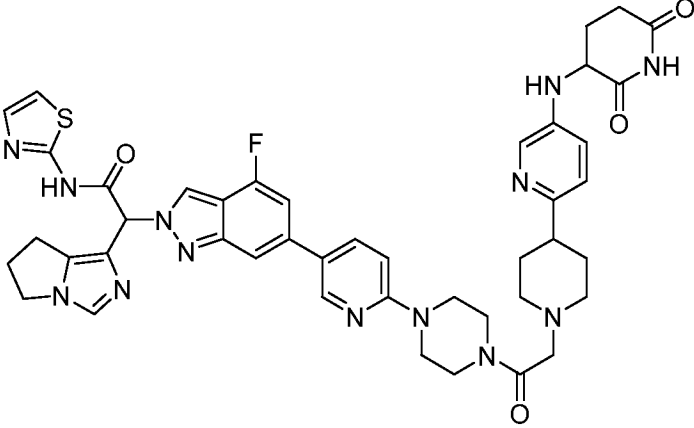
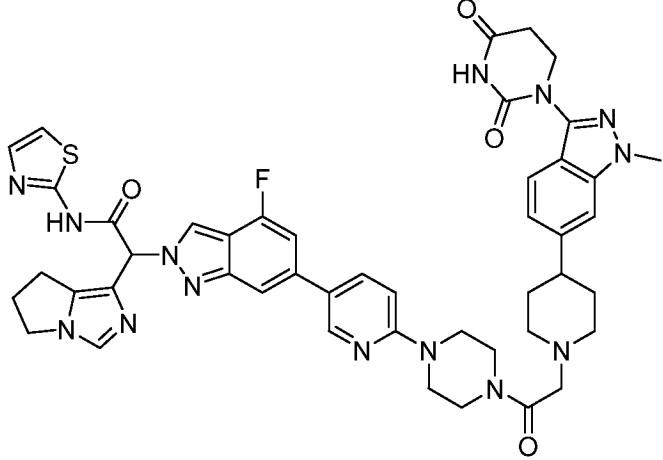
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
54	 <p data-bbox="263 974 1093 1142">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид</p>	16		
55	 <p data-bbox="263 1630 1093 1798">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид</p>	11		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
56	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	20	14	
57	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	46	11	7
58	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	26	26	14
59	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	19	12	8

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
60	 <p data-bbox="284 1034 1088 1205">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	52	28	
61	 <p data-bbox="284 1684 1088 1823">2-[4,7-дихлор-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	112		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
62	 <p data-bbox="268 806 1093 981">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	19		
63	 <p data-bbox="268 1433 1093 1608">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	81		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
64	 <p data-bbox="268 943 1093 1081">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	137		
65	 <p data-bbox="268 1527 1093 1666">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	36		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
66	 <p data-bbox="268 943 1093 1081">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	33	31	
67	 <p data-bbox="268 1559 1093 1697">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	27	50	

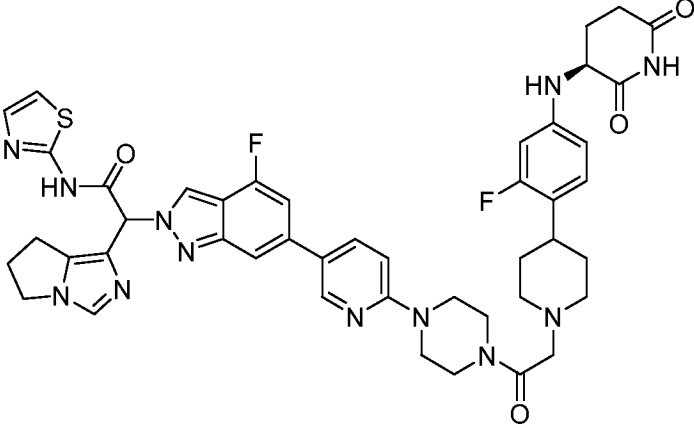
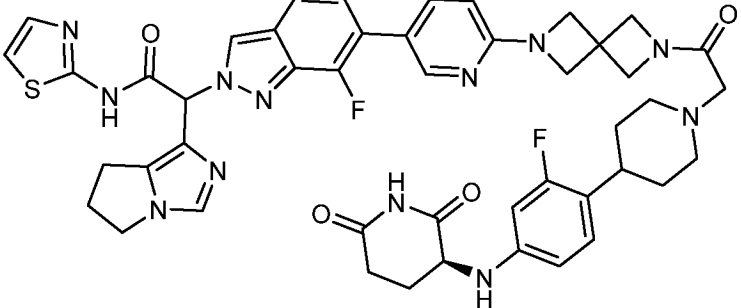
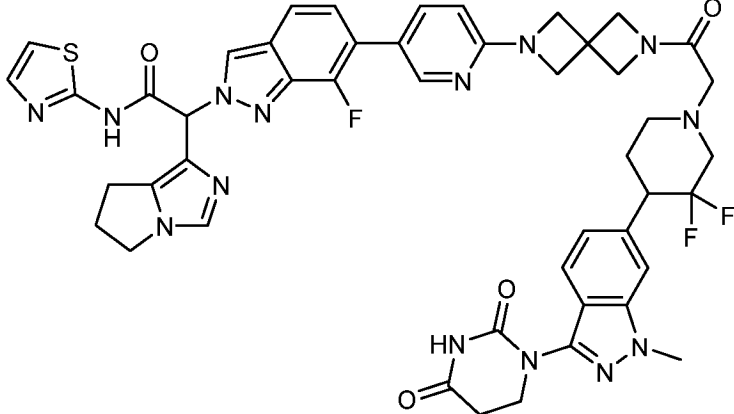
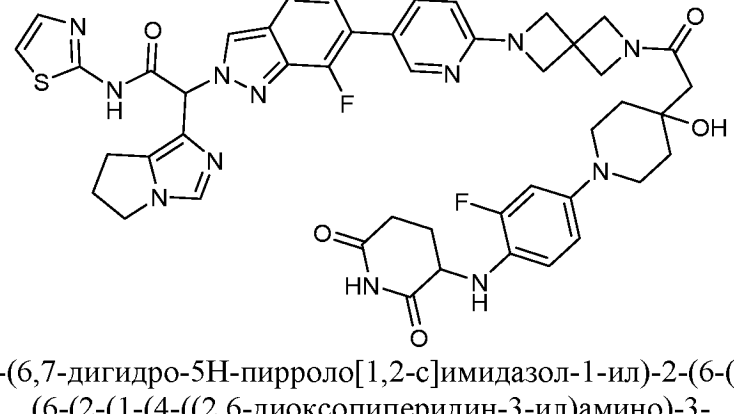
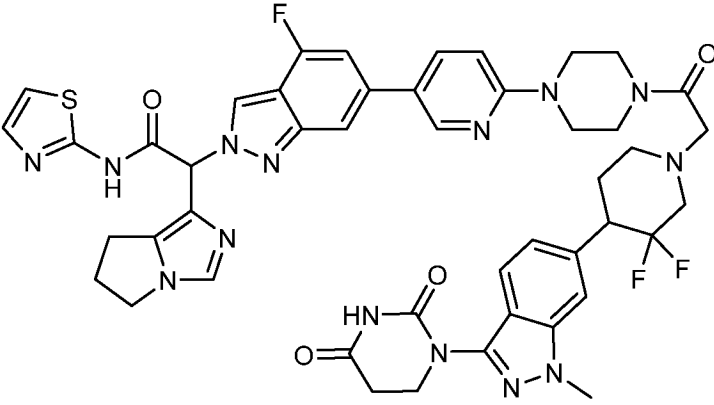
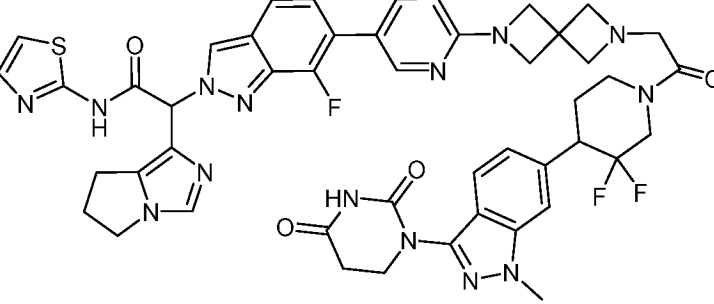
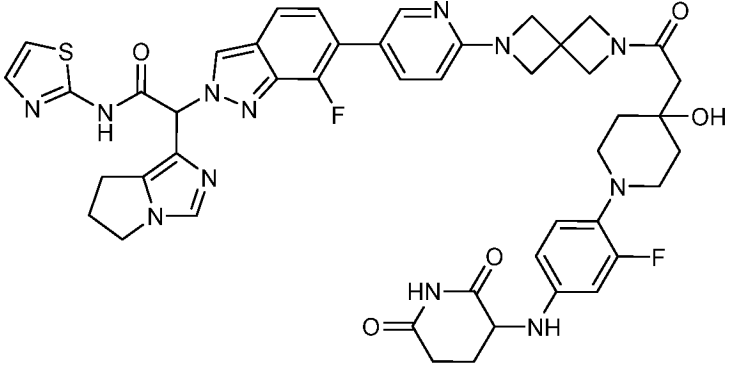
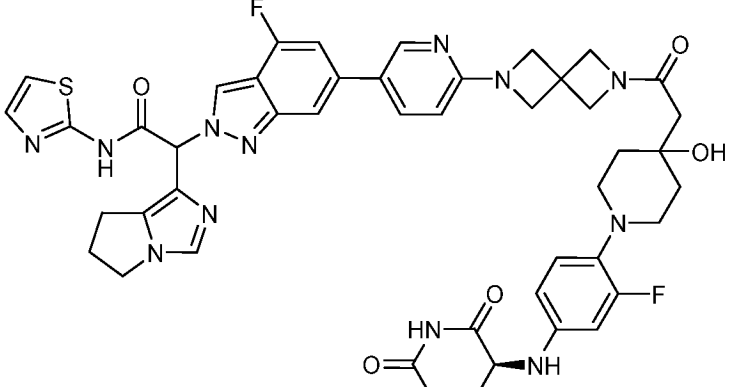
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
68	 <p data-bbox="268 943 1093 1120">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	28	34	

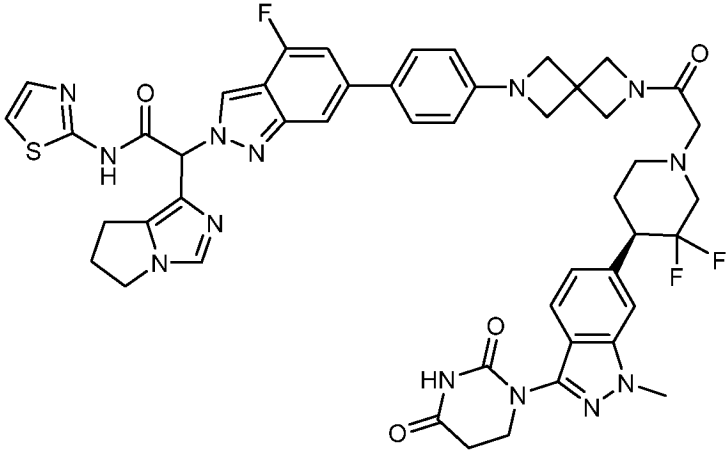
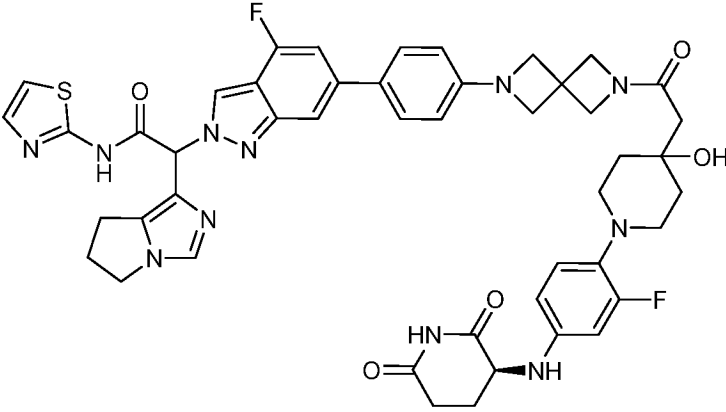
Таблица 2

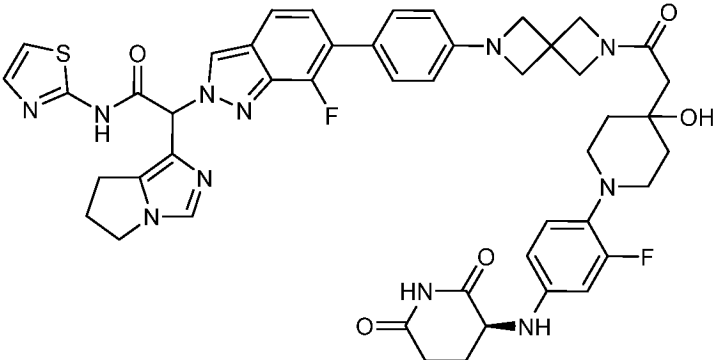
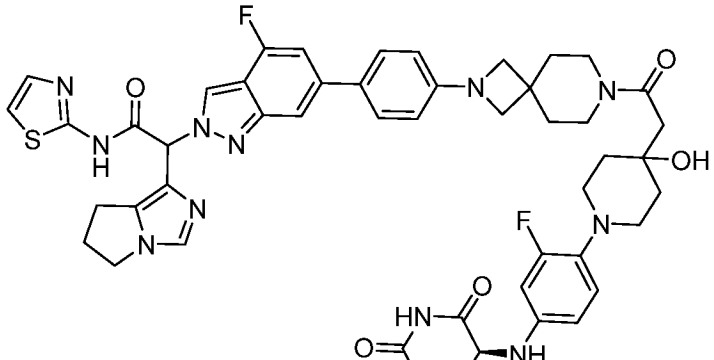
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
69	 <p data-bbox="276 1854 1066 2031">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	***

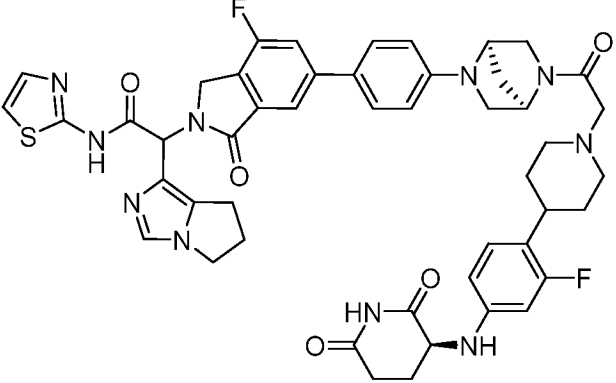
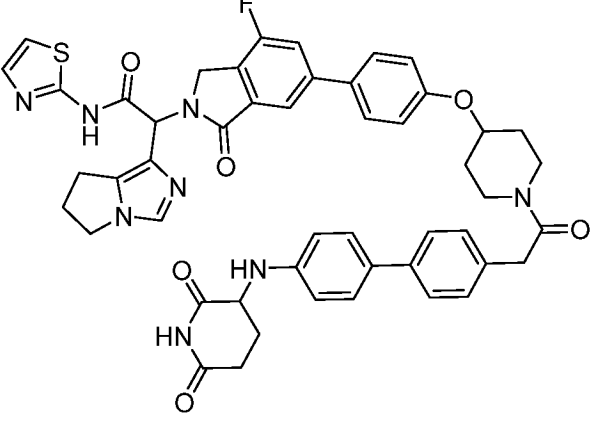
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
70	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		***
71	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

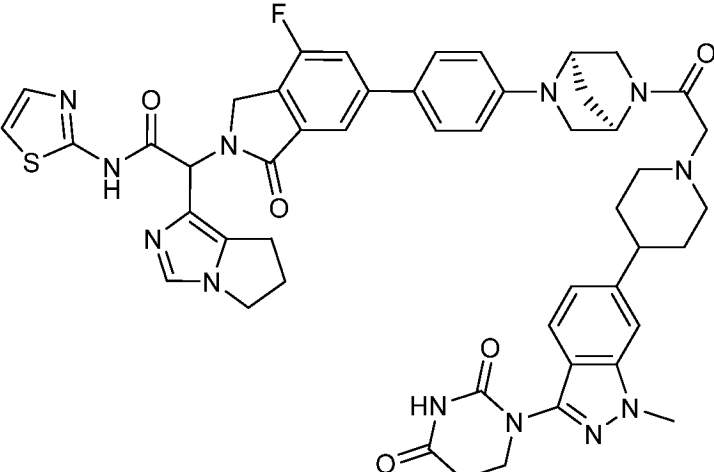
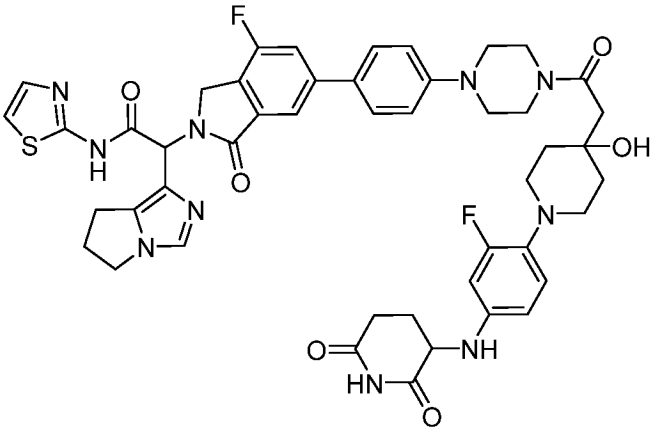
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
72	 <p data-bbox="279 907 1061 1086">2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
73	 <p data-bbox="279 1400 1061 1579">2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	

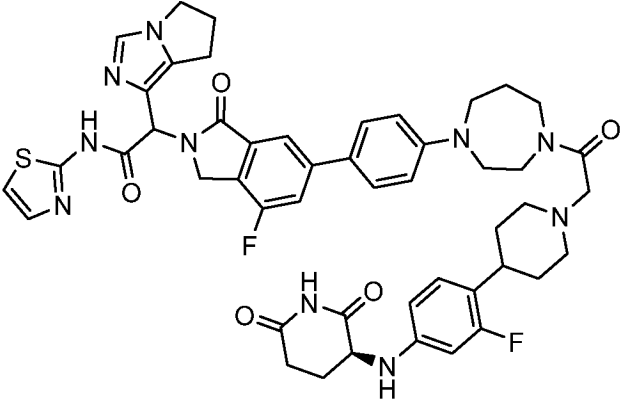
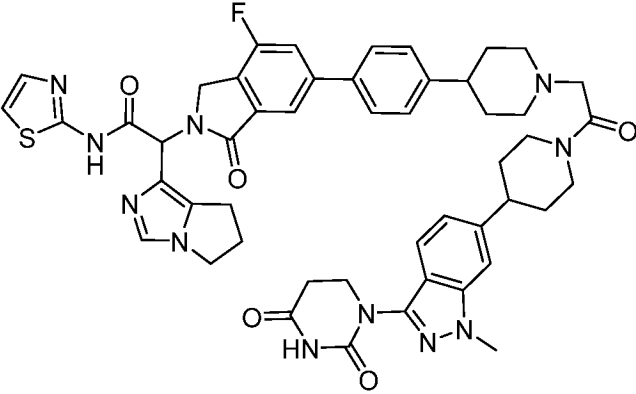
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
74	 <p data-bbox="277 875 1066 1048">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
75	 <p data-bbox="277 1458 1066 1630">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

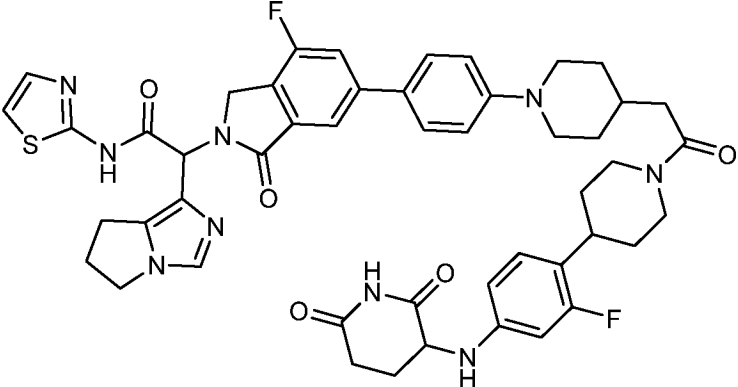
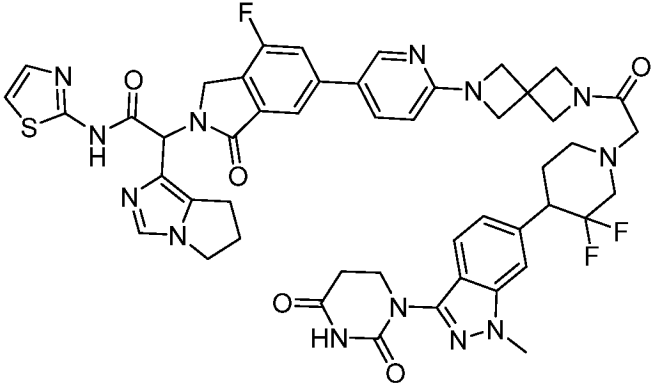
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
76	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
77	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидрокси-пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

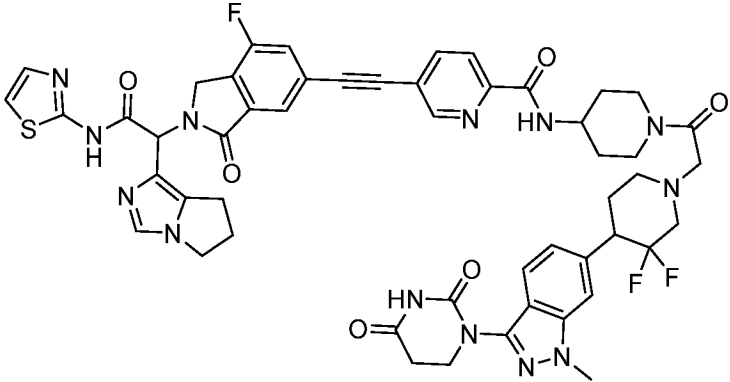
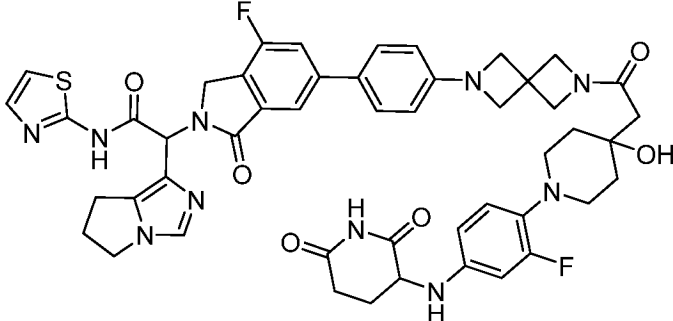
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
78	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
79	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

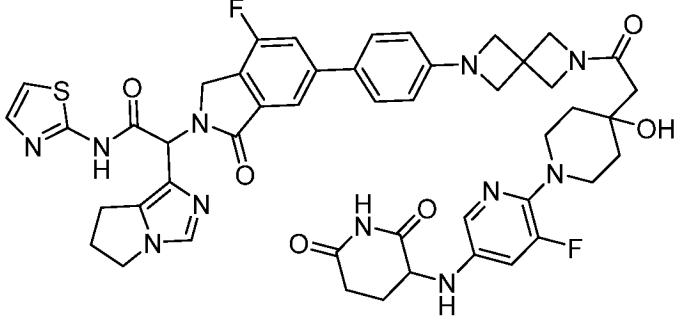
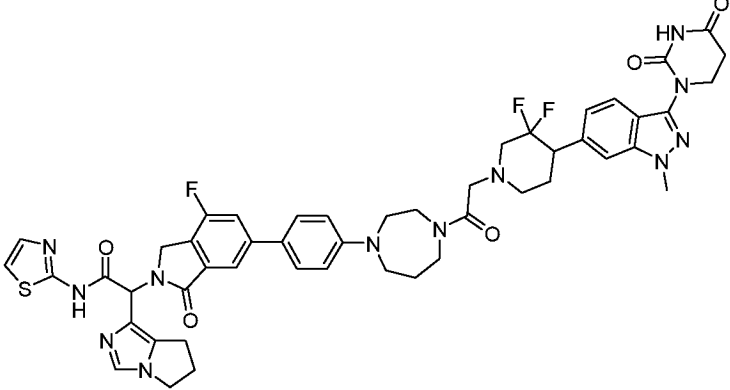
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
80	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	**	***	
81	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4'-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	**		

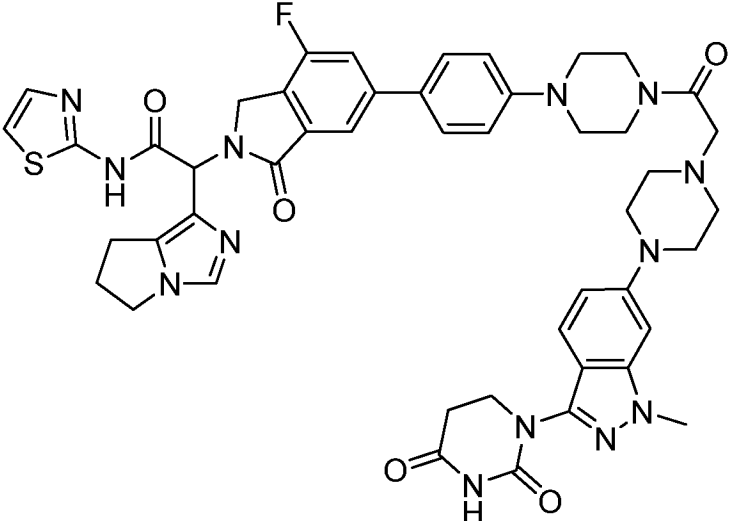
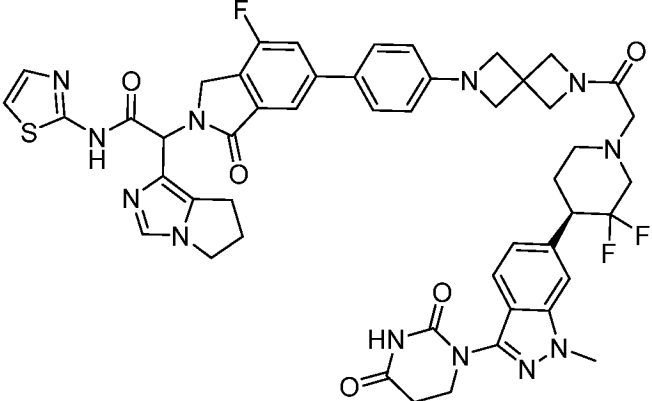
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
82	 <p data-bbox="276 987 1066 1167">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	*		
83	 <p data-bbox="276 1608 1066 1785">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	

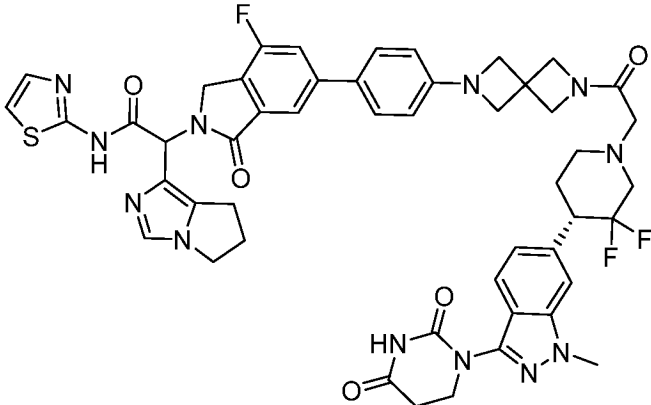
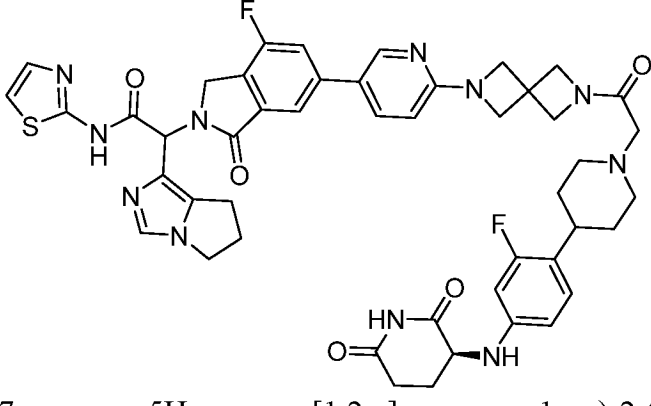
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
84	 <p data-bbox="279 907 1061 1086">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	**	**	
85	 <p data-bbox="279 1489 1061 1668">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	**	***	

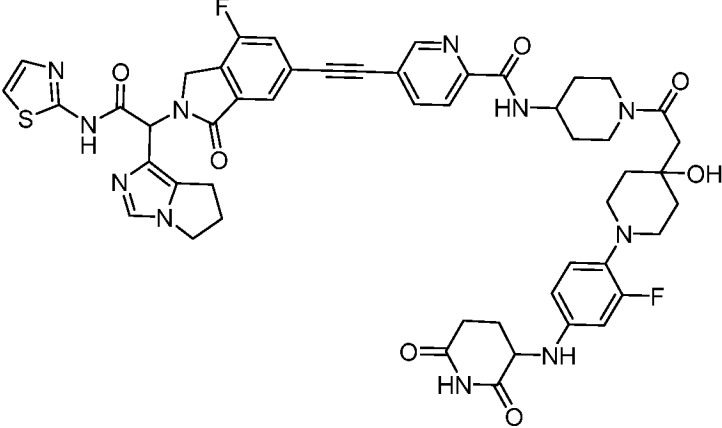
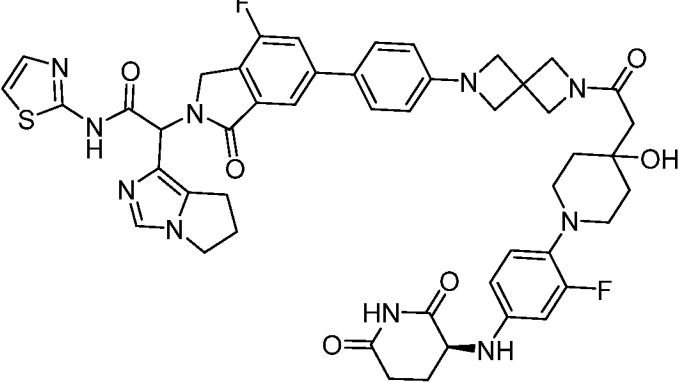
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
86	 <p data-bbox="276 898 1066 1070">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	**		
87	 <p data-bbox="276 1480 1066 1691">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		***

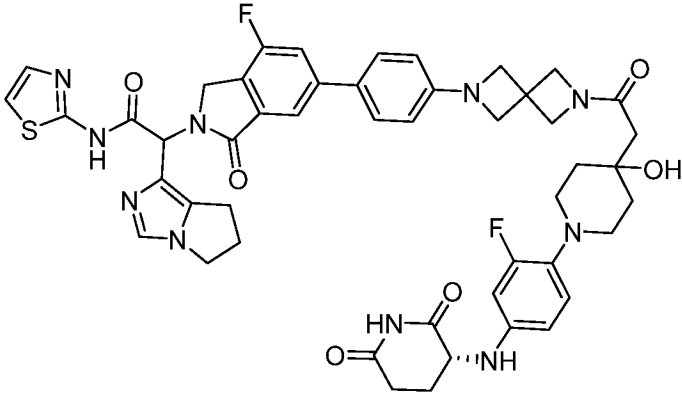
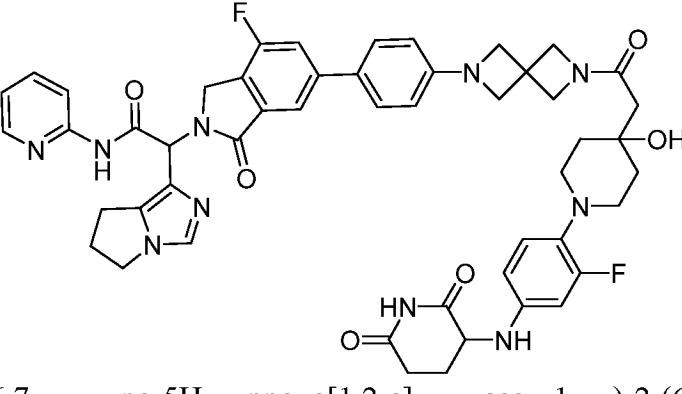
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
88	 <p data-bbox="284 891 1061 1106">5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид</p>	***		***
89	 <p data-bbox="276 1442 1070 1621">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

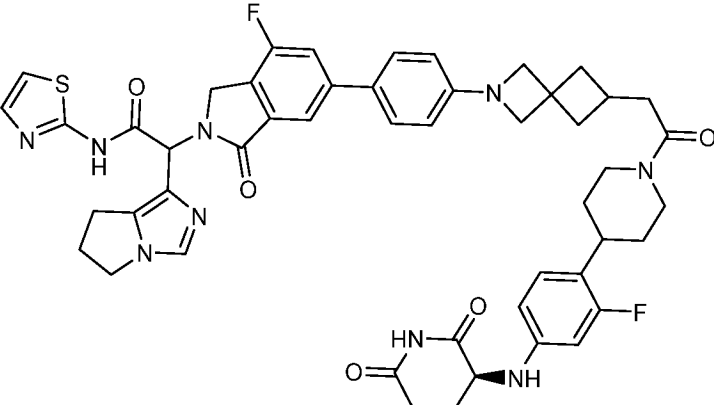
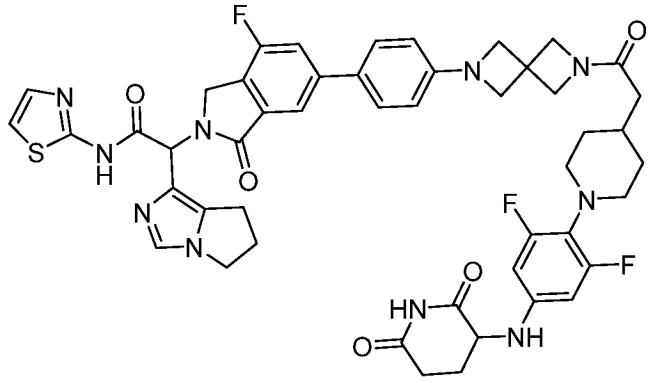
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
90	 <p data-bbox="277 831 1062 1010">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпирдин-2-ил)-4-гидроксиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
91	 <p data-bbox="277 1420 1062 1594">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		**

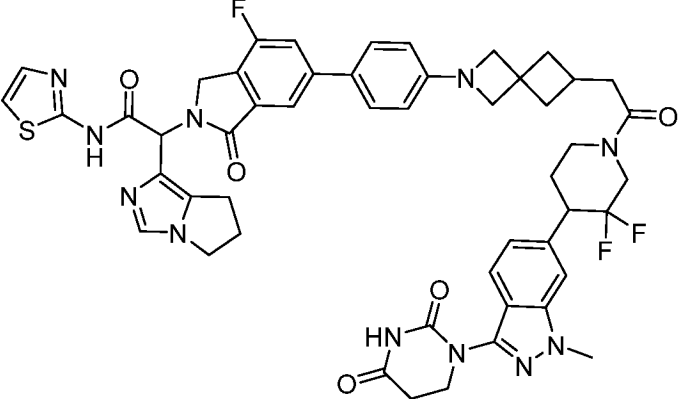
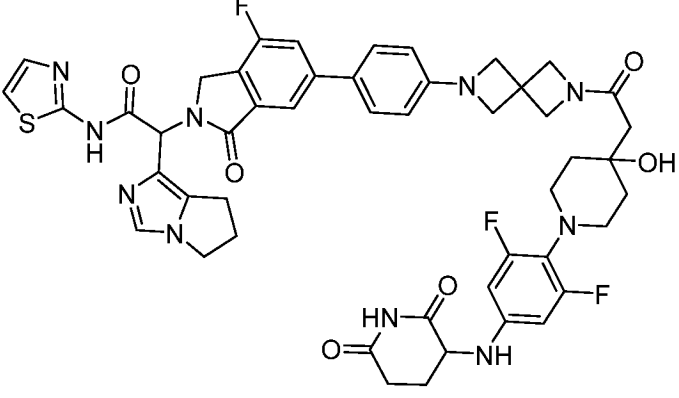
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
92	 <p data-bbox="276 1037 1066 1216">2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		***
93	 <p data-bbox="276 1637 1066 1816">2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	***

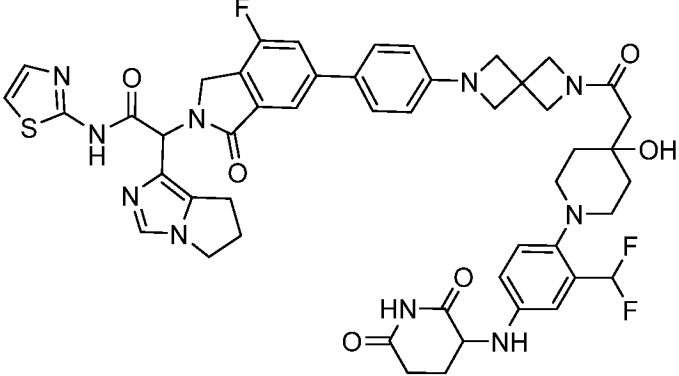
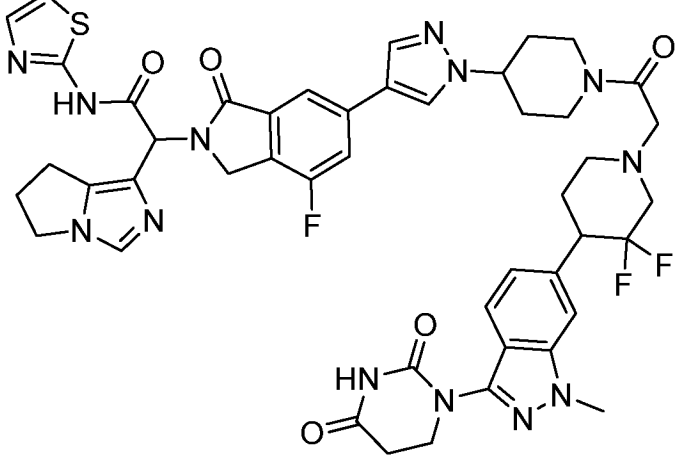
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
94	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	***
95	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

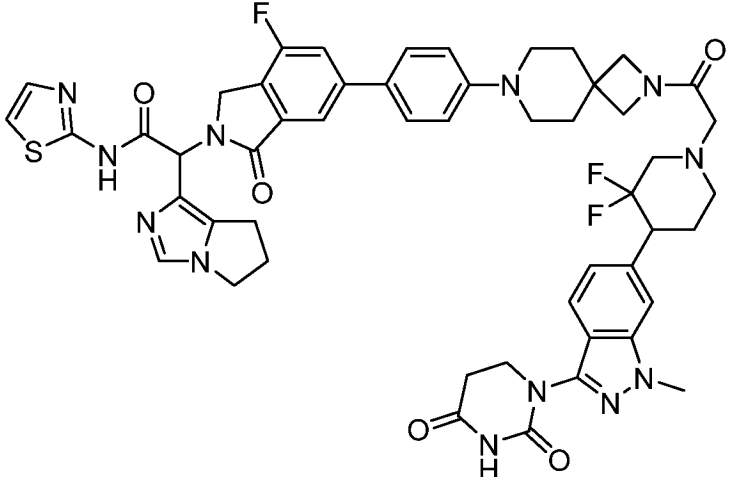
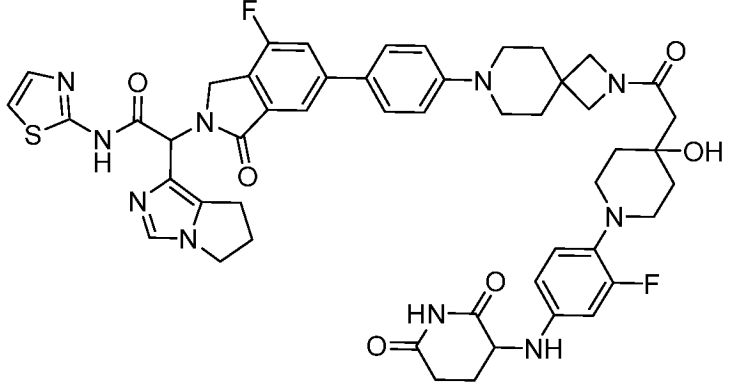
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
96	 <p data-bbox="284 943 1058 1160">5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид</p>	***		***
97	 <p data-bbox="276 1563 1066 1738">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	***

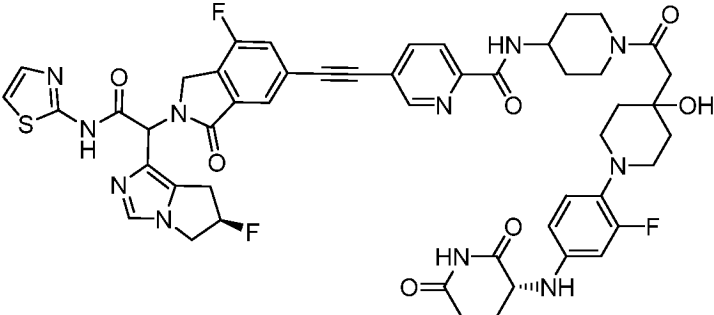
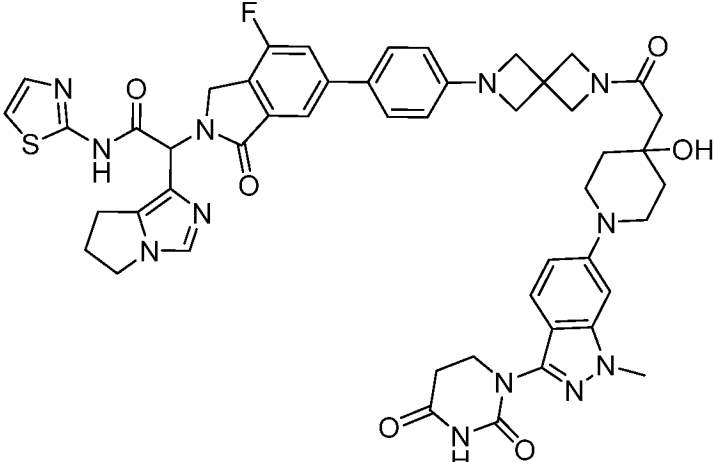
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
98	 <p data-bbox="276 902 1066 1081">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	***
99	 <p data-bbox="276 1467 1066 1646">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид</p>	***		***

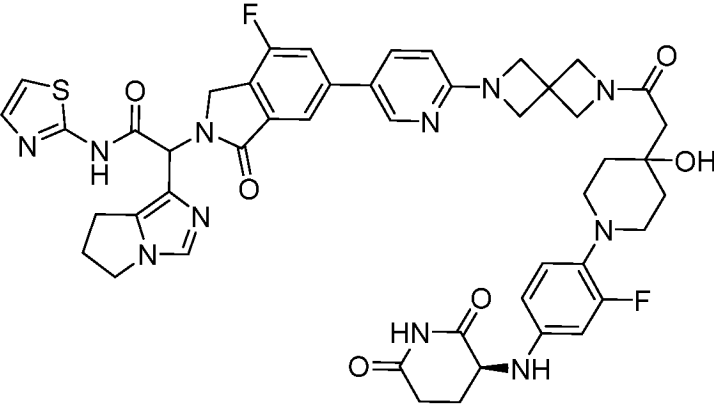
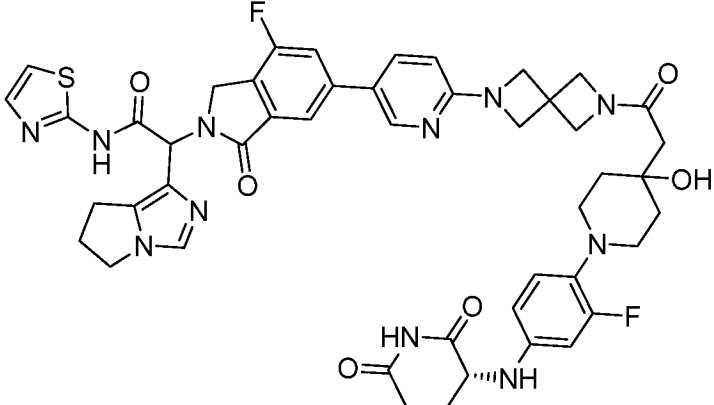
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
100	 <p data-bbox="279 918 1061 1097">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
101	 <p data-bbox="279 1489 1061 1668">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	**		

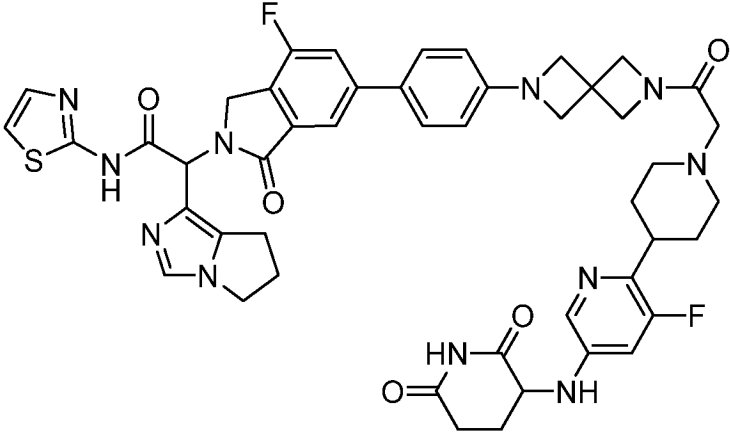
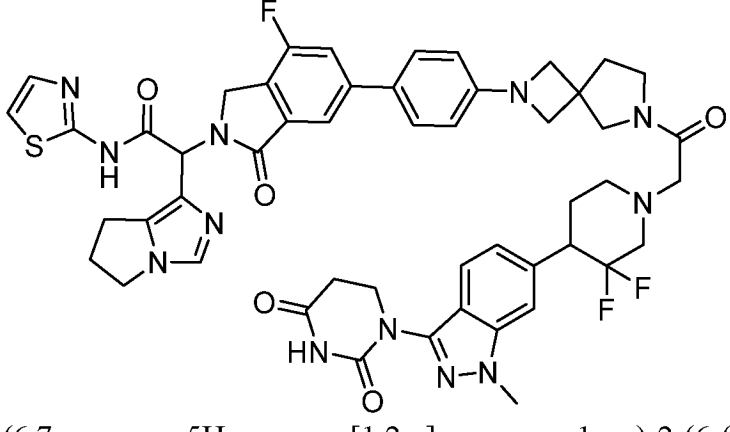
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
102	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
103	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	

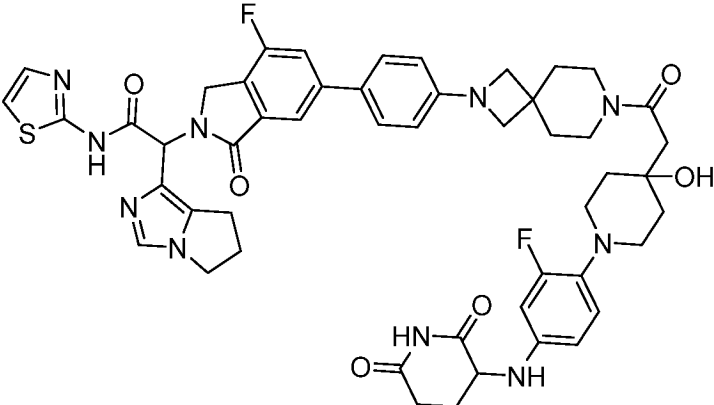
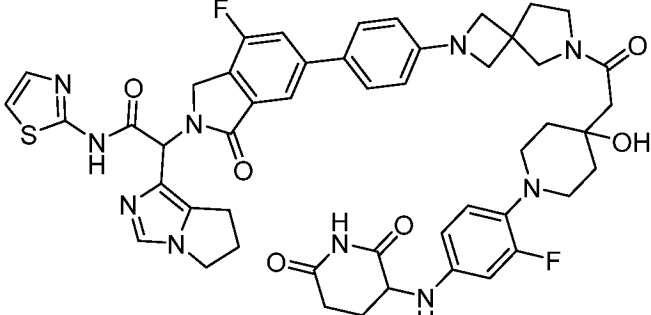
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
104	 <p>2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-(дифторметил)-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***	***	
105	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

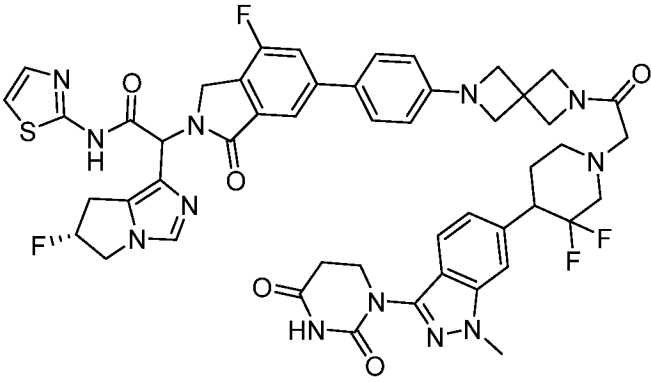
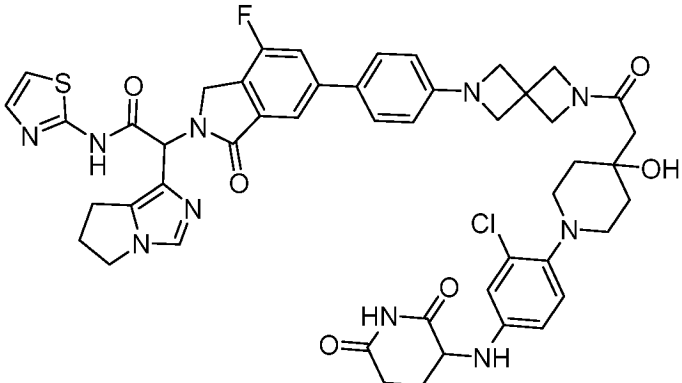
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
106	 <p data-bbox="276 992 1066 1171">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
107	 <p data-bbox="276 1574 1066 1744">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

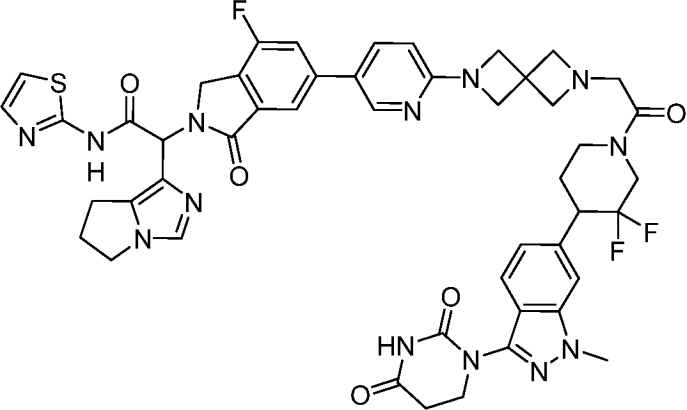
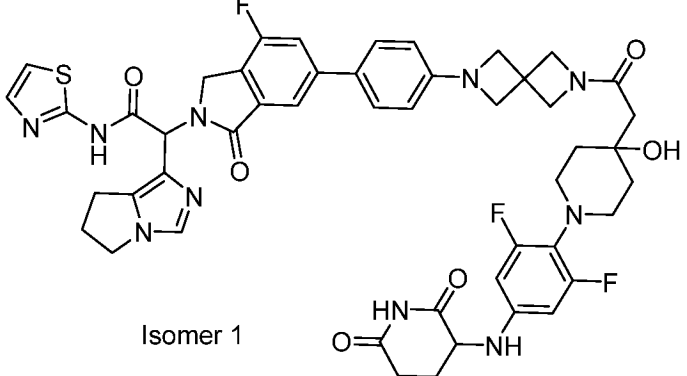
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
108	 <p>N-(1-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-5-((7-фтор-2-(1-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)пиколинамид</p>	***		
109	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

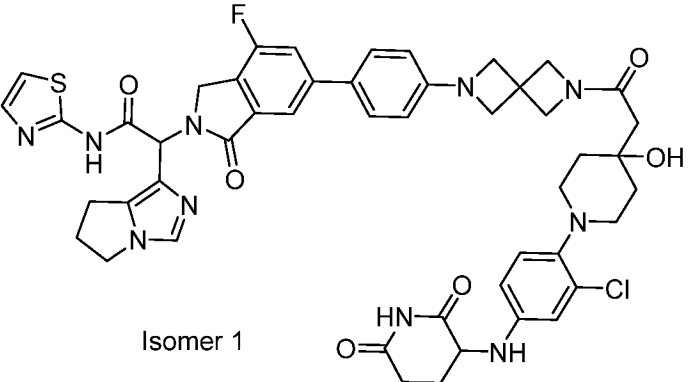
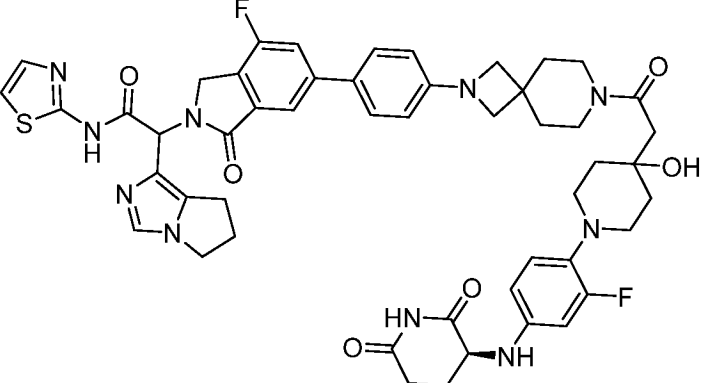
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
110	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
111	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

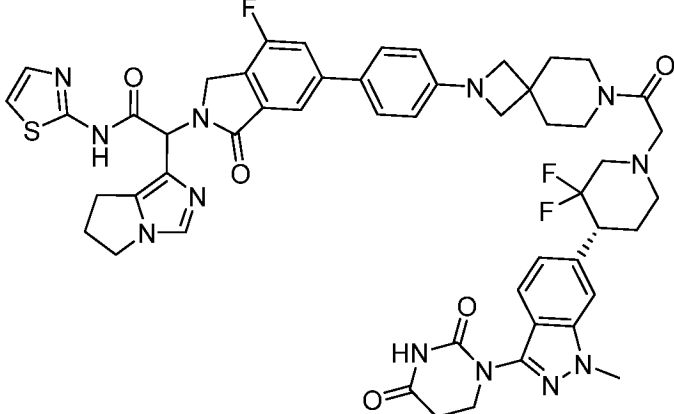
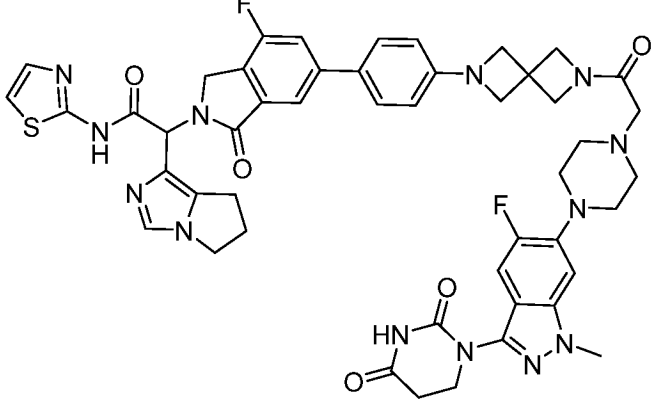
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
112	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
113	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

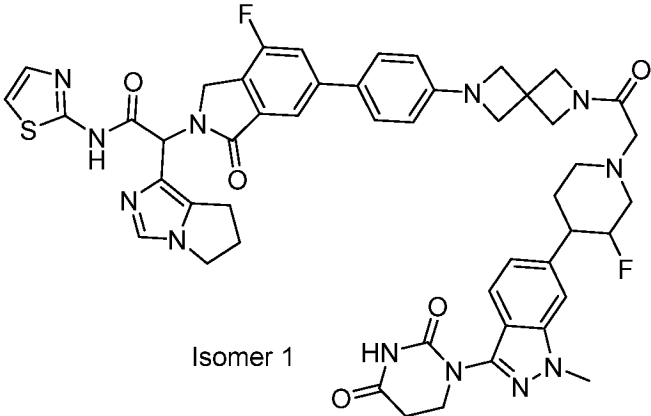
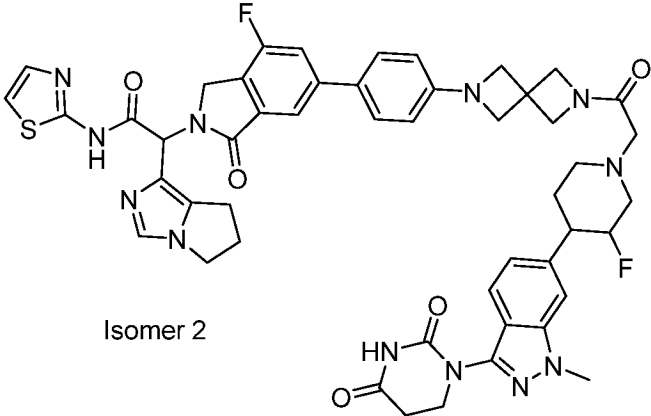
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
114	 <p data-bbox="279 913 1061 1099">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
115	 <p data-bbox="279 1444 1061 1619">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.4]октан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

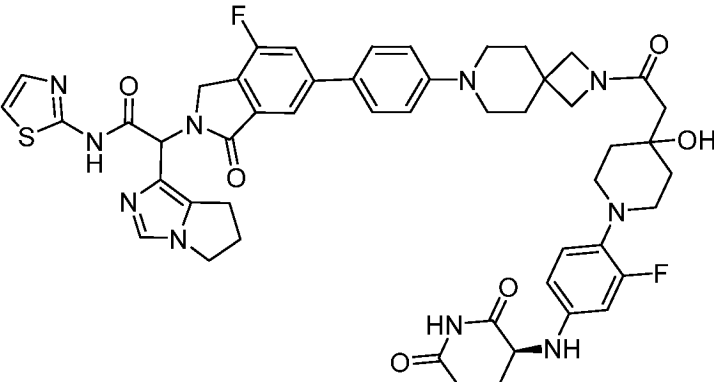
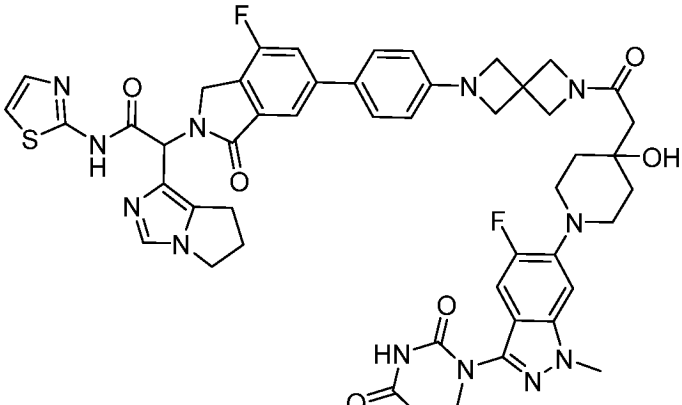
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
116	 <p>2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
117	 <p>2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

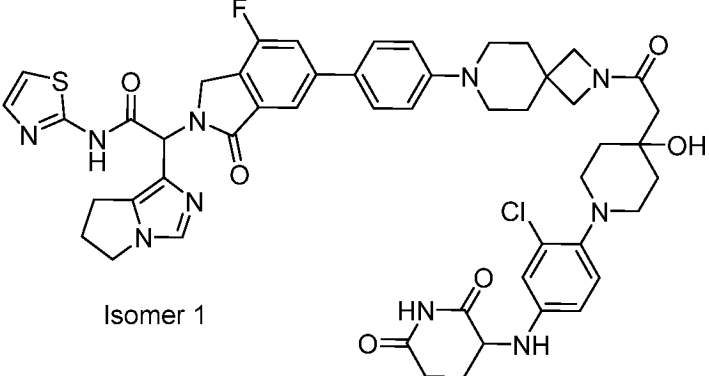
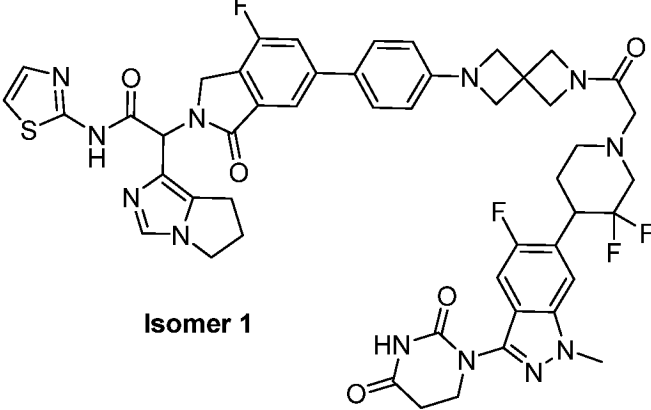
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
118	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		
119	 <p>Isomer 1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер 1</p>	***		

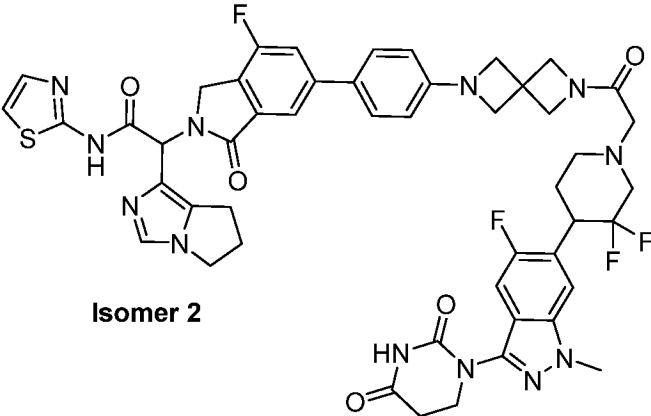
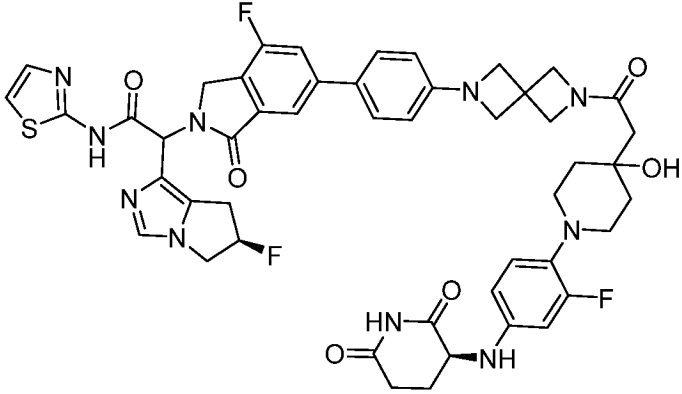
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
120	 <p data-bbox="470 828 566 862">Isomer 1</p> <p data-bbox="295 896 1045 1064">2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер 1</p>	***		
121	 <p data-bbox="279 1478 1069 1646">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

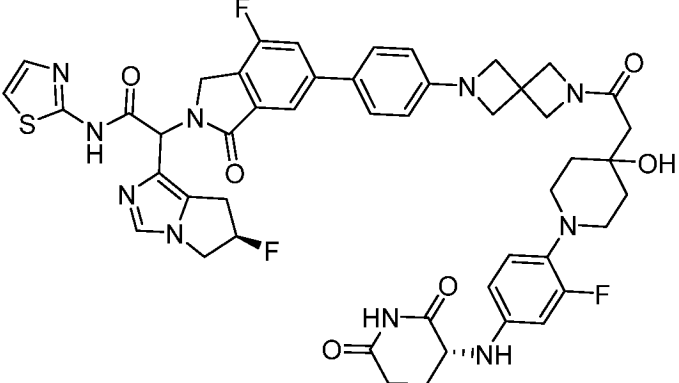
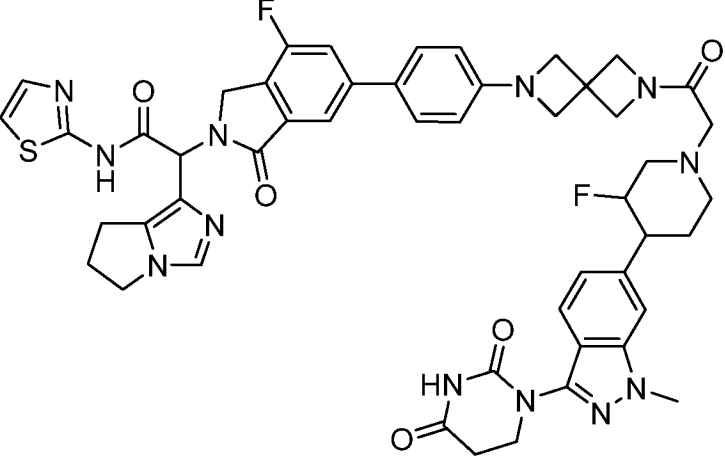
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
122	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
123	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

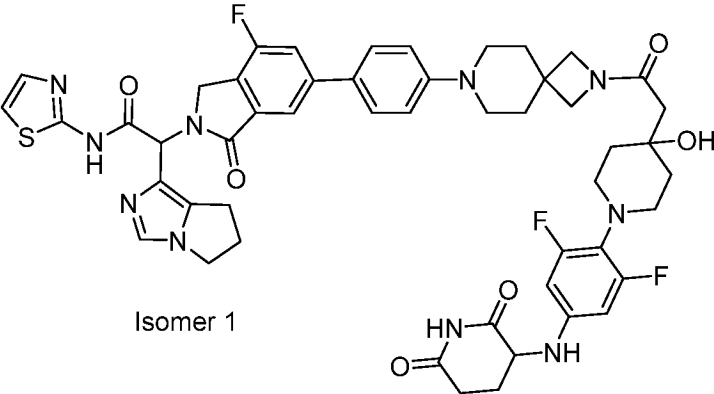
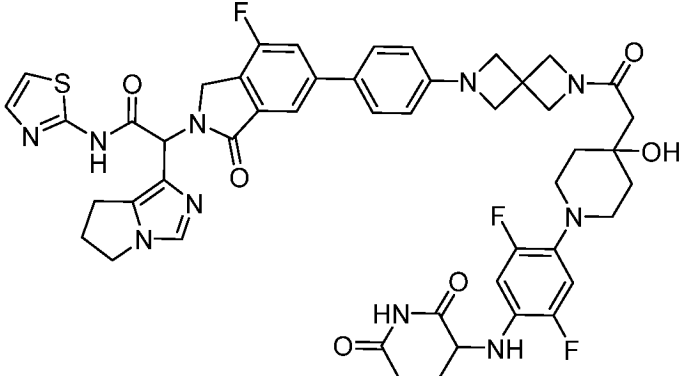
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
124	 <p>Isomer 1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		
125	 <p>Isomer 2</p> <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 2</p>	***		

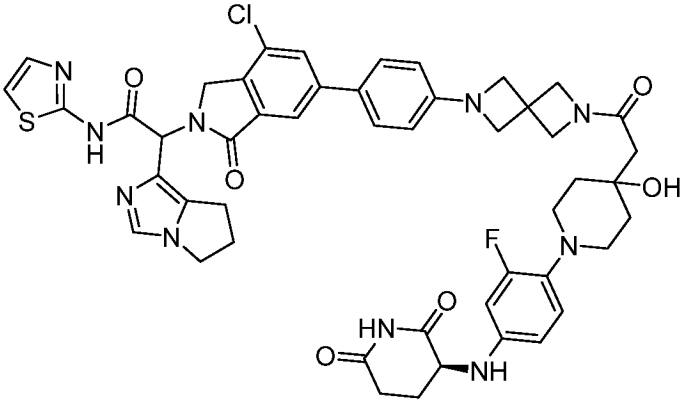
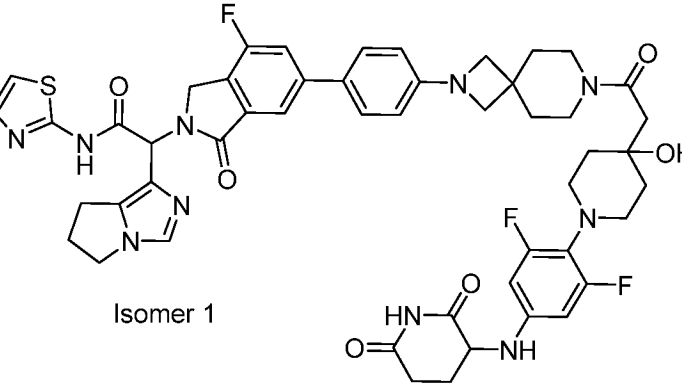
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
126	 <p data-bbox="279 896 1061 1075">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
127	 <p data-bbox="279 1500 1061 1724">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

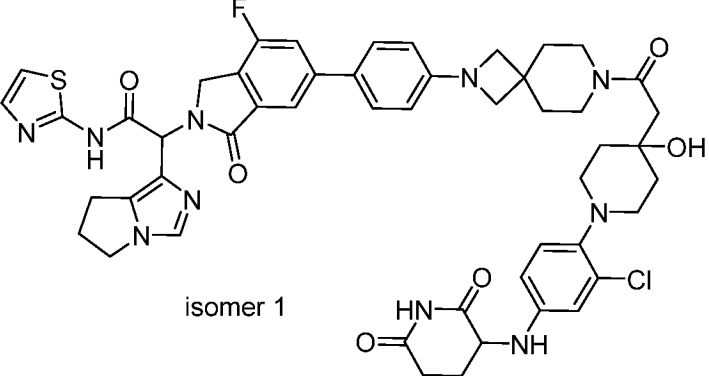
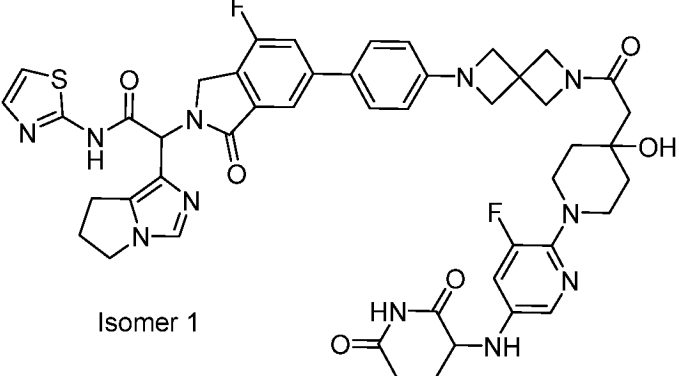
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
128	 <p data-bbox="416 808 523 837">Isomer 1</p> <p data-bbox="292 898 1054 1111">2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		
129	 <p data-bbox="485 1435 592 1464">Isomer 1</p> <p data-bbox="276 1541 1066 1753">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		

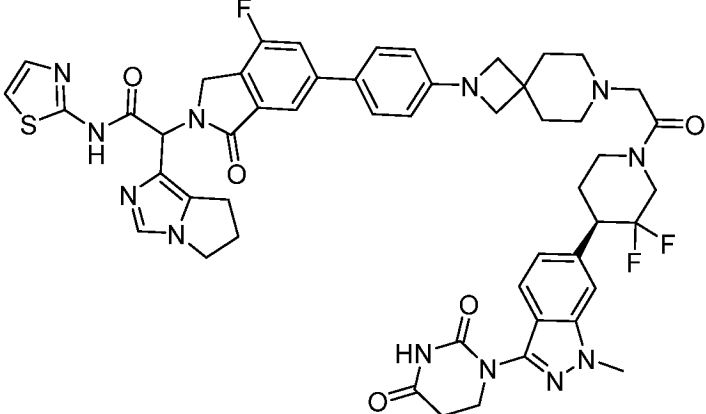
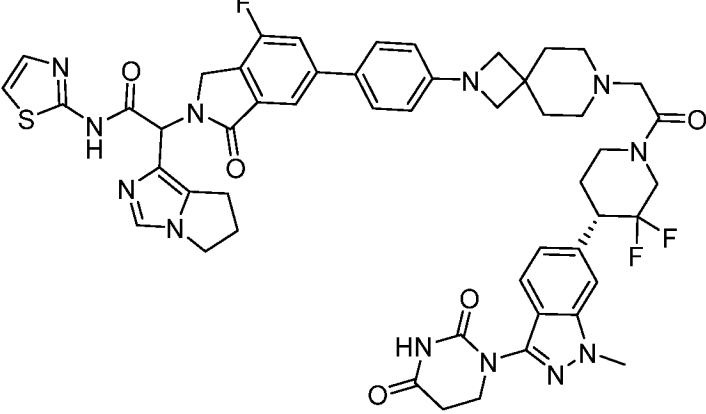
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
130	 <p>Isomer 2</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 2</p>	***		
131	 <p>2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

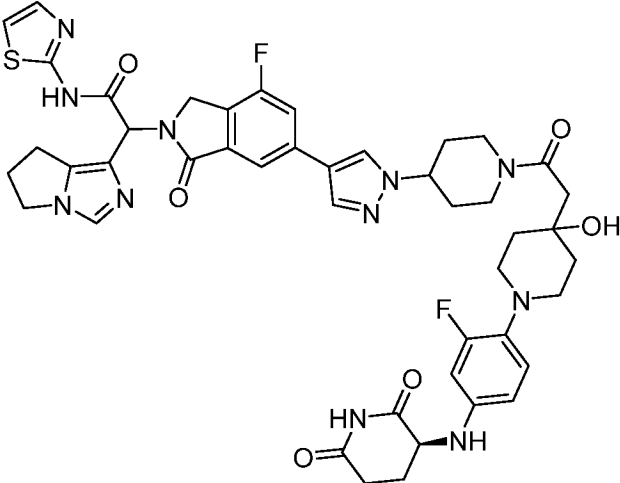
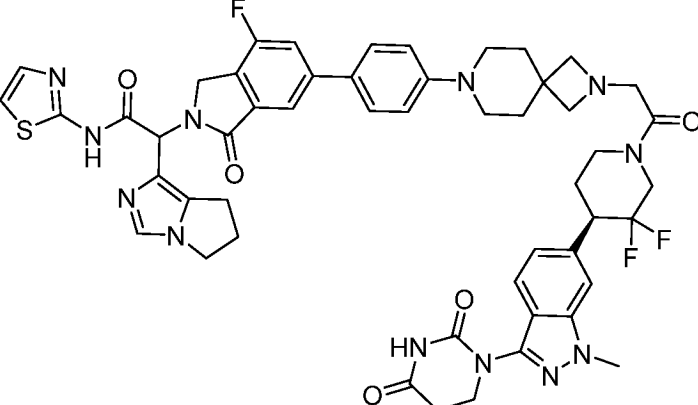
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
132	 <p data-bbox="292 902 1054 1115">2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
133	 <p data-bbox="276 1597 1066 1769">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

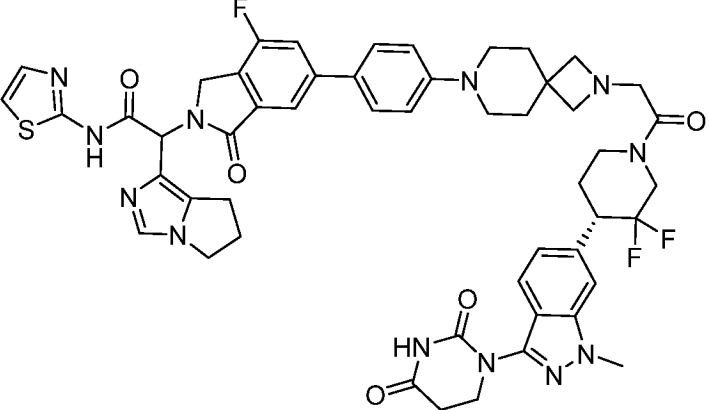
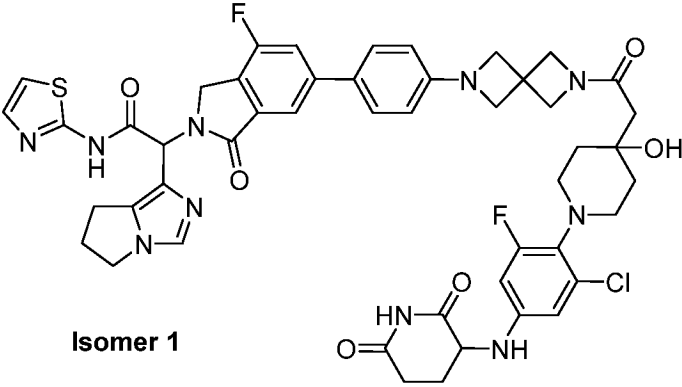
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
134	 <p data-bbox="443 806 550 840">Isomer 1</p> <p data-bbox="279 907 1061 1075">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		
135	 <p data-bbox="279 1478 1061 1646">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

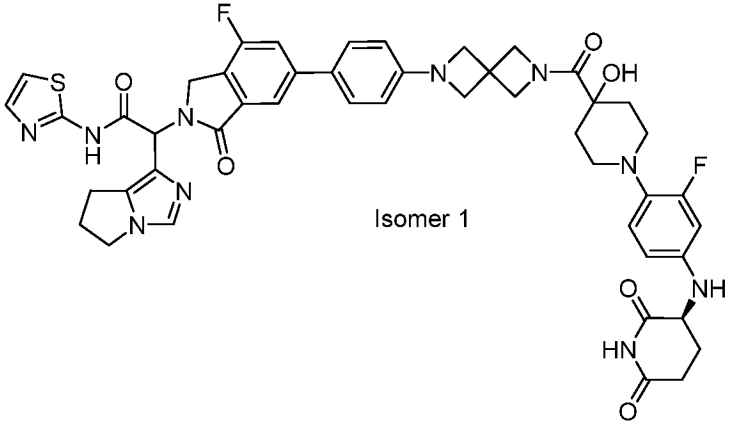
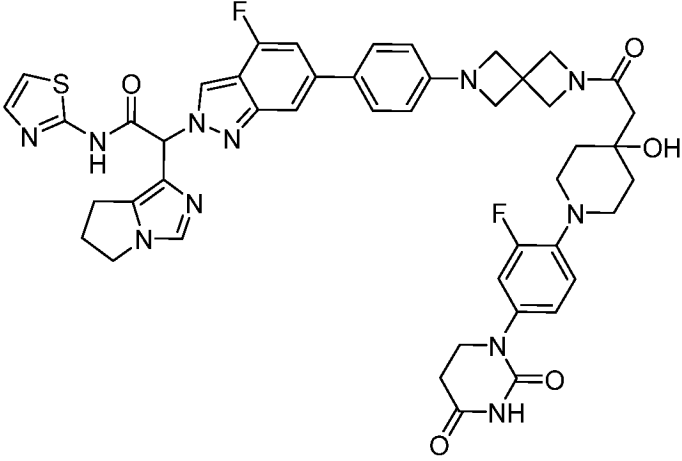
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
136	 <p>2-[4-хлор-6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
137	 <p>Isomer 1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	**		

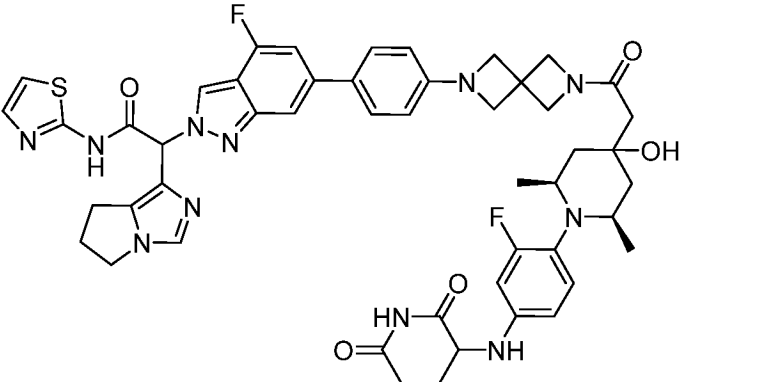
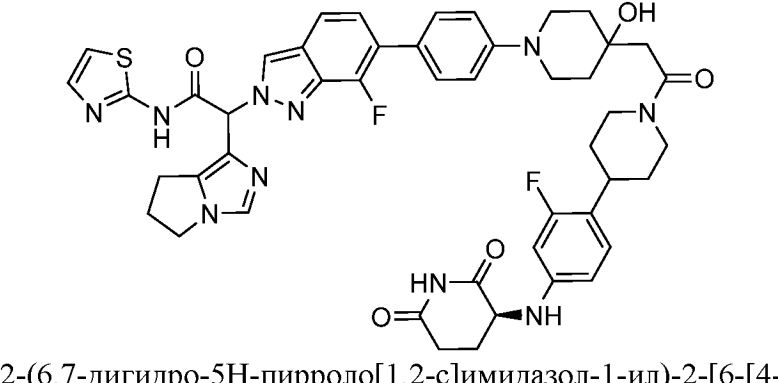
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
138	 <p>isomer 1</p> <p>2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		
139	 <p>Isomer 1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		

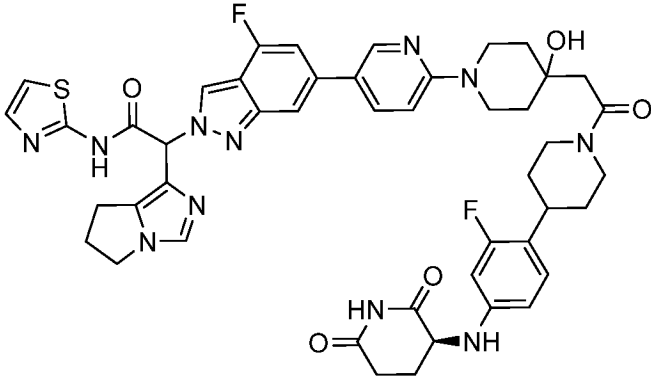
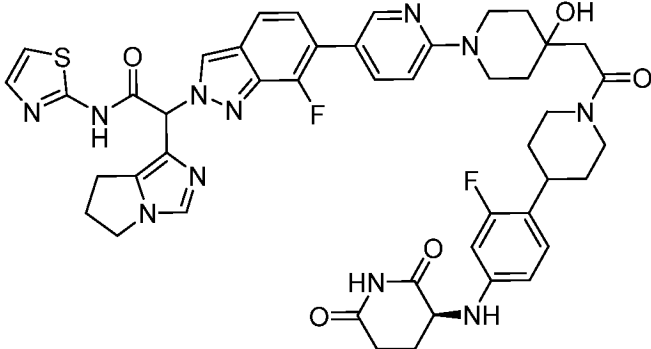
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
140	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
141	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	**		

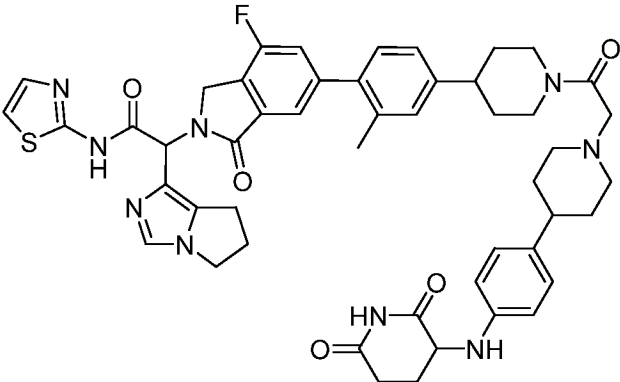
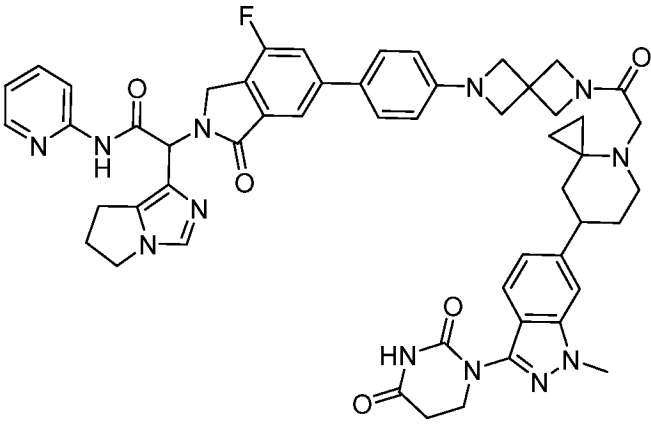
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
142	 <p data-bbox="279 996 1061 1164">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[1-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
143	 <p data-bbox="279 1601 1061 1769">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	**		

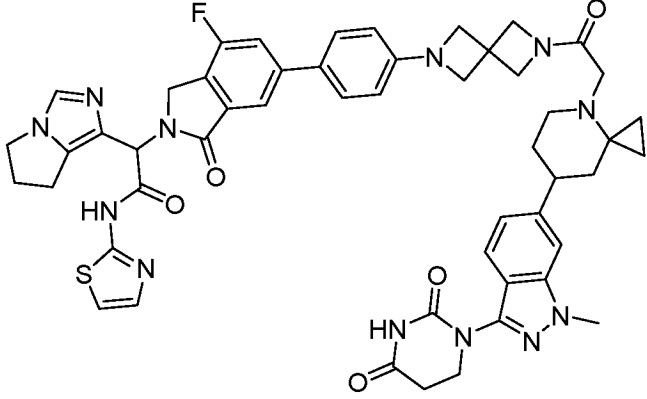
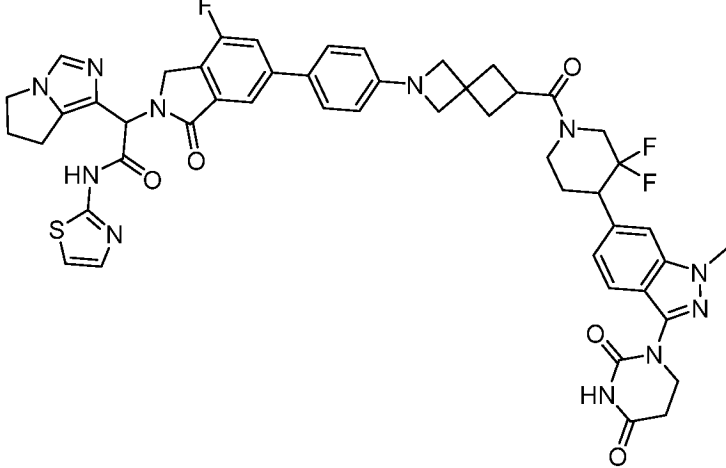
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
144	 <p>2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
145	 <p>Isomer 1</p> <p>2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	**		

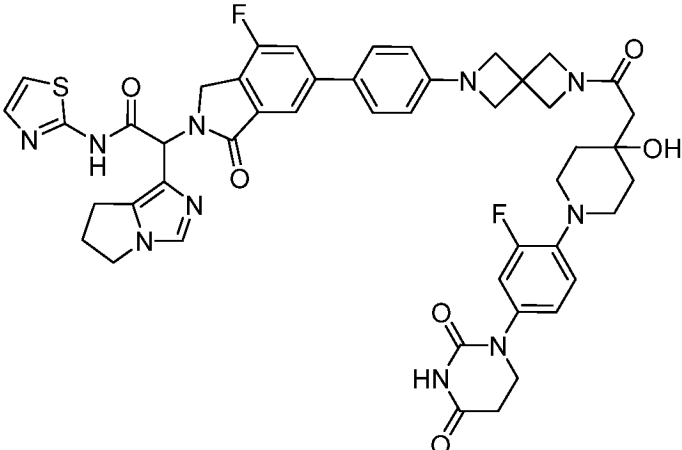
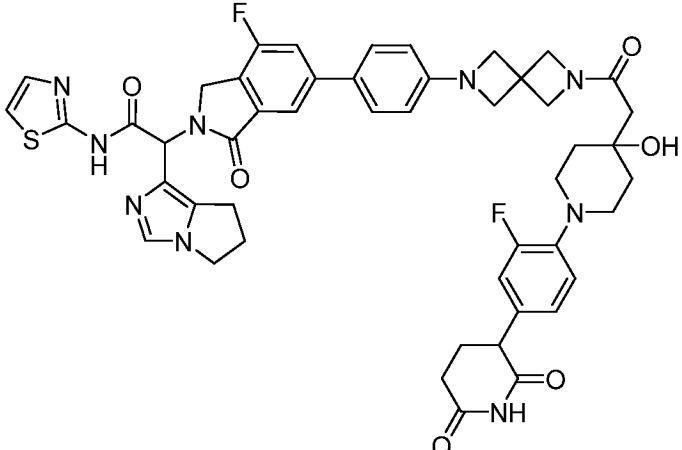
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
146	 <p style="text-align: center;">Isomer 1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-пиперидин-4-карбонил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		
147	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>			***

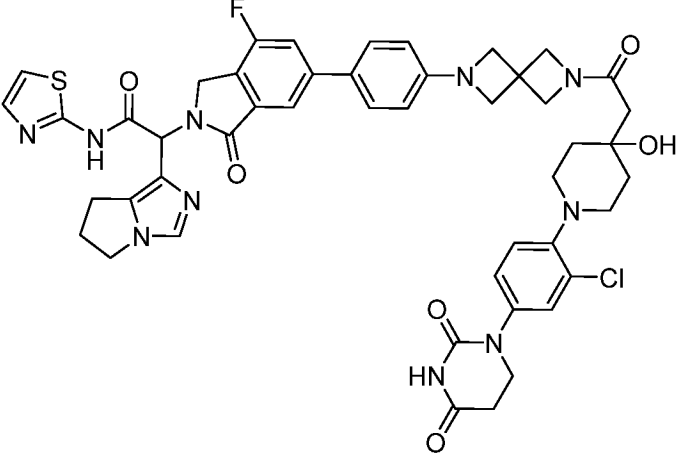
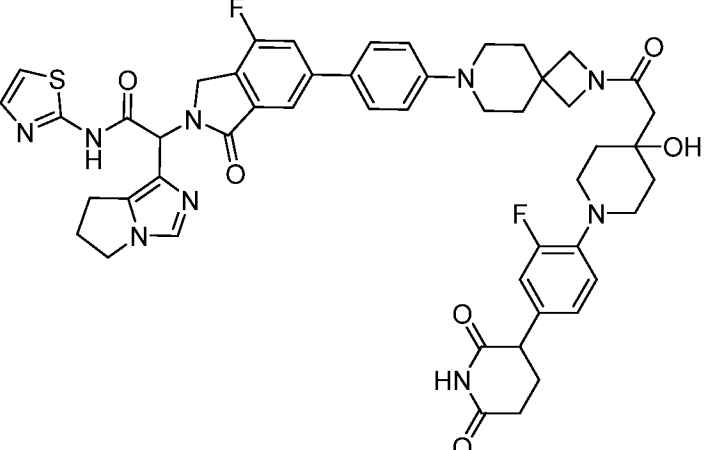
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
148	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>			***
149	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]фенил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>			***

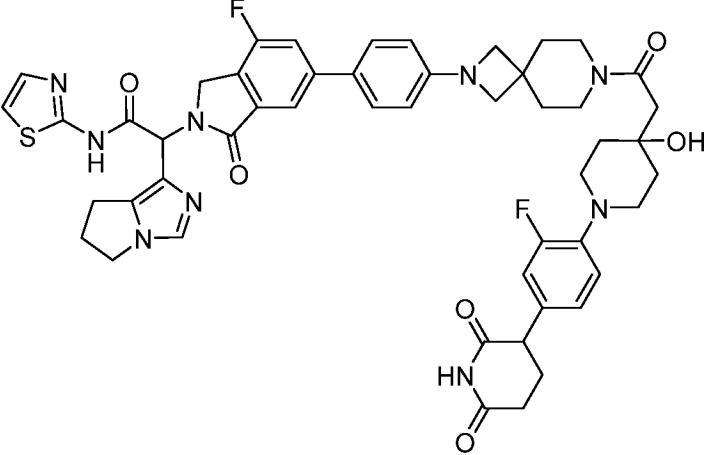
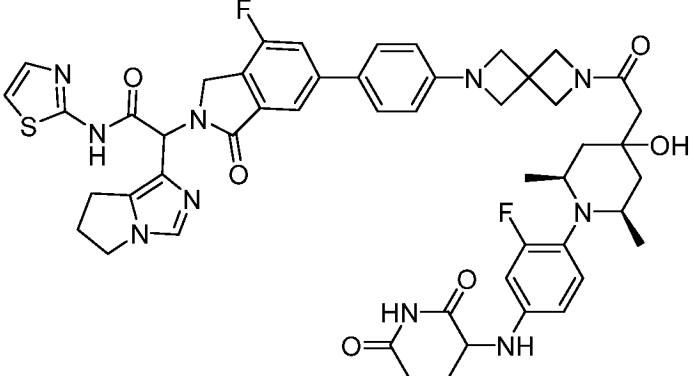
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
150	 <p data-bbox="279 884 1061 1064">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>			***
151	 <p data-bbox="279 1422 1061 1601">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>			***

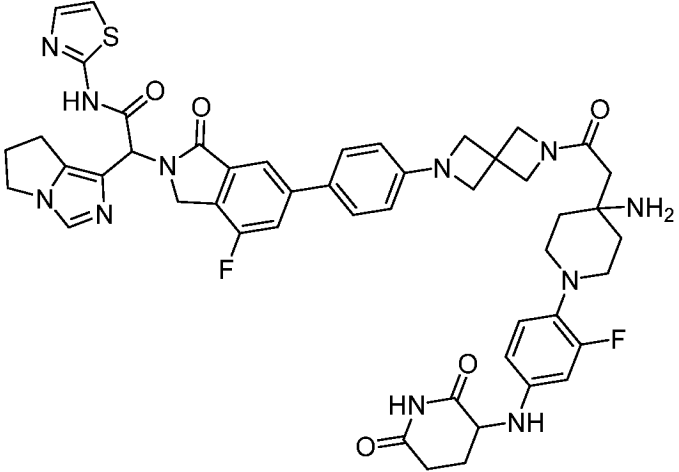
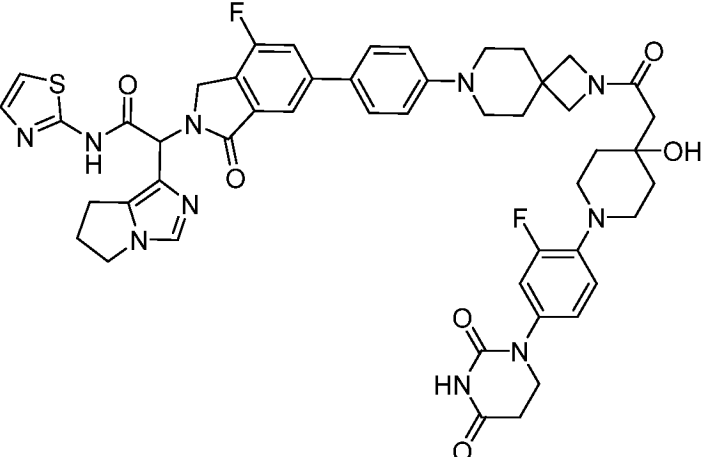
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
152	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	**		
153	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид</p>	**		

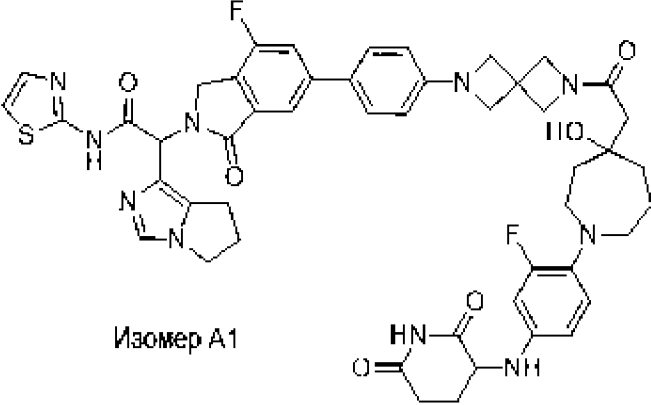
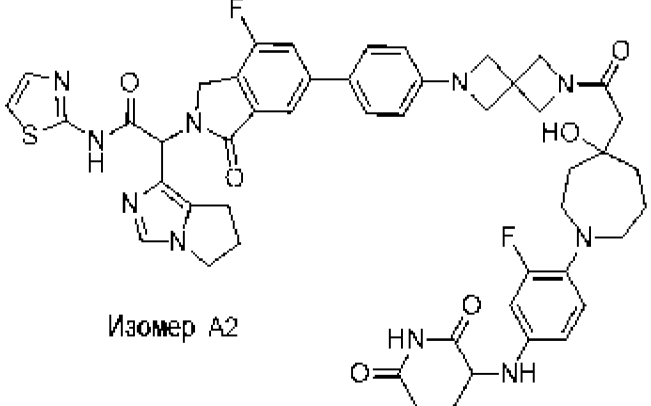
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
154	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		***
155	 <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

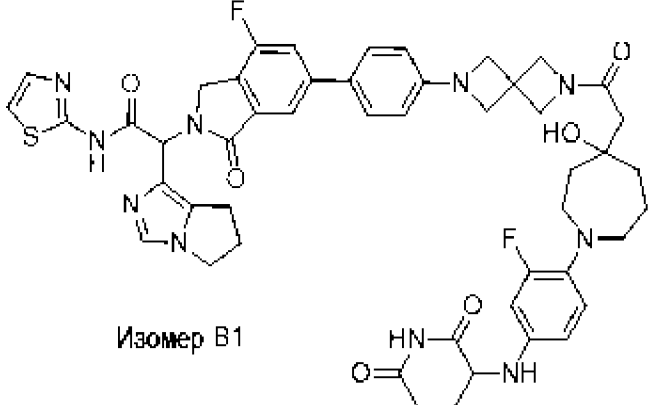
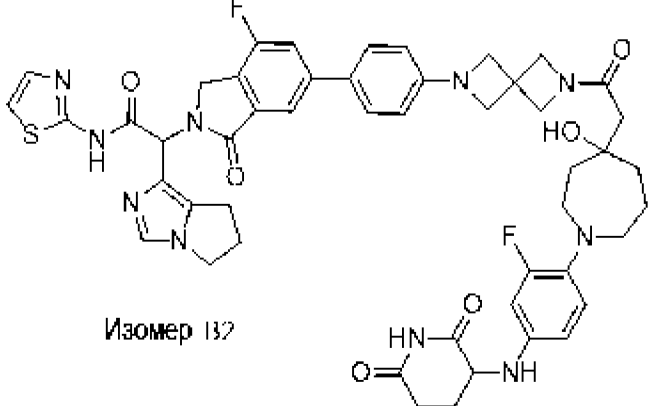
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
156	 <p data-bbox="276 965 1066 1137">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	**		
157	 <p data-bbox="276 1615 1066 1792">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	*		

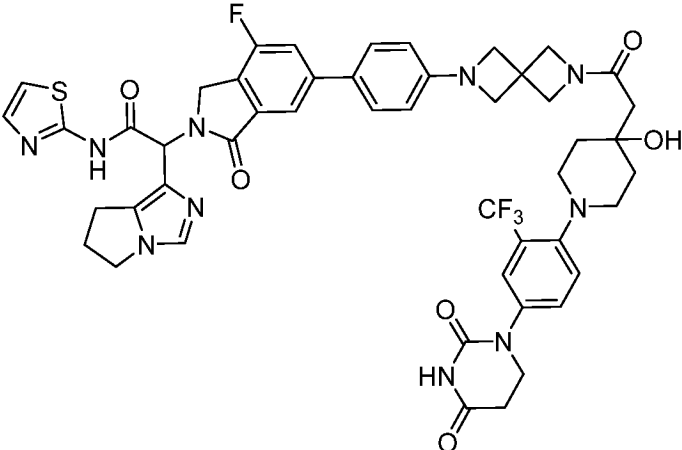
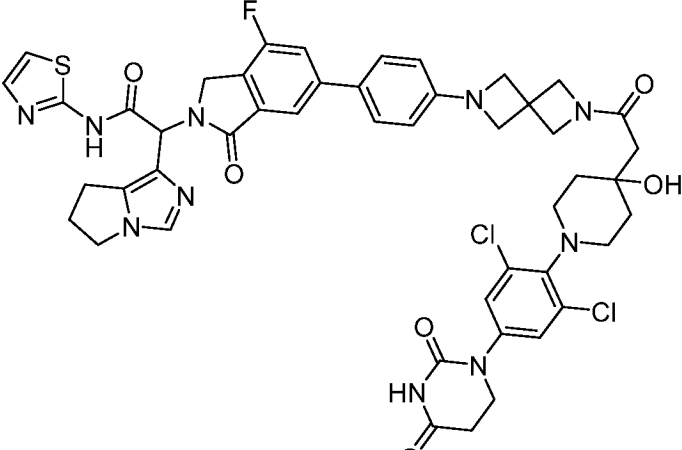
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
158	 <p data-bbox="279 974 1061 1176">2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
159	 <p data-bbox="279 1657 1061 1825">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	**		

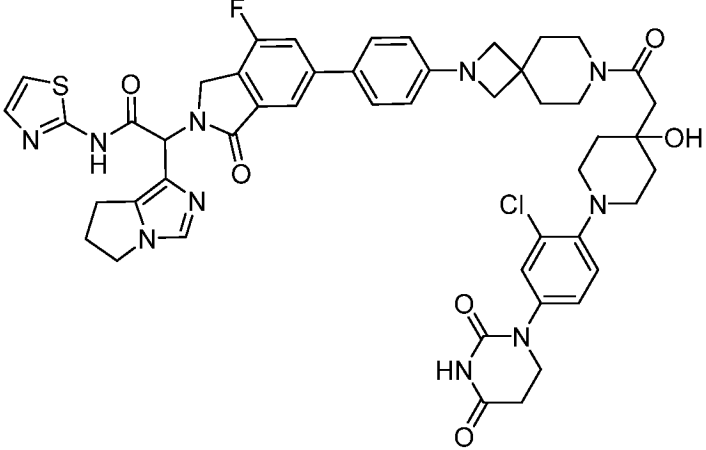
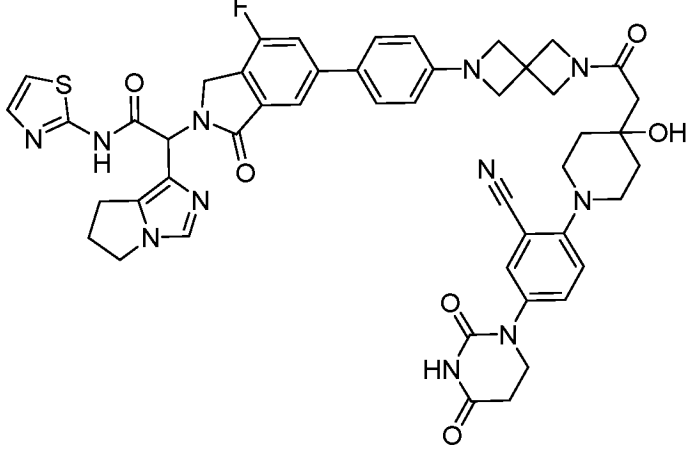
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
160	 <p data-bbox="276 969 1066 1149">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	**		
161	 <p data-bbox="276 1541 1066 1765">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

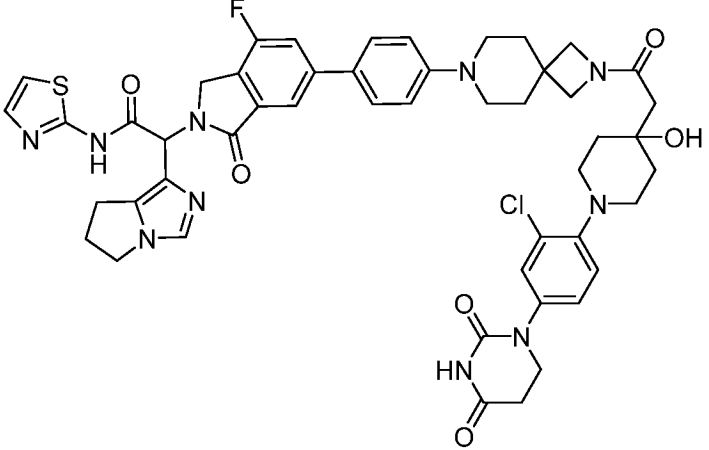
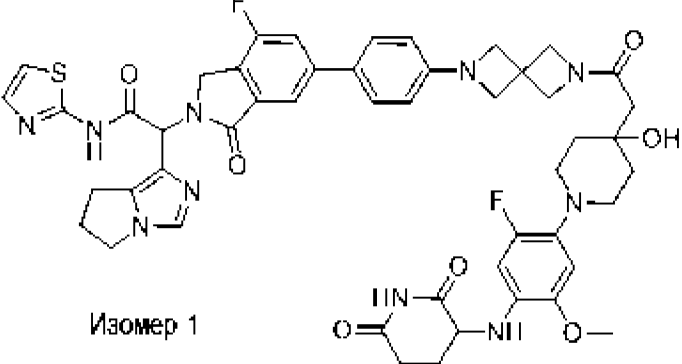
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
162	 <p data-bbox="284 981 1061 1153">2-[6-[4-[2-[2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
163	 <p data-bbox="276 1630 1069 1809">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

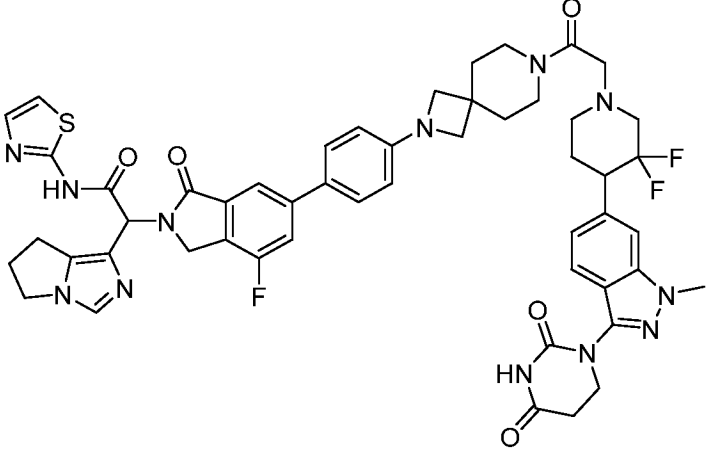
Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
164	 <p>Изомер А1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер А1</p>	**		
165	 <p>Изомер А2</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер А2</p>	***		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
166	 <p>Изомер В1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер В1</p>	**		
167	 <p>Изомер В2</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер В2</p>	**		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
168	 <p data-bbox="279 963 1061 1131">2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид</p>	**		
169	 <p data-bbox="279 1624 1061 1836">2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
170	 <p data-bbox="280 965 1062 1178">2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
171	 <p data-bbox="280 1648 1062 1861">2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	*		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
172	 <p>2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид</p>	***		
173	 <p>Изомер 1</p> <p>2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1</p>	***		

Пр.	Соединение	DC50 EGFR H1975 [нМ]	DC50 EGFR H3255 [нМ]	DC50 EGFR клона H1975 C797S [нМ]
174	 <p data-bbox="276 965 1066 1140">2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид</p>	***		

В приведенной выше таблице *** означает <50 нМ; ** означает 50-150 нМ; а * означает >150 нМ.

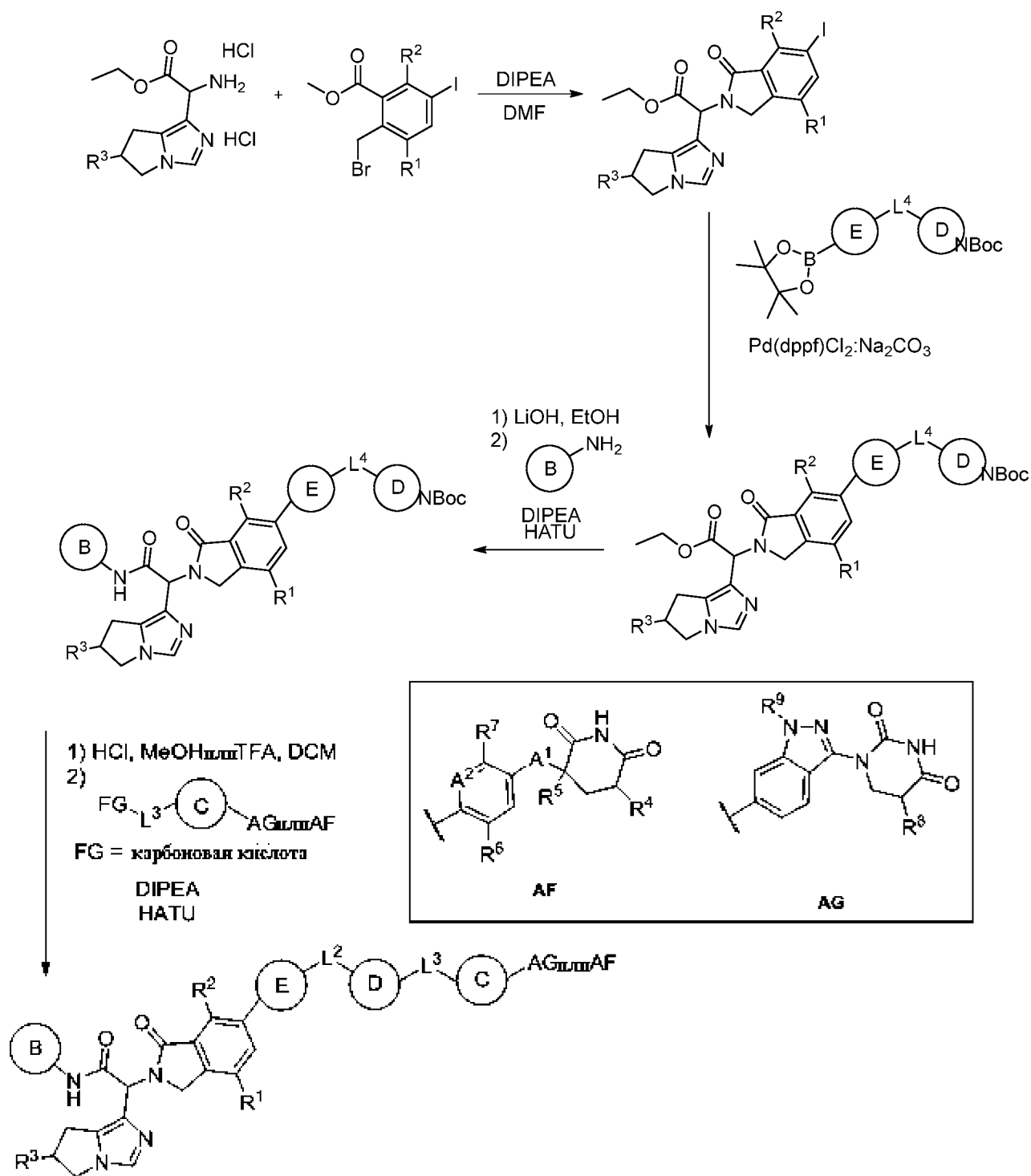
IX. Синтетические методы

Соединения формулы I, II, III или IV могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут существовать как рацематы, рацемические смеси, индивидуальные энантиомеры, диастереомерные смеси и индивидуальные диастереомеры. Дополнительные асимметричные центры могут присутствовать в зависимости природы разнообразных заместителей в составе молекулы. Каждый такой асимметричный центр независимо производит два оптических изомера, и предусмотрено, что все возможные оптические изомеры и диастереомеры в смесях в форме чистых или частично очищенных соединений находятся в пределах объема настоящего изобретения. Предусмотрено, что настоящее изобретение распространяется на все такие изомерные формы указанных соединений. Независимые синтезы указанных диастереомеров или их хроматографические разделения могут быть осуществлены, как известно в технике, посредством соответствующей модификации технологий, которые описаны в настоящем документе. Абсолютная стереохимия соединений может быть

определена посредством рентгеновского дифракционного исследования кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые производятся, если это необходимо, с применением реагента, содержащего асимметричный центр известной абсолютной конфигурации. Если это желательно, рацемические смеси соединений могут быть разделены таким образом, что выделяются индивидуальные энантиомеры. Разделение может быть осуществлено способами, хорошо известными в технике, такими как присоединение рацемической смеси соединений к энантиомерно чистому соединению с образованием диастереомерной смеси и последующее разделение индивидуальных диастереомеров с применением стандартных способов, таких как фракционная кристаллизация или хроматография.

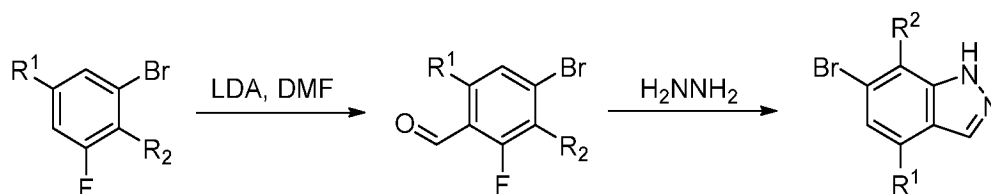
Согласно вариантам осуществления, в которых предусмотрены оптически чистые энантиомеры, термин «оптически чистый энантиомер» означает, что соединение содержит более 90% желательного изомера по массе, в частности, более 95% желательного изомера по массе или, более конкретно, более 99% желательного изомера по массе, причем указанное массовая процентная величина определена по отношению к полной массе одного или более изомеров соединения. Хирально чистые или хирально обогащенные соединения могут быть получены посредством хирально селективного синтеза или посредством разделения энантиомеров. Это разделение энантиомеров может быть осуществлено для конечного продукта или, в качестве альтернативы, для подходящего промежуточного продукта.

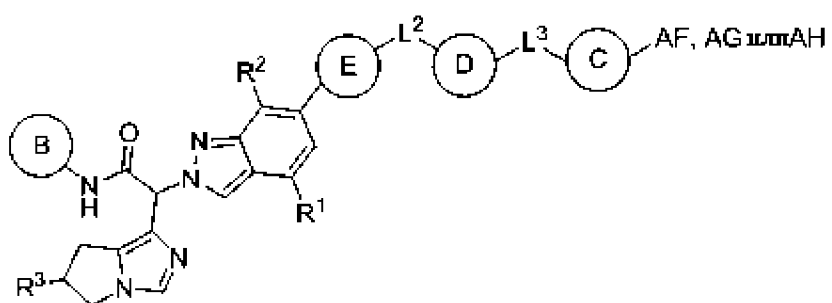
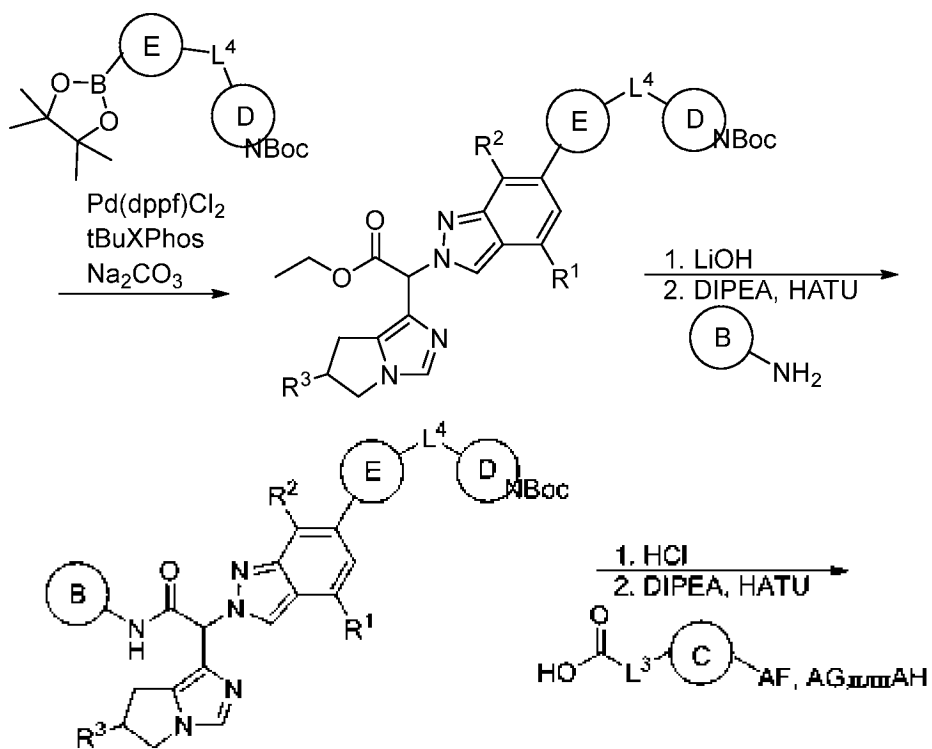
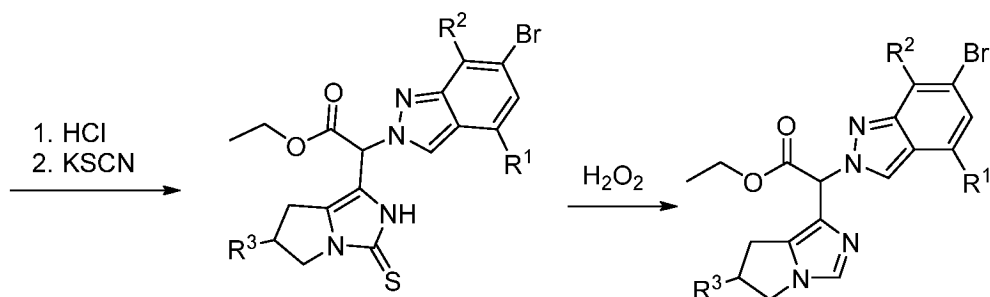
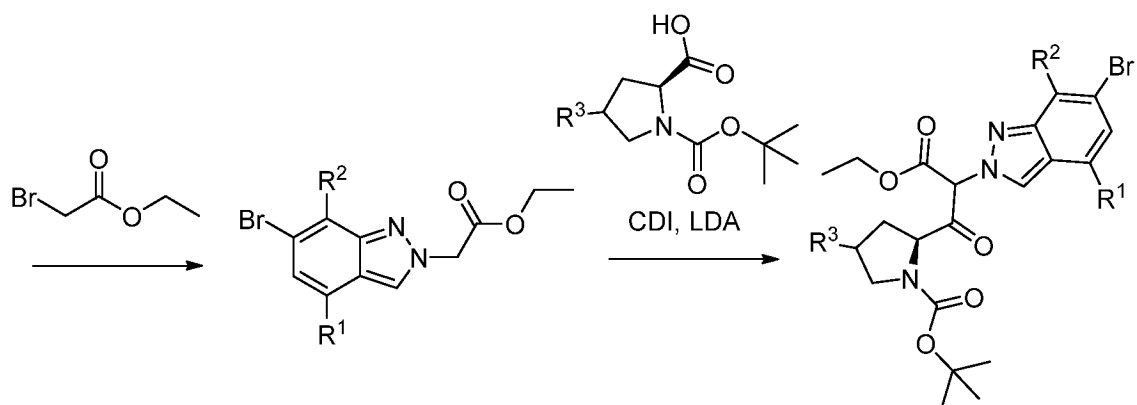
Далее получение соединений формулы I описано более подробно на приведенной ниже схеме.

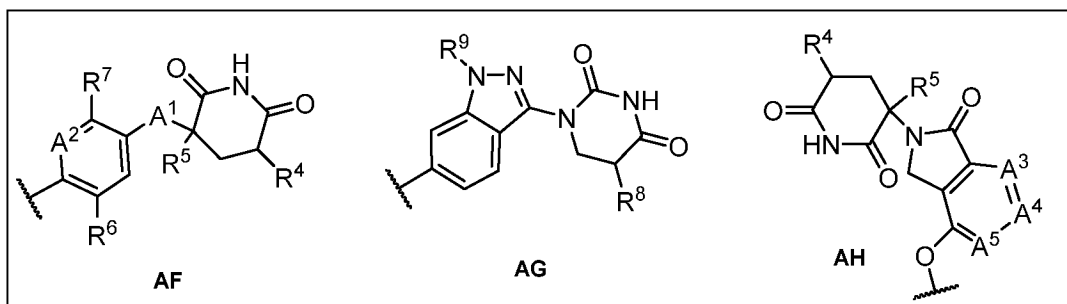


Вообще говоря, последовательность стадий, используемых для синтеза соединений формулы I, также может быть модифицирована в определенных случаях.

Далее получение соединений формулы II описано более подробно на приведенной ниже схеме.







Вообще говоря, последовательность стадий, используемых для синтеза соединений формулы II, также может быть модифицирована в определенных случаях. В определенных случаях последовательность стадий, представленных для формулы I или формулы II, может быть применена или модифицирована для синтеза соединений формулы III и Формула IV.

Выделение и очистка соединений

Выделение и очистка соединений и промежуточных продуктов, которые описаны в настоящем документе, могут быть осуществлены, если это желательно, с применением любой подходящие процедуры разделения или очистки, такой как, например, фильтрация, экстракция, кристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, толстослойная хроматография, препаративная жидкостная хроматография низкого или высокого давления или комбинация указанных процедур. Конкретные иллюстрации подходящих процедур разделения и выделения можно получить в отношении препаратов и примеров, которые представлены далее в настоящем документе. Однако и другие эквивалентные процедуры разделения или выделения, разумеется, также могут применяться. Рацемические смеси хиральных соединений формулы I, II, III или IV могут быть разделены с применением хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Рацемические смеси хиральных синтетических промежуточных продуктов также могут быть разделены с применением хиральной ВЭЖХ.

Соли соединений формулы I, II, III или IV

В тех случаях, когда соединения формулы I, II, III или IV представляют собой основания, они могут быть превращены в соответствующие соли присоединения кислоты. Это превращение осуществляется посредством обработки с применением по меньшей мере стехиометрического количества соответствующей кислоты, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. д., и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота,

миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т. д. Конкретная соль представляет собой фумарат. Как правило, свободное основание растворяют в инертном органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, этилацетат, хлороформ, этанол или метанол и т. д., и кислоту добавляют в аналогичном растворителе. Температуру поддерживают в диапазоне от 0°C до 50°C. Получаемая в результате соль осаждается самопроизвольно, или она может быть выделена из раствора с применением менее полярного растворителя.

Несмотря на то, что их получение не описано в примерах, соединения формулы I, II, III или IV, а также все промежуточные продукты могут быть получены с применением аналогичных способов или таких способов, которые представлены в настоящем документе. Исходные материалы имеются в продаже, известны в технике или могут быть получены способами, известными в технике, или аналогичными способами

Следует понимать, что для соединений общей формулы I, II, III или IV согласно настоящему изобретению могут быть получены производные с использованием функциональных групп, для которых получают производные, которые могут быть обратно превращены в исходные соединения в условиях организма.

X. Экспериментальные процедуры

Сокращения

ABPR	Автоматический регулятор обратного давления
AcCl	Ацетилхлорид
ACN	Ацетонитрил
AIBN	Азобисизобутиронитрил
AlCl ₃	Трихлорид алюминия
Ag ₂ CO ₃	Карбонат серебра
Вод.	Водный
AcOH	Уксусная кислота
BBr ₃	Трибромборан
B ₂ pin ₂	Бис(пинаколато)дибор
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BnBr	Бензилбромид
Boc ₂ O	Ди-трет-бутилдикарбонат
Br ₂	Газообразный бром
ClCOOEt	Этилхлорформиат
CAN	Двойной нитрат церия и аммония

CDI	Карбонилдимидазол
CuI	Йодид меди(I)
CCl ₄	Четыреххлористый углерод
CoCl ₂	Хлорид кобальта(II)
CO	Монооксид углерода
CO ₂	Диоксид углерода
COMU	Гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения
Cu	Медь
CH ₃ CN	Ацетонитрил
CHCl ₃	Хлороформ; трихлорметан
CH ₂ Cl ₂ ; DCM	Метиленхлорид; дихлорметан
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия
CsF	Фторид цезия
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	Дихлорэтан; этилен хлорид
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIEA; DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA; DMAc	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформаид
DMSO	Диметилсульфоксид
DPPP	1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Et ₃ SiH	Триэтилсилан
EtOAc; EA	Этилацетат
EtOH	Этанол
FeBr ₃	Бромид железа (III)
HATU	Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида
HCl	Хлористоводородная кислота
HCOONH ₄	Формиат аммония
H ₂	газообразный водород

H ₂ O	Вода
H ₂ O ₂	Пероксид водорода
HCOOH	Муравьиная кислота
H ₃ PO ₂	Фосфорноватистая кислота
H ₂ SO ₄	Серная кислота
HOBT	Гидроксibenзотриазол
InCl ₃	Хлорид индия(III)
IPA	Изопропиловый спирт
KHCO ₃	Бикарбонат калия
KOAc	Ацетат калия
KOH	Гидроксид калия
KOtBu	Трет-бутоксид калия
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
KHSO ₄	Бисульфат калия
KI	Йодид калия
KOCN	Цианат калия
KMnO ₄	Перманганат калия
K ₃ PO ₄	Трехзамещенный фосфат калия
KSCN	Тиоцианат калия
Lac	Молочная кислота
ЖХМС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LiAlH ₄	Алюмогидрид лития
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
LiOH	Гидроксид лития
LDA	Диизопропиламид лития
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeI	Метилйодид
MeOH	Метанол
MnO ₂	Диоксид марганца
MgCl ₂	Хлорид магния
MgSO ₄	Сульфат магния
MsCl	Метансульфонилхлорид
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир

NH_4OAc	Ацетат аммония
N_2	Газообразный азот
NaCN	Цианид натрия
NH_4Cl	Хлорид аммония
NH_4OH	Гидроксид аммония
NH_2OH	Гидроксиламин
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Триацетоксиборогидрид натрия
NaBH_4	Борогидрид натрия
NaClO_2	Хлорит натрия
Na_2SO_4	Сульфат натрия
NaSMe	Метантиолят натрия
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	Тиосульфат натрия
NaH	Гидрид натрия
NaOH	Гидроксид натрия
NaHCO_3	Бикарбонат натрия
Na_2CO_3	Карбонат натрия
NaNO_2	Нитрит натрия
NaOiPr	Изопропоксид натрия
NaH_2PO_4	Дигидрофосфат натрия
NaIO_4	Перйодат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NH_3	Аммиак
N_2H_2	Диазен
N_2H_4	Гидразин
NaNO_2	Нитрит натрия
NMP	N-метил-2-пирролидон
OsO_4	Тетраоксид осмия
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Ацетат палладия(II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	Дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd/C	Палладий на угле
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
PhMe	Толуол

PhNTF ₂	Бис(трифторметансульфонил)анилин
PPh ₃	Трифенилфосфин
P(pMeOPh) ₃	Трис(4-метоксифенил)фосфин
PCy ₃	Трициклогексилфосфин
Пет. эфир	Петролейный эфир
PMB	Пара-метоксибензил
POBr ₃	Фосфорилбромид; оксидбромид фосфора
POCl ₃	Фосфорилхлорид; оксихлорид фосфора
PivOH	Пивалевая кислота
PtBu ₃	Три-трет-бутилфосфин
PtO ₂	Оксид платины
PTSA	Пара-толуолсульфоновая кислота
Pу, ру	Пиридин
PуВОР	Гексафторфосфат (бензотриазол-1-илазолокси)трипирролидинофосфония
КДК	Круглодонная колба
ОФ	Обращенно-фазовый
об/мин	Оборотов в минуту
Комн. темп.; к. т.	Комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопрооксибифенил
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
SOCl ₂	Тионилхлорид
ТЗР	1-Пропанфосфоновый ангидрид
ТВАВ	Бромид тетрабутиламмония
TEA	Триэтиламин
tBuBrettPhos	2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил
tBuOH	Трет-бутиловый спирт
tBuONO	Трет-бутилнитрит
tBuXPhos	2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
tBuXPhos Pd G3	Предварительный катализатор третьего поколения на основе tBuXPhos палладия
ТВАИ	Йодид тетрабутиламмония
ТВТУ	Тетрафтороборат 2-(1H-бензотриазол-1-илазол)-1,1,3,3-

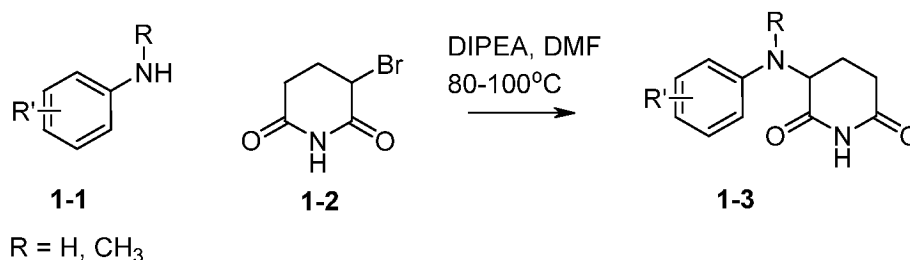
	тетраметиламиния
Tf ₂ O	Трифторметансульфоновый ангидрид
TFA	Трифторуксусная кислота
TFBen	Бензол-1,3,5-триилтриформат
TMSCN	Триметилсилилцианид
THF	Тетрагидрофуран
ТСХ	Гонкослойная хроматография
XantPhos, XPhos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
Zn	Цинк

Примеры синтеза

Следующие примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения. Их следует рассматривать не в качестве ограничения объема настоящего изобретения, но исключительно в качестве представительных примеров.

Промежуточные соединения

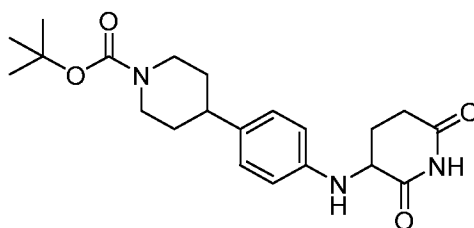
Схема 1:



Общая методика – А

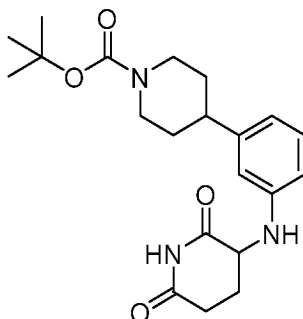
К смеси **1-1** (1 ммоль) и **1-2** (2 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (2 ммоль). Полученный раствор нагревали в герметично закрытой пробирке при 70-110 °С в течение 24 часов с получением **1-3**. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный этилацетатный экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, градиент: 0-3% метанол в дихлорметане) с получением **1-3**.

Промежуточное соединение трет-бутил-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



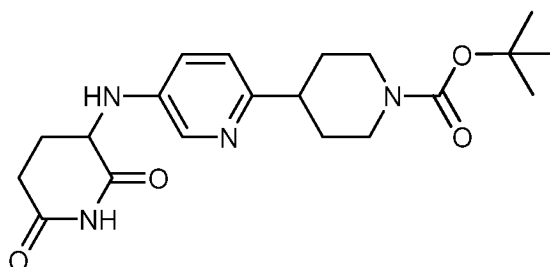
трет-бутил-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилат синтезировали из трет-Бутил-4-(4-аминофенил)-1-пиперидинкарбоксилата (CAS# 170011-57-1) в соответствии с общей методикой А (N,N-диизопропилэтиламин/Диоксан). **Выход - 45%**; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,16 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 7,88 Гц, 2H), 5,64 (d, J = 6,96 Гц, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 2,79-2,64 (m, 4H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 10H); ЖХ-МС: ЭР+ 386,3.

Промежуточное соединение 3-((3-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



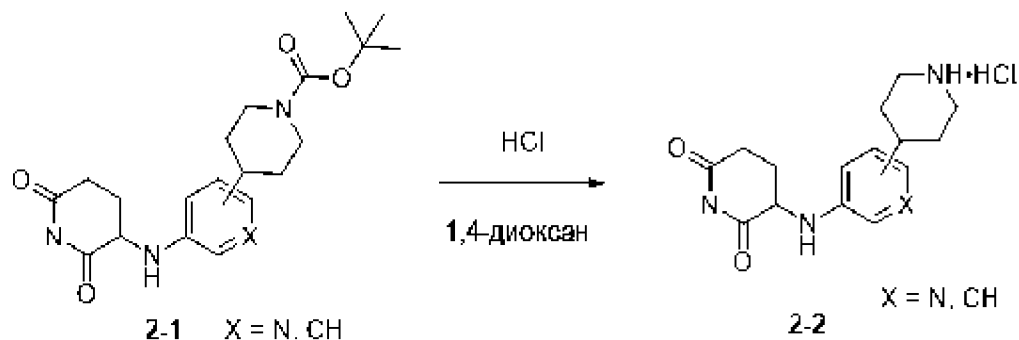
Трет-бутил-4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилат синтезировали из трет-Бутил-4-[3-аминофенил]-1-пиперидинкарбоксилат (CAS# 387827-19-2) в соответствии с общей методикой А. **Выход: 25%** ЖХМС (ИЭР+): 388,2 (M+H)

Промежуточное соединение 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



Трет-бутил-4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат синтезировали из трет-бутил-4-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (CAS# 885693-48-1) в соответствии с общей методикой: Выход: 14%, ЖХМС (ИЭР+): 389,2 (M+H).

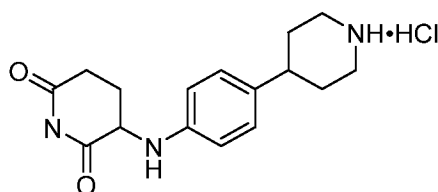
Схема 2:



Общая методика В:

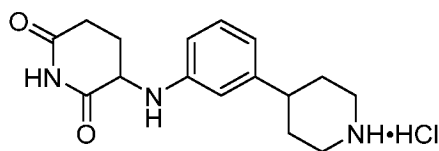
К **2-1**, растворенному в метаноле, (0,1 М) при комнатной температуре добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 5 эквив.) и реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 2 часов. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления с получением **2-2**.

Промежуточное соединение 3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



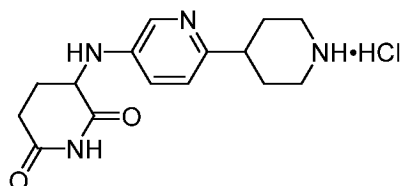
3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид синтезировали из трет-бутил-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой (Общая методика - В). **Выход - 88%**; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,84 (brs, 1H), 8,77 (brs, 1H), 6,95 (d, J = 8,44 Гц, 2H), 6,66 (d, J = 8,48 Гц, 2H), 4,29 (dd, J = 11,4, 4,72 Гц, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,71-2,53 (m, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 5H); ЖХ-МС: ЭР+ 288,2.

Промежуточное соединение 3-((3-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



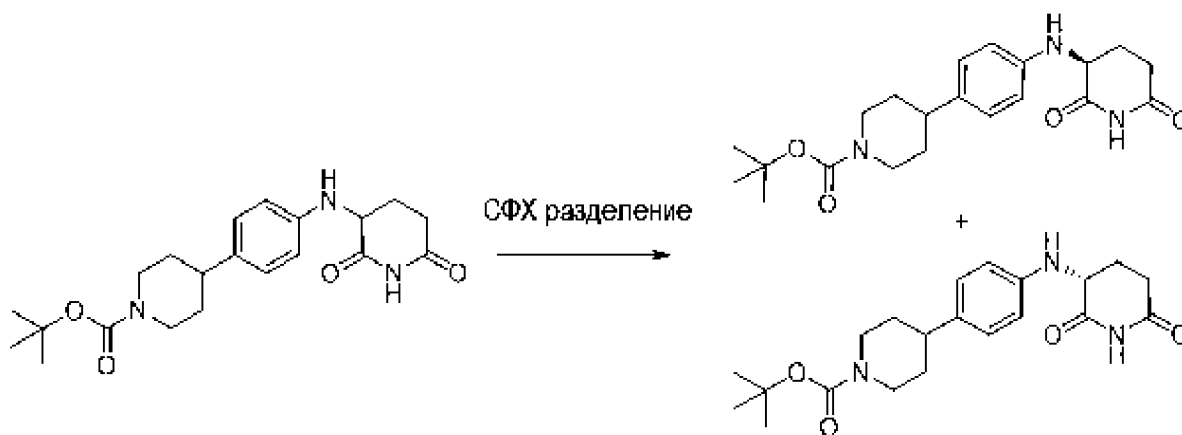
3-((3-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид синтезировали из трет-бутил-4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой В. Выход: 76% ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,00 (br.s, 1H), 8,85 (br. S, 1H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,57-6,55 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,32 (dd, $J = 11,2$ Гц, 4,6 Гц, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,61-2,53 (M, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 5H). ЖХМС (ИЭР+): 288,2 (M+H).

Промежуточное соединение 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид синтезировали из трет-бутил-4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой В. Выход: 83%, ЖХМС (ИЭР+): 289,0 (M+H).

Синтез промежуточного соединения трет-бутил-4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил-4-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат путем разделения методом хиральной СФХ



Разделение трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 10,32 ммоль) методом хиральной СФХ позволяло получить два набора фракций.

Следующую методику препаративной СФХ использовали для разделения энантиомеров:

Колонка: Chiralpak ID (250x21 мм) 5 мкм

Поток: 35 г/мин

Подвижная фаза: 45 % CO₂ + 55 % Изопропиловый спирт

АВРР: 100 бар

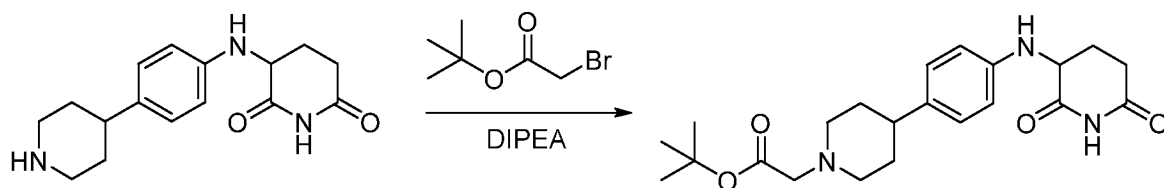
Температура: 35 °С

Ранее элюированные фракции лиофилизировали с получением трет-бутил-4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,44 г, 3,70 ммоль, 35,88% выход, 99,66% энантиомерный избыток, Вр. удерж. хиральной СФХ = 4,31 мин). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 10,77 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,2 Гц, 2H), 5,68-5,66 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 2,78-2,54 (m, 5H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,40-1,36 (m 11H).

Позднее элюированные фракции лиофилизировали с получением трет-бутил-4-[4-[[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,56 г, 3,95 ммоль, 38,24% выход, 98,06% энантиомерный избыток, Вр. удерж. хиральной СФХ = 5,96 мин). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 10,77 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,68-5,66 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 2,78-2,58 (m, 5H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,40-1,35 (m 11H).

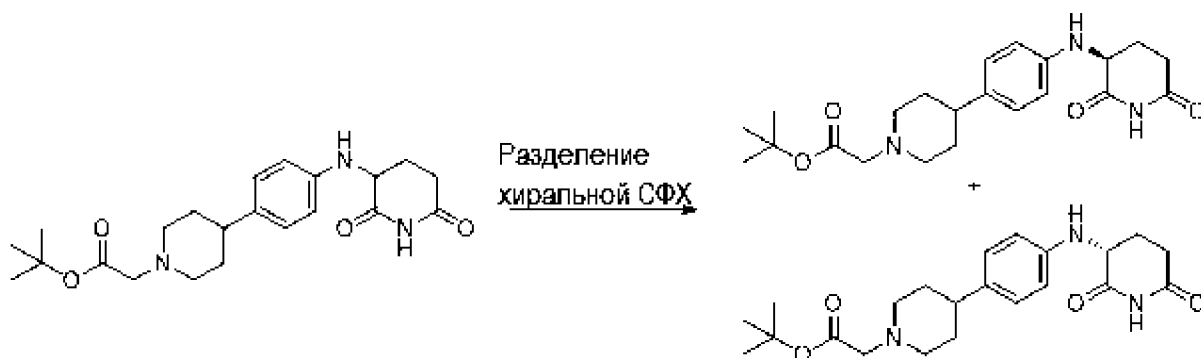
Синтез трифторацетата 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты и трифторацетата 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты

Трет-бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат



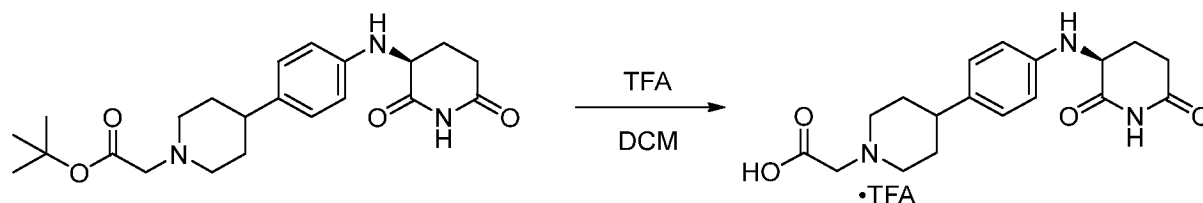
К перемешиваемому раствору 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона (2,0 г, 6,96 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли триэтиламин (3,52 г, 34,80 ммоль, 4,85 мл) с последующим добавлением трет-бутил-2-бромацетата (1,49 г, 7,66 ммоль, 1,12 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Воду (75 мл) добавляли и продукт экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием 30% этилацетат-петролейный эфир в качестве элюента с получением трет-бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата (1,40 г, 3,36 ммоль, 48,33% выход) в виде зеленого твердого вещества.

Условия разделения методом СФХ для получения Трет-бутил-(S)-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата и трет-бутил-(R)-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата



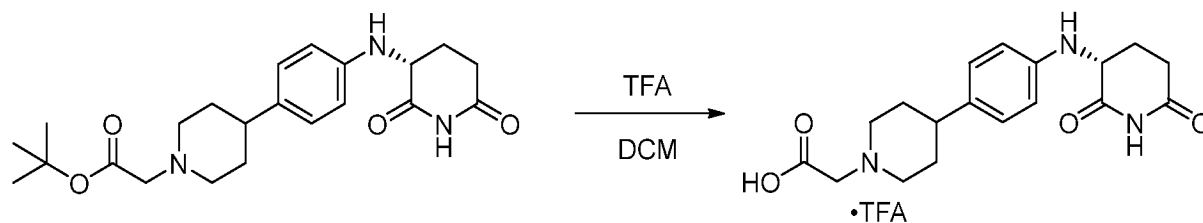
Рацемическое промежуточное соединение трет-бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (1,40 г, 3,36 ммоль) разделяли с использованием методики хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OD-H (250 мм x 30 мм; 5 микрон) при элюции 40% изопропиловый спирт/CO₂ (Скорость потока: 3 мл/мин; Давление на выходе: 100 бар). Элюированный первым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-(S)-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата (500 мг, 36 % выход, вр. удерж. = 3,36 мин, 96,22% чистота, >99% энантиомерный избыток). Элюированный вторым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением 500 мг трет-бутил-(R)-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата (500 мг, 36 % выход, вр. удерж. = 4,84 мин, чистота 96,22% , 99,04% энантиомерный избыток). ЖХМС Элюированный первым (m/z: 402,4 [M+H]), ЖХМС Элюированный вторым (m/z: 402,2 [M+H]).

трифторацетат 2-[4-[4-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусная кислота



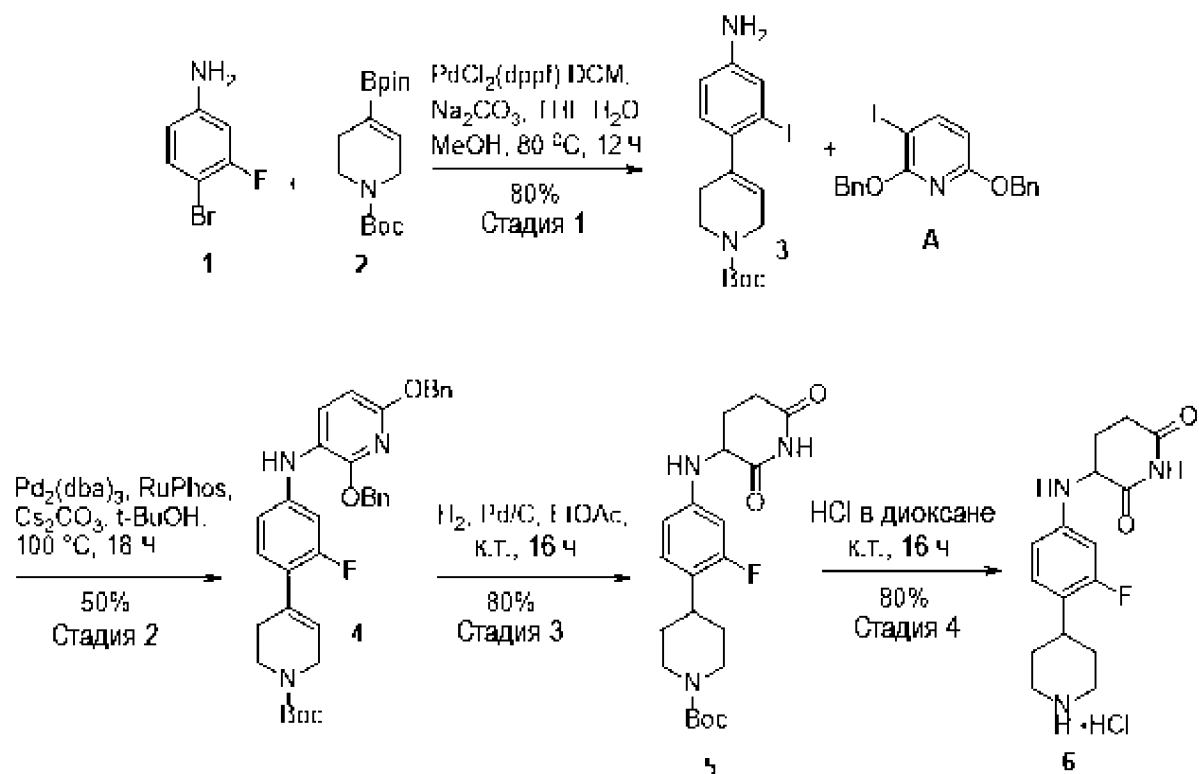
трет-бутил-2-[4-[4-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (500 мг, 1,25 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и трифторуксусную кислоту (12,26 г, 107,51 ммоль, 8 мл) добавляли капельно при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали. Вещество растирали со смесью метанол:МТБЕ(1:4), твердое вещество собирали и летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления с получением трифторацетата 2-[4-[4-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (600 мг, 1,24 ммоль, 99,6% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 346,1 (M+H)

трифторацетат 2-[4-[4-[[*(3R)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусная кислота

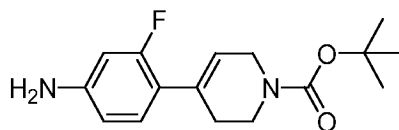


трет-бутил-2-[4-[4-[[*(3R)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (500,00 мг, 1,25 ммоль) обрабатывали в соответствии с методикой получения трифторацетата 2-[4-[4-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты с получением трифторацетата 2-[4-[4-[[*(3R)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (600 мг, 1,24 ммоль, 99,63% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 346,1 (M+H)

Синтез промежуточного соединения 3-(3-Фтор-4-пиперидин-4-илфениламино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид

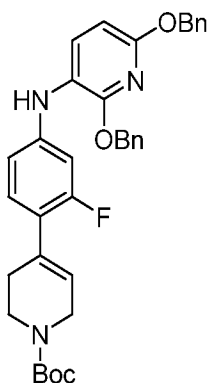


Стадия 1: Получение трет-бутилового эфира 4-(4-Амино-2-фторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты



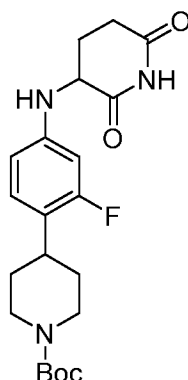
Карбонат натрия (6,14 г, 57,89 ммоль, 2,43 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 4-бром-3-фторанилина (5,00 г, 26,3 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (8,95 г, 29,0 ммоль) в воде (12 мл), THF (60 мл) и метаноле (24 мл) и колбу тщательно продували аргоном. PdCl₂(dppf).дихлорметан (430 мг, 526 мкмоль) добавляли и реакционную смесь дегазировали азотом и затем нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (15% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-(4-амино-2-фторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (6,1 г, 20,9 ммоль, 79% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР+ 293 (M+Hs)

Стадия 2: Получение трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Бис-бензилоксипиридин-3-иламино)-2-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты:



Карбонат цезия (19,73 г, 60,54 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-амино-2-фторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,9 г, 20,2 ммоль) и 2,6-дибензилокси-3-йодпиридина (9,26 г, 22,2 ммоль) в *t*-BuOH (60 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном и Pd₂(dba)₃ (924 мг, 1,01 ммоль), Ruphos (942 мг, 2,02 ммоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (15% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-дибензилокси-3-пиридил)амино]-2-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,9 г, 10,1 ммоль, 50% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: ЭР+ 582 (M+H⁺)

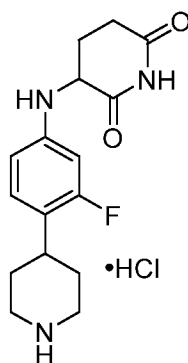
Стадия 3: Получение трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты:



10% Pd-C (50% влажность, 4,6 г) добавляли к перемешиваемому дегазированному азотом раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-дибензилокси-3-пиридил)амино]-2-фторфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,6 г, 7,91 ммоль) в этилацетате (40 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды при создаваемом с

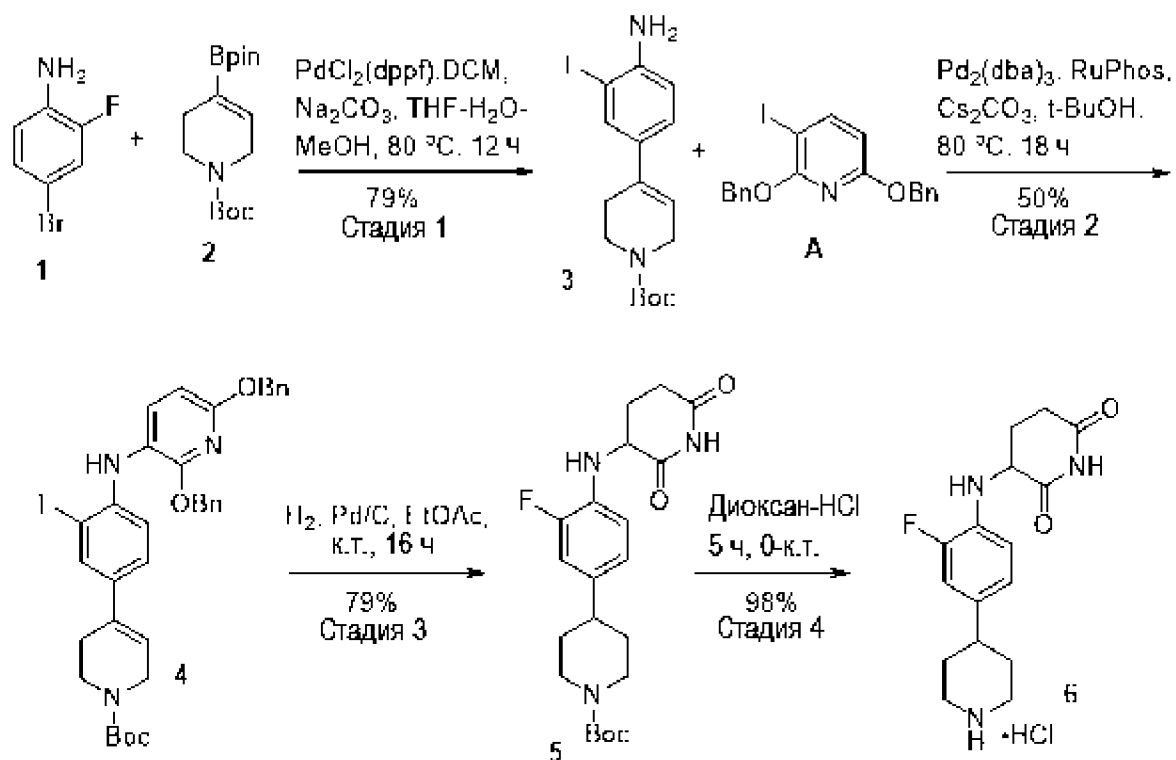
помощью баллона давления водорода в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат упаривали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной хроматографии (40% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 6,41 ммоль, 81% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС: ЭР+ 406 (M+H⁺).

Стадия 4: Получение 3-(3-Фтор-4-пиперидин-4-илфениламино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорида

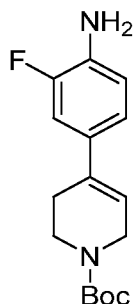


Диоксан-HCl (4M, 30 мл, 130 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилату (1,3 г, 3,21 ммоль) при 10 °С. Полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали с эфиром и лиофилизировали с получением 3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона (840 мг, 2,73 ммоль, 85,25% выход) в виде зеленого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 306 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 10,79 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,50-6,45 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 3H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 5H).

Синтез промежуточного соединения 3-(2-Фтор-4-пиперидин-4-илфениламино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид

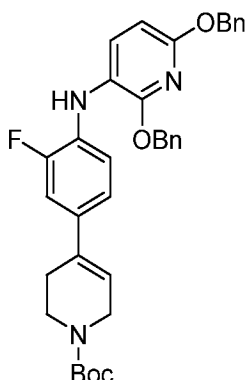


Стадия 1: Получение трет-бутилового эфира 4-(4-Амино-3-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты:



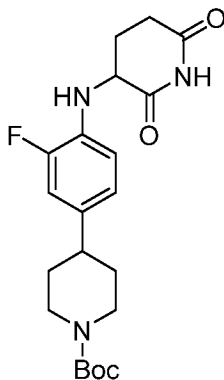
Карбонат натрия (6,14 г, 57,89 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-бром-2-фторанилина (5,00 г, 26,3 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (8,95 г, 29,0 ммоль) в воде (12 мл), THF (60 мл) и метаноле (24 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном и PdCl₂(dppf).дихлорметан (430 мг, 526 мкмоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (15% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-(4-амино-3-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (6,1 г, 20,9 ммоль, 79% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 293 (M+H⁺).

Стадия 2: Получение трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Бис-бензилоксипиридин-3-иламино)-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты:



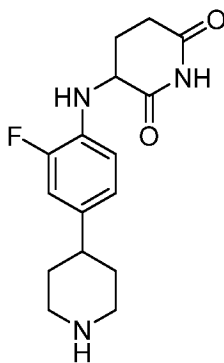
Карбонат цезия (19,73 г, 60,54 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-амино-3-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,9 г, 20,2 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-йодпиридина (9,26 г, 22,2 ммоль) в *t*-BuOH (60 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном и Pd₂(dba)₃ (924 мг, 1,01 ммоль) и RuPhos (942 мг, 2,02 ммоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (10% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,9 г, 10,1 ммоль, 50% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 582 (M+H⁺).

Стадия 3: Получение трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Диоксопиперидин-3-иламино)-3-фторфенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты:



10% Pd-C (50% влажность, 4,6 г) добавляли к перемешиваемому дегазированному раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-3-фторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,6 г, 7,91 ммоль) в этилацетате (40 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды при создаваемом с помощью баллона давлении водорода в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат выпаривали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной хроматографии (40% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 6,41 ммоль, 81% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 406 (M+H⁺).

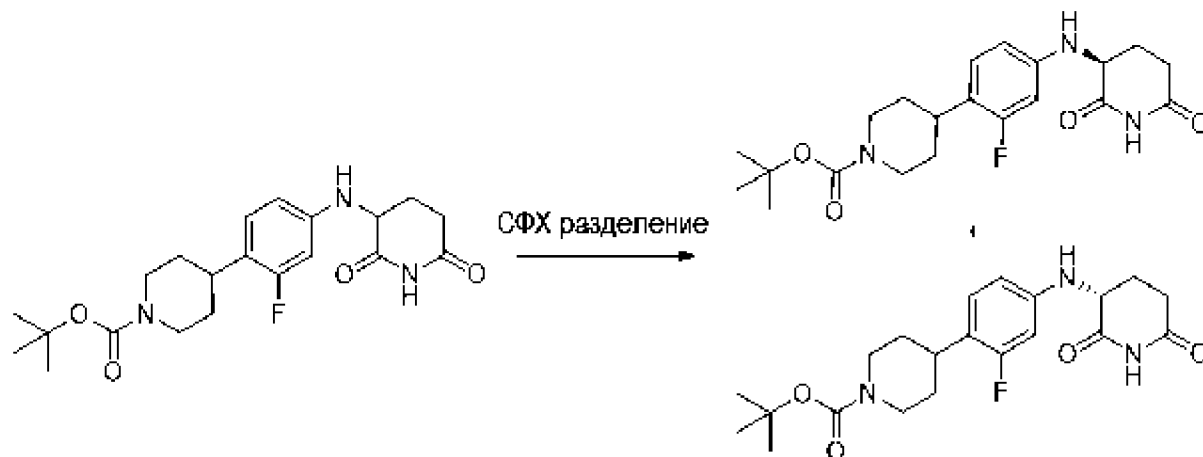
Стадия 4: Получение 3-(2-Фтор-4-пиперидин-4-илфениламино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорида



Диоксан HCl (4M, 10 мл, 40 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилату (1,3 г, 3,21 ммоль) при 10 °С. Полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали с эфиром и лиофилизировали с получением 3-[2-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (840 мг, 2,73 ммоль, 85% выход) в виде зеленого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 306 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,69-8,68 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,05-1,73 (m, 6H).

Синтез (S)-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидингидрохлорида и (R)-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидингидрохлорида

Стадия 1: Хиральное разделение с получением трет-бутил-4-(4-(((3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(4-(((3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата



Разделение рацемического трет-бутил-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (5,96 г) методом хиральной СФХ проводили в соответствии со следующей методикой.

Колонка: ChiralCel OJ-H (250x21 мм), 5 мкм силикагель

Поток: 70 мл/мин

Подвижная фаза: 65 % CO₂ + 35 % Изопропиловый спирт

АВРР: 100 бар

Температура: 35 °С

Разделение методом СФХ позволяло получить два набора фракций. Ранее элюированные фракции лиофилизировали с получением трет-бутил-4-(4-(((3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,51 г, 42% выход, >99% энантиомерный избыток, Время удерживания при хиральной СФХ = 0,91 мин).

Позднее элюированные фракции лиофилизировали с получением трет-бутил-4-(4-(((3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,69 г, 45% выход, 99,6% энантиомерный избыток, Время удерживания при хиральной СФХ = 1,26 мин).

Время удерживания и энантиомерный избыток двух разделенных изомеров определяли методом аналитической хиральной СФХ с использованием следующих условий:

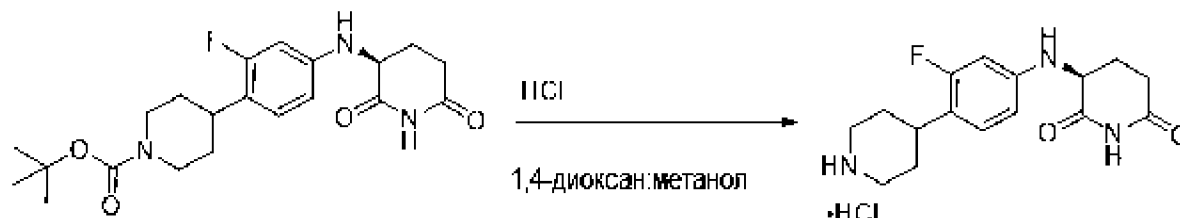
Колонка: ChiralCel OJ-H (100 x 4,6 мм)

Скорость потока: 4 мл/мин

Давление: 100 бар

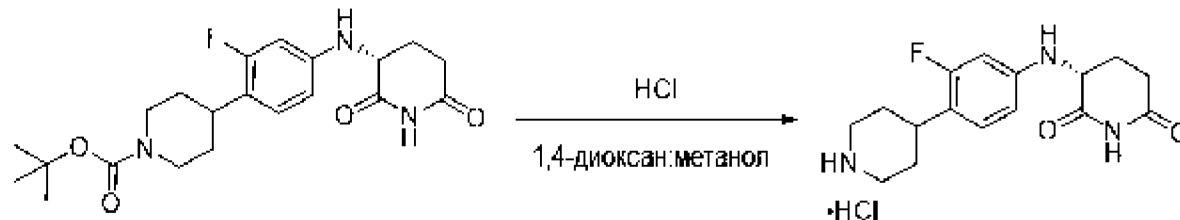
Температура: 40 °С

Стадия 2: Синтез (S)-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидингидрохлорид



(S)-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидингидрохлорид получали в количественном выходе из трет-бутил-4-(4-(((3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой В. ЖХМС (ИЭР+): 306,3 [M+H⁺]

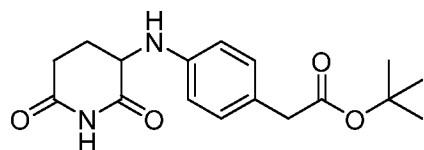
Стадия 3: Синтез (R)-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидингидрохлорида



(R)-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидингидрохлорид получали в количественном выходе из трет-бутил-4-(4-(((3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой В. ЖХМС (ИЭР+): 306,3 (M+H⁺)

Промежуточное соединение: 2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]уксусная кислота

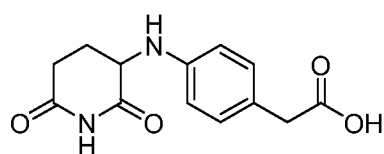
Стадия 1: Получение трет-бутил-2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетата



3-Бромпиперидин-2,6-дион (13,9 г, 72,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-аминофенил)ацетата (10,0 г, 48,3 ммоль) в DMF (80 мл) в герметично

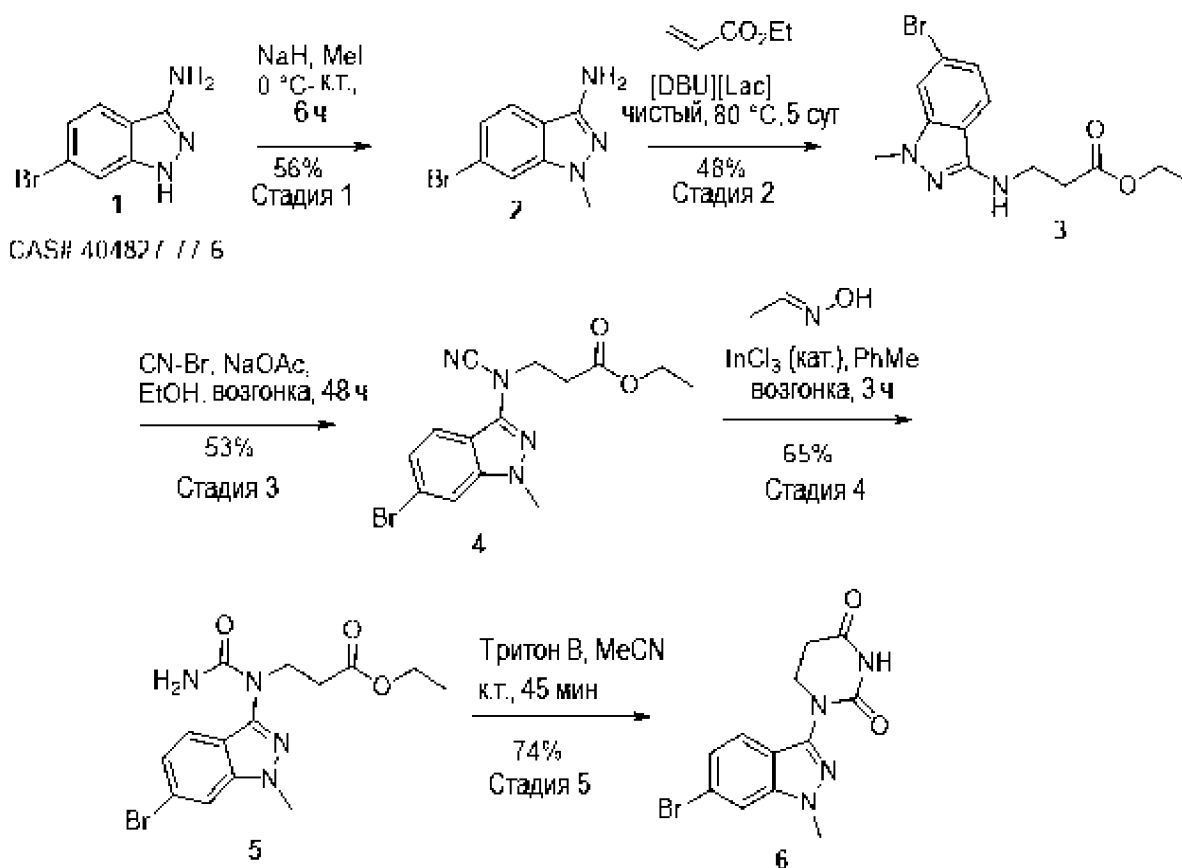
закрытой пробирке с последующим добавлением бикарбоната натрия (12,2 г, 145 ммоль). Полученную смесь нагревали при 70 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (35% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетата (7,5 г, 23,6 ммоль, 49% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 319 (M+H⁺)

Стадия 2: Получение 2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]уксусной кислоты

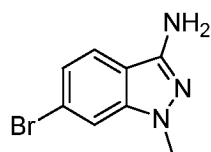


TFA (8,47 мл, 110 ммоль) добавляли капельно при 0 °С к перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетата (3,5 г, 10,99 ммоль) в дихлорметане (45 мл). Полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали с МТВЕ и лиофилизировали с получением 2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]уксусной кислоты (2,9 г, 10,9 ммоль, 99% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 263 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 10,79 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,36 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,36 Гц, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H)

Промежуточное соединение: Синтез 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона

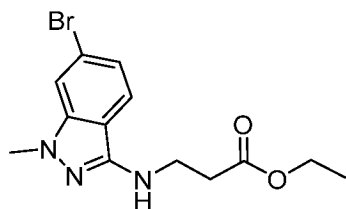


Стадия 1: Получение 6-бром-1-метилиндазол-3-амина:



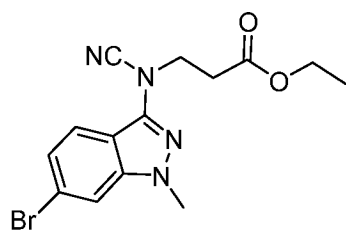
Гидрид натрия (60% в масле, 2,38 г, 59,4 ммоль) добавляли порциями при 0 °С к перемешиваемому раствору 6-бром-1H-индазол-3-амина (7 г, 33,0 ммоль, 439 мкл) в DMF (150 мл) и смесь перемешивали в течение 40 мин. Йодметан (5,15 г, 36,3 ммоль, 2,26 мл) добавляли капельно при охлаждении и полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (50% этилацетат-гексан) с получением 6-бром-1-метилиндазол-3-амина (4,2 г, 18,6 ммоль, 56% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 227 (M+H⁺)

Стадия 2: Получение этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)амино]пропаноата:



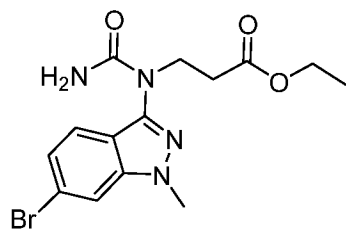
Этилакрилат (14,0 г, 139 ммоль) добавляли 5 порциями (по 2,8 г каждая) в течение 5 суток к смеси 6-бром-1-метилиндазол-3-амина (4,2 г, 18,6 ммоль), [DBU][Lac] (полученного путем смешивания эквимольной смеси DBU и молочной кислоты при перемешивании в течение 16 ч при температуре окружающей среды, 2,09 г, 14,9 ммоль) при 80°C. По окончании (ЖХМС), реакционную смесь гасили добавлением гипохлорита натрия (30% вод., 5 мл) и разбавляли этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (50% этилацетат-гексан) с получением этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)амино]пропаноата (2,9 г, 8,89 ммоль, 48% выход). ЖХМС (ИЭР+): 327 (M+H⁺).

Стадия 3: Получение этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)цианоамино]пропаноата:



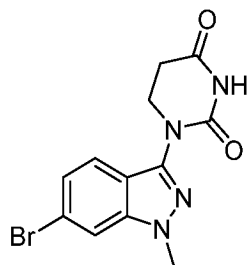
Безводный ацетат натрия (1,46 г, 17,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)амино]пропаноата (2,9 г, 8,89 ммоль) в этаноле (40 мл) при температуре окружающей среды с последующим добавлением цианогенбромида (1,41 г, 13,3 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (45% этилацетат-гексан) с получением этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)цианоамино]пропаноата (1,65 г, 4,70 ммоль, 53% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 352 (M+H⁺).

Стадия 4: Получение этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)карбамоиламино]пропаноата:



(1E)-Ацетальдегидоксим (1,01 г, 17,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)цианоамино]пропаноата (2 г, 5,69 ммоль) в толуоле (60 мл) при температуре окружающей среды с последующим добавлением хлорида индия (III) (126 мг, 569 мкмоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические фракции сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (60% этилацетат-гексан) с получением этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)карбамоиламино]пропаноата (1,4 г, 3,79 ммоль, 67% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 370 (M+H⁺).

Стадия 5: Получение 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона

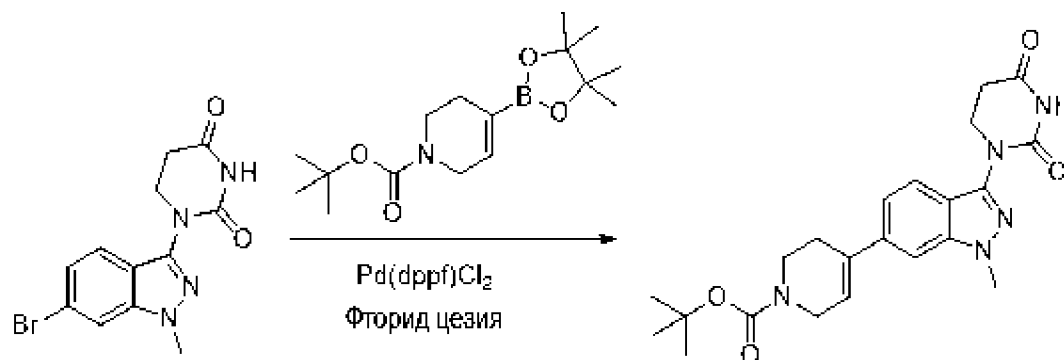


Тритон-В (40% в метаноле, 2,4 мл, 5,69 ммоль) добавляли капельно к перемешиваемому раствору этил-3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)карбамоиламино]пропаноата (1,40 г, 3,79 ммоль) в MeCN (70 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (30% этилацетат-гексан) с получением 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (910 мг, 2,81 ммоль, 74% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 324 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц,

DMSO-D6) d 10,60 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,76 (t, J=6,6 Гц, 2H).

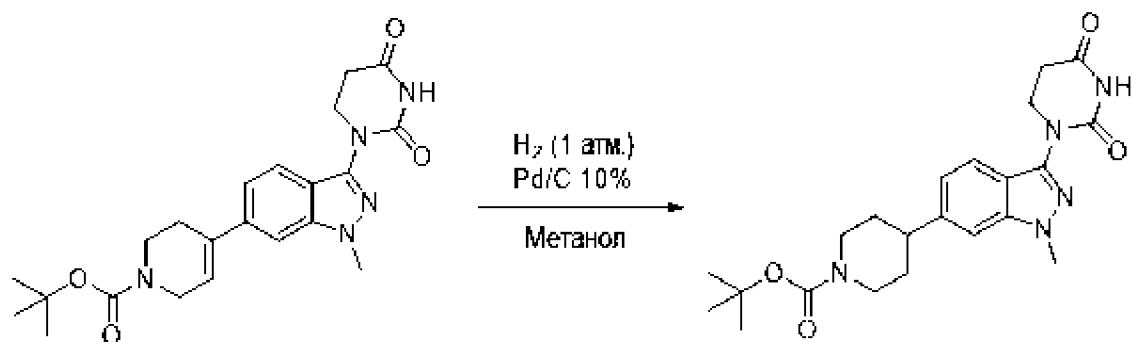
Получение 1-(1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионгидрохлорида

Стадия 1: трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат



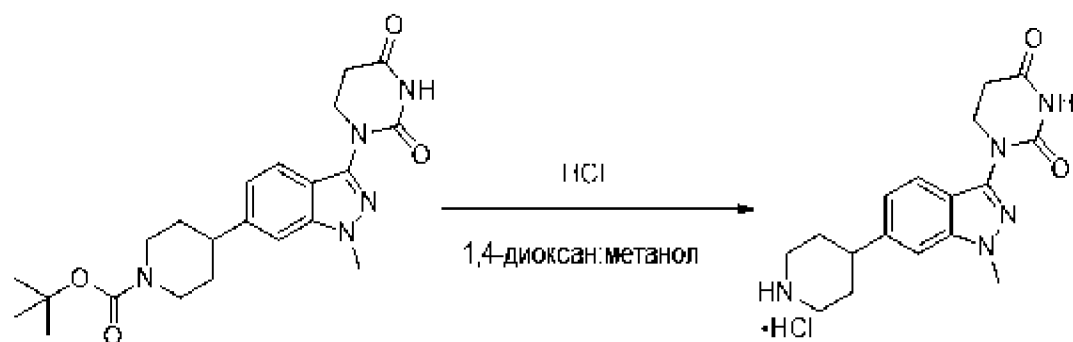
Раствор 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1,25 г, 3,87 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,39 г, 7,74 ммоль) барботировали N₂ в течение 10 мин. Затем фторид цезия (1,18 г, 7,74 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (566 мг, 774 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 85 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит/силикагель. После промывания этилацетатом, фильтрат разбавляли водой и слои разделяли и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом нормально-фазовой хроматографии (5-100% этилацетат в гексанах) с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,04 г, 2,44 ммоль, 63% выход). ЖХМС (ИЭР+): 426,3 (M+H⁺)

Стадия 2: трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилат



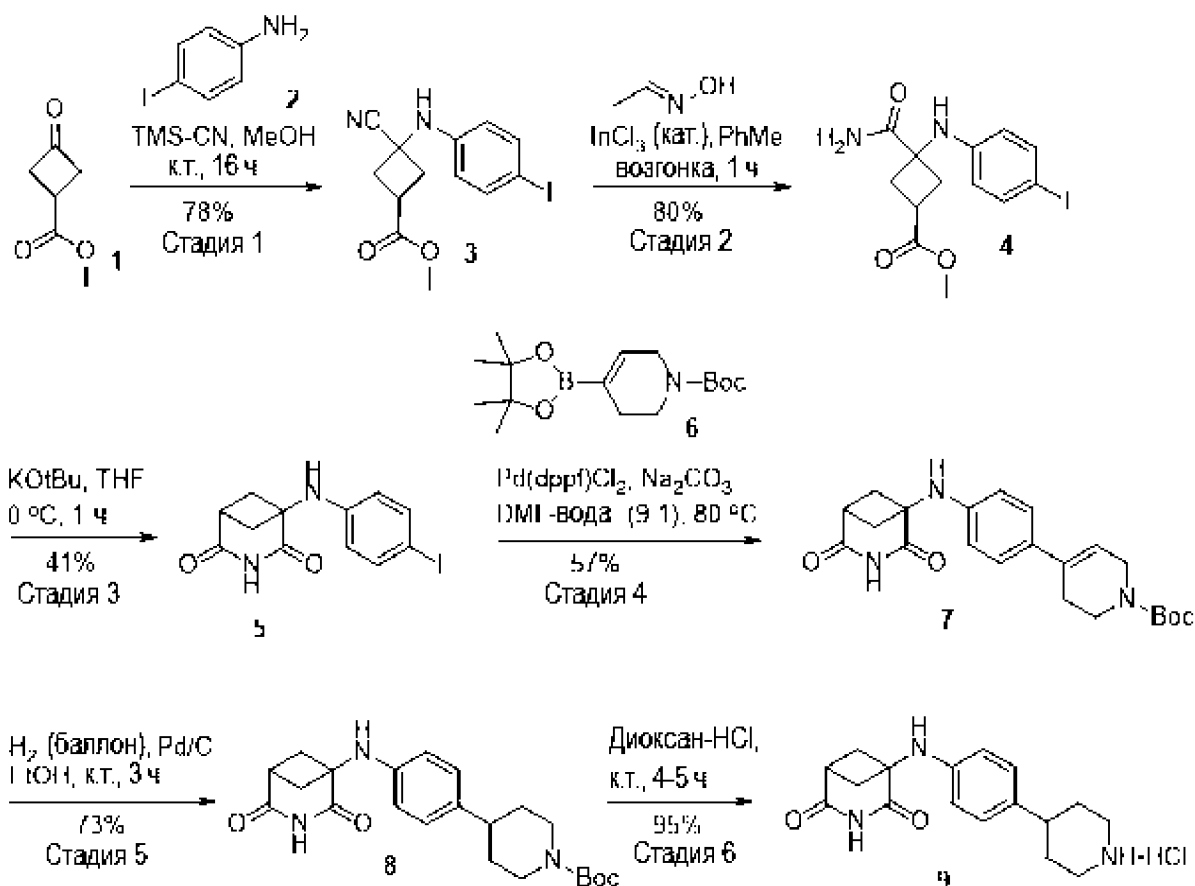
Палладий (10% на углеводе, Тип 487, сухой, 1,08 г, 1,02 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,44 г, 3,38 ммоль) в метаноле (30 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в создаваемой с помощью баллона атмосфере водорода. Через 24 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали смесью дихлорметан/метанол (1:1) и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 3,32 ммоль, 98% выход). ЖХМС (ИЭР+): 372,3 (M - трет-бутил + H⁺).

Стадия 3: 1-(1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионгидрохлорид

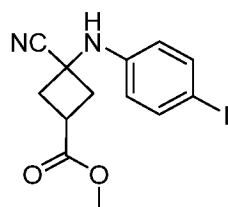


1-(1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионгидрохлорид получали в количественном выходе из трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой В для снятия трет-бутоксикарбонильной защитной группы. ЖХМС (ИЭР+): 328,1 (M+H⁺).

Синтез 1-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дионгидрохлорида

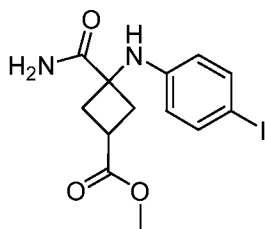


Стадия 1: Получение метилового эфира 3-Циано-3-(4-йодфениламино)циклобутанкарбоновой кислоты:



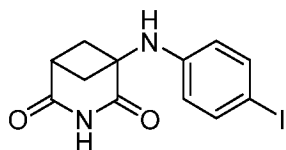
4-Йоданилин (13,2 г, 60,1 ммоль) с последующим добавлением триметилсилилцианида (10,8 г, 109 ммоль, 13,7 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (7 г, 54,6 ммоль) в метаноле (270 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (5-10% этилацетат-гексан) с получением метил-3-циано-3-(4-йоданилино)циклобутанкарбоксилата (15,2 г, 42,7 ммоль, 78% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС ЭР+ 357 (M+H⁺)

Стадия 2: Получение метилового эфира 3-Карбамоил-3-(4-йодфениламино)циклобутанкарбоновой кислоты:



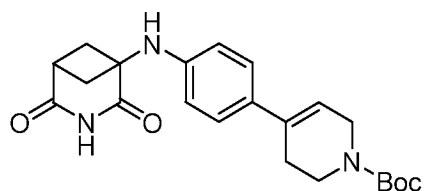
Ацетальдегидоксим (4,98 г, 84,2 ммоль), с последующим добавлением хлорида индия (62,1 мг, 281 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-3-циано-3-(4-йоданилино)циклобутанкарбоксилата (10 г, 28,1 ммоль) в толуоле (120 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. По окончании, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и образовавшийся таким образом осадок отфильтровывали, промывали толуолом:эфиром (1:1) и сушили с получением метил-3-карбамоил-3-(4-йоданилино)циклобутанкарбоксилата (8,4 г, 22,5 ммоль, 80% выход). Его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР+): 375 (M+H⁺)

Стадия 3: Получение 1-(4-Йодфениламино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-диона:



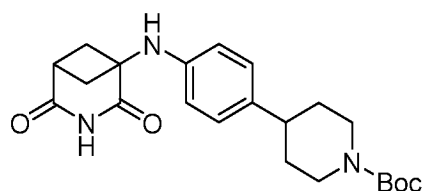
трет-Бутоксид калия (4,62 г, 41,2 ммоль) добавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору метил-3-[2-амино-1-(4-йоданилино)-2-оксоэтил]циклобутанкарбоксилата (8 г, 20,6 ммоль) в THF (150 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь нейтрализовывали 1М раствором лимонной кислоты и доводили до pH~6 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Оставшуюся массу очищали методом колоночной хроматографии (40% этилацетат/гексан) с получением 5-(4-йоданилино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-диона (2,9 г, 8,48 ммоль, 41% выход). ЖХМС (ИЭР+): 343 (M+H⁺)

Стадия 4: Получение трет-бутилового эфира 4-[4-(2,4-Диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гепт-1-иламино)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты:



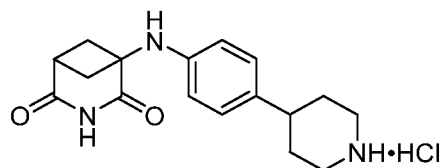
Карбонат натрия (1,98 г, 18,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-(4-йоданилино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-диона (2,9 г, 8,48 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,24 г, 17,0 ммоль) в DMF (32 мл) и воде (8 мл) и реакционную смесь дегазировали аргоном. Pd(dppf)Cl₂ (692 мг, 848 мкмоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (5-10% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)амино]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,91 г, 4,81 ммоль, 57% выход). ЖХМС ЭР+ 398 (M+H⁺)

Стадия 5: Получение трет-бутилового эфира 4-[4-(2,4-Диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гепт-1-иламино)фенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты:



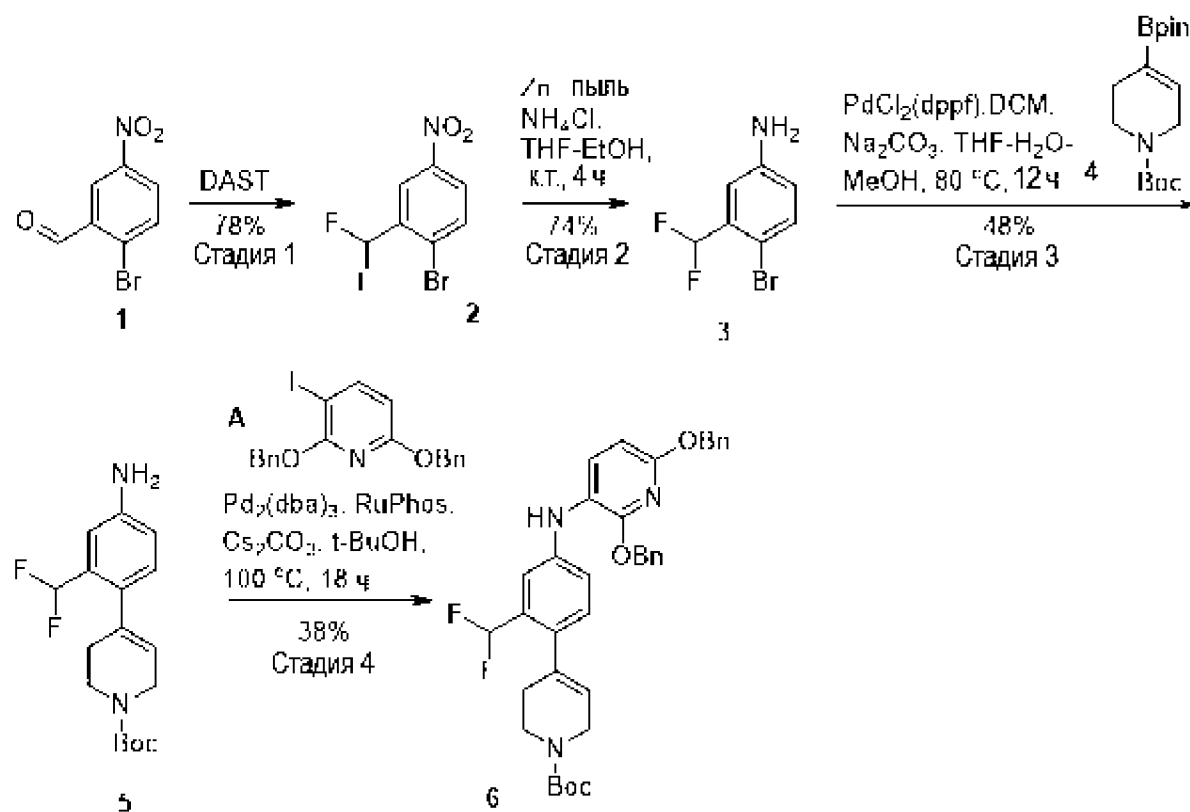
10% Pd-C (50% влажность, 1 г) добавляли к дегазированному раствору трет-бутил-4-[4-[(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)амино]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,91 г, 4,81 ммоль) в этаноле (20 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в создаваемой с помощью баллона атмосфере водорода в течение 3 ч. По окончании (по данным ЖХМС), реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (60-70% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 3,50 ммоль, 73% выход) ЖХМС ЭР+ 400 (M+H⁺)

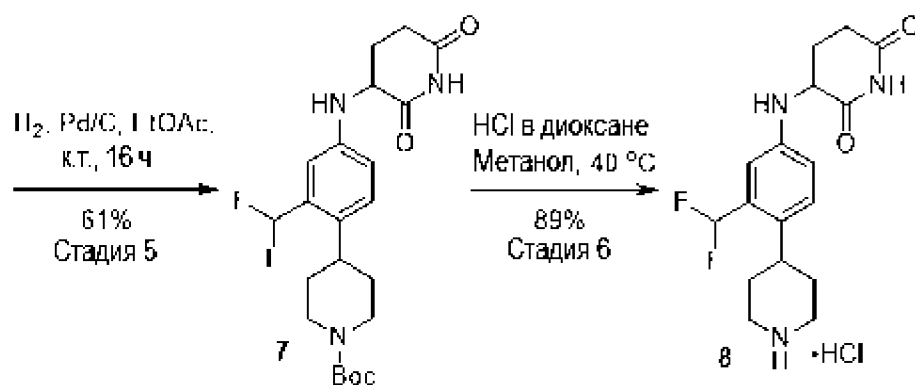
Стадия 6: Получение 5-(4-Пиперидин-4-илфениламино)-3-азабицикло [3.1.1] гептан-2,4-дионгидрохлорида



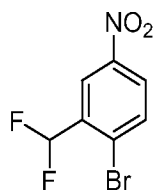
Диоксан HCl (4M, 15 мл, 60 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-[4-[(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-5-ил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилату (1,4 г, 3,50 ммоль) при 10 °С. Полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали с эфиром и лиофилизировали с получением 5-[4-(4-пиперидил)анилино]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дионгидрохлорида (1,08 г, 3,34 ммоль, 95% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС ЭР+ 300 (M+H⁺), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,44 (d, J=8,16 Гц, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 3H), 2,73-2,62 (m, 3H), 2,49 (br m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H).

Синтез 3-[3-(диформетил)-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида



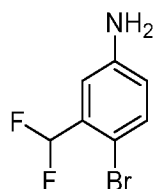


Стадия 1: Синтез 1-Бром-2-дифторметил-4-нитробензол:



DAST (24,13 мл, 182,60 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-бром-5-нитробензальдегида (7 г, 30,4 ммоль) в дихлорметане (350 мл) при 0 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. По окончании, реакционную смесь подщелачивали 10% раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (10% этилацетат/гексан) с получением 1-бром-2-(дифторметил)-4-нитробензола (6 г, 23,8 ммоль, 78% выход).

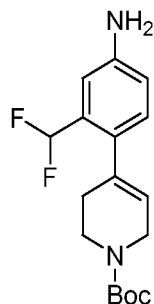
Стадия 2: Синтез 4-Бром-3-дифторметилфениламина:



Хлорид аммония (12,7 г, 238 ммоль) и цинк (15,6 г, 238 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-бром-2-(дифторметил)-4-нитробензола (6,0 г, 23,8 ммоль) в THF (70 мл) и этаноле (70 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. По окончании, реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита и промывали этанолом.

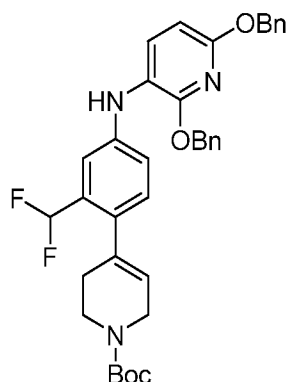
Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом колоночной хроматографии (40% этилацетат-гексан) с получением 4-бром-3-(дифторметил)анилина (3,95 г, 17,8 ммоль, 75% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 221 (M+H⁺).

Стадия 3: Синтез трет-бутилового эфира 4-(4-Амино-2-дифторметилфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты:



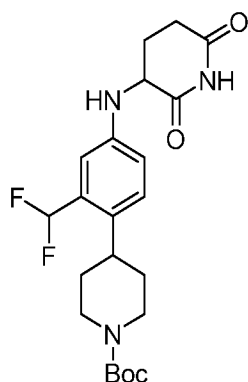
Карбонат натрия (3,06 г, 28,82 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-бром-3-(дифторметил)анилина (3,2 г, 14,4 ммоль) и трет-бутил-4-метил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3,08 г, 15,9 ммоль) в THF (20 мл), метаноле (10 мл) и воде (10 мл) и смесь тщательно продували аргоном. PdCl₂(dppf).дихлорметан (2,35 г, 2,88 ммоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение 12 ч. По окончании, реакцию смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенную органическую часть промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (20% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-амино-2-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (2,24 г, 6,91 ммоль, 48% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 325 (M+H⁺).

Стадия 4: Синтез трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Бис-бензилокси-пиридин-3-иламино)-2-дифторметилфенил]-3,6-дигидро-2Н пиридин-1-карбоновой кислоты:



Карбонат цезия (5,12 г, 15,72 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[4-амино-2-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,7 г, 5,24 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-йодпиридина (2,41 г, 5,77 ммоль) в трет-бутаноле (40 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 мг, 1,05 ммоль), Ruphos (978 мг, 2,10 ммоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч. По окончании, реакцию смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (25% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,23 г, 2,00 ммоль, 38% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 614 ($\text{M}+\text{H}^+$).

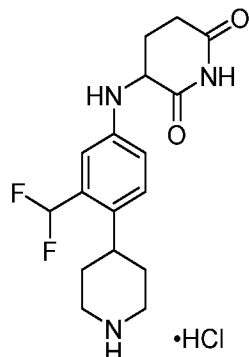
Стадия 5: Синтез трет-бутилового эфира 4-[2-Дифторметил-4-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



10% Pd-C (50% влажность, 2 г) добавляли к дегазированному раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2-(дифторметил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 3,26 ммоль) в этилацетате (15 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в создаваемой с помощью баллона атмосфере водорода в течение 16 ч. По окончании, реакцию смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (60% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (880 мг, 1,99 ммоль, 61% выход) в виде светло-голубого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 438 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 7,26-6,98 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,77 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,03 (d,

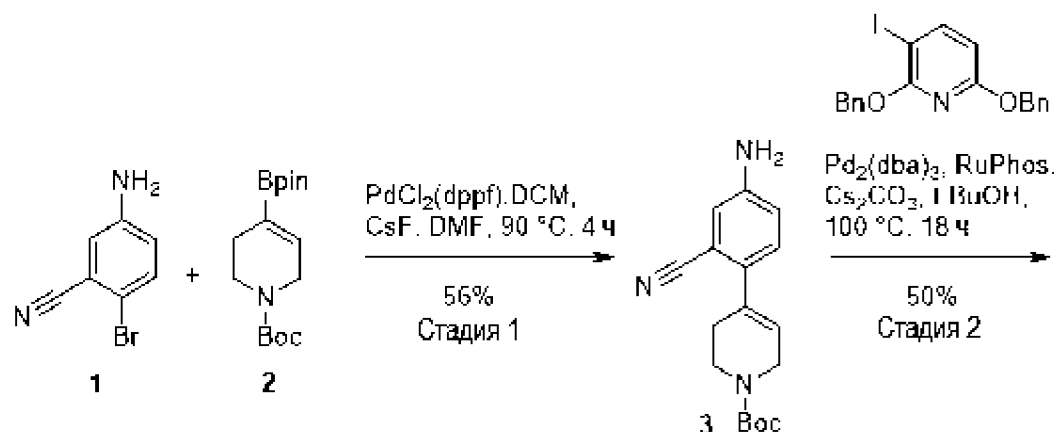
$J=7,8$ Гц, 1H), 4,34 (bs, 1H), 4,06-4,03 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

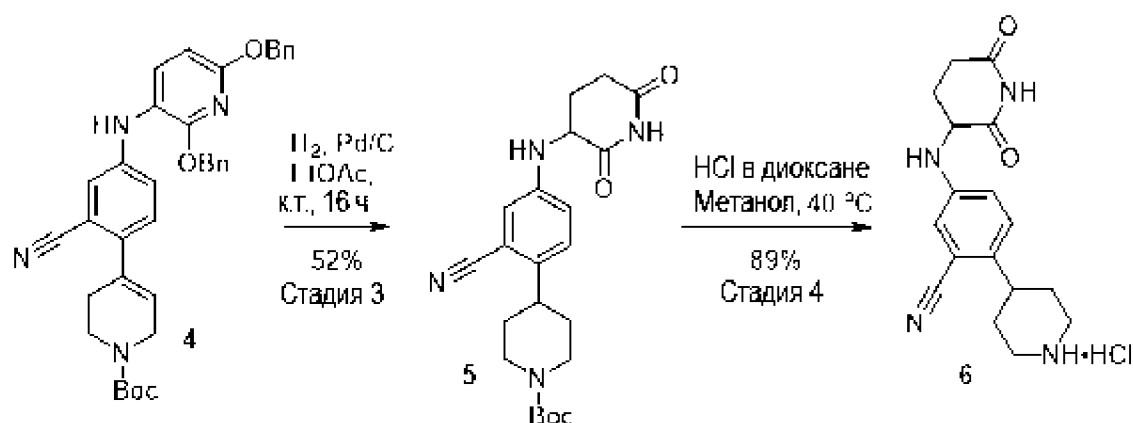
Стадия 6: Синтез 3-[3-(дифторметил)-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида



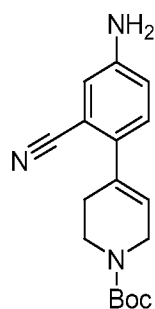
трет-Бутил-4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (191 мг, 436,59 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл) и раствор хлороводорода (4,0М в диоксане, 1,09 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 ч, и реакция завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением 3-[3-(дифторметил)-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (145 мг, 388 мкмоль, 89% выход) в виде плотного беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): вр. удерж. = 0,954 мин, MS (ИЭР+): 338,3 (M+H⁺).

Синтез 5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(4-пиперидил)бензонитрилгидрохлорида



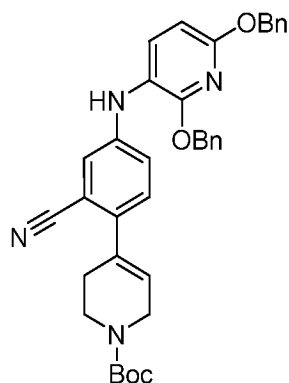


Стадия 1: Синтез трет-бутилового эфира 4-(4-Амино-2-цианофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты:



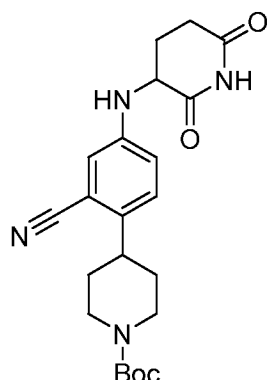
К перемешиваемому раствору 5-амино-2-бромбензонитрила (5 г, 25,38 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (11,77 г, 38,06 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли фторид цезия (7,71 г, 50,75 ммоль, 1,87 мл) и реакционную смесь дегазировали аргоном. PdCl₂(dppf).дихлорметан (4,14 г, 5,08 ммоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. По окончании, реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенную органическую часть промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную массу очищали методом колоночной хроматографии (20% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-(4-амино-2-цианофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,3 г, 14,36 ммоль, 56,60% выход). ЖХ-МС: ЭР+ 300 (M+H).

Стадия 2: Синтез трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Бис-бензилоксипиридин-3-иламино)-2-цианофенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-амино-2-цианофенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 10,02 ммоль) и 2,6-дибензилокси-3-йодпиридина (4,60 г, 11,02 ммоль) в *t*-BuOH (50 мл), карбонат цезия (9,80 г, 30,06 ммоль) добавляли. Полученную смесь дегазировали аргоном и Pd₂(dba)₃ (458,83 мг, 501,06 мкмоль), RuPhos (467,62 мг, 1,00 ммоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенную органическую часть промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную массу очищали методом колоночной хроматографии (25% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[2-циано-4-[(2,6-дибензилокси-3-пиридил)амино]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 5,10 ммоль, 50,85% выход) ЖХ-МС: ЭР+ 589 (M+H).

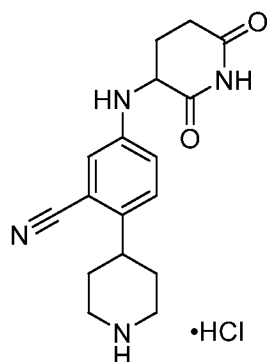
Стадия 3: Синтез трет-бутилового эфира 4-[2-Циано-4-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



К дегазированному раствору трет-бутил-4-[2-циано-4-[(2,6-дибензилокси-3-пиридил)амино]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 5,10 ммоль) в этилацетате (60 мл), 10% Pd-C (50% влажность, 3 г) добавляли. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в условиях создаваемого с помощью

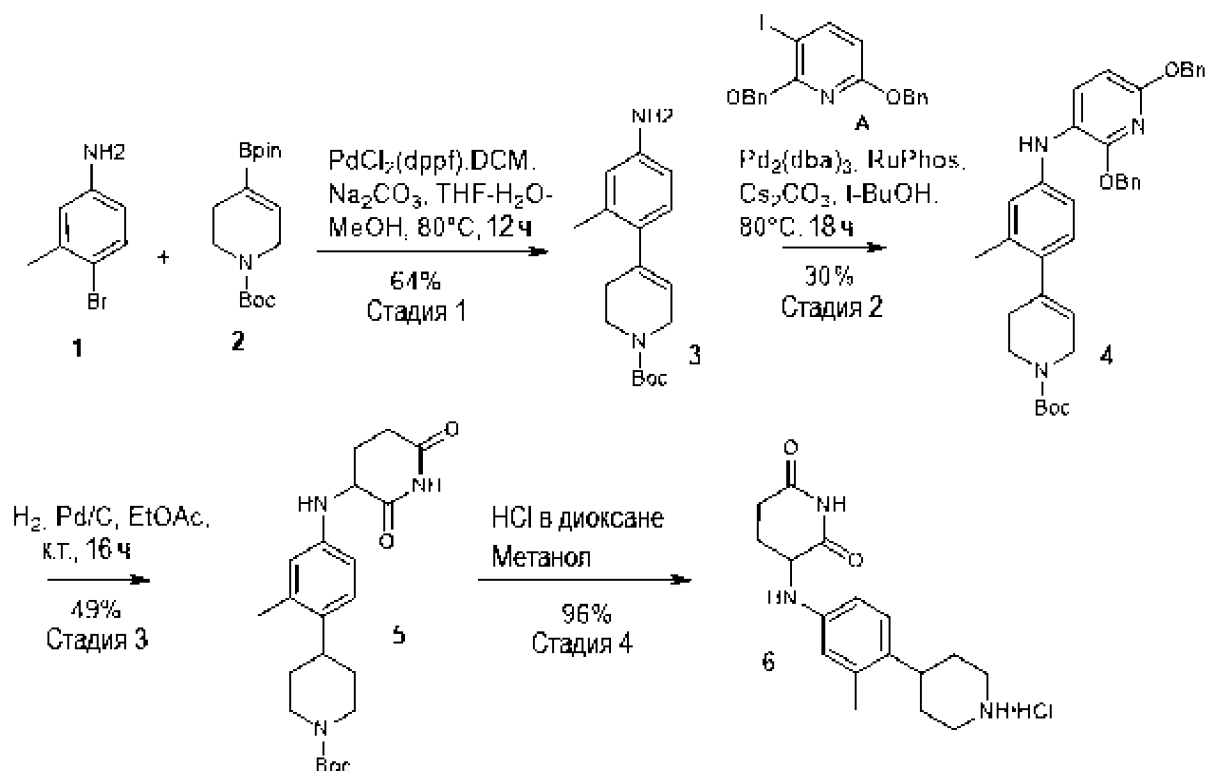
баллона давления водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (60% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,65 ммоль, 52,07% выход) в виде бледно-зеленого твердого вещества. ЖХМС: ЭР+ 413 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,96 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6,26 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 2,87-2,69 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 4: Синтез 5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(4-пиперидил)бензонитрилгидрохлорида

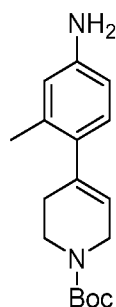


Трет-бутил-4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (120 мг, 290,92 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл) и раствор хлороводорода 4,0М в диоксане (4 М, 727,31 мкл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов, и реакция завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением 5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(4-пиперидил)бензонитрилгидрохлорида (107 мг, 277,51 мкмоль, 95 % выход) в виде плотного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 313,2 (М+Н)

Синтез 3-[3-метил-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида



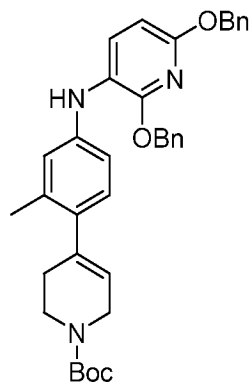
Стадия 1: Синтез трет-бутилового эфира 4-(4-Амино-2-метилфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 4-бром-3-метиланилина (5 г, 26,87 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,14 г, 29,56 ммоль) в THF (60 мл), воде (12 мл) и метаноле (24 мл) добавляли карбонат натрия (6,27 г, 59,12 ммоль) и тщательно продували аргоном. PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (438,94 мг, 537,49 мкмоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенную органическую часть промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную массу очищали методом колоночной хроматографии (15% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-(4-амино-2-метилфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-

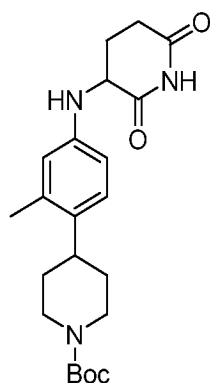
карбоксилата (5 г, 17,34 ммоль, 64,51% выход) в виде плотного твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 289 (М+Н).

Стадия 2: Синтез трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Бис-бензилоксипиридин-3-иламино)-2-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты:



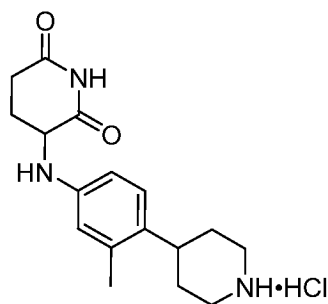
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-амино-2-метилфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5 г, 17,34 ммоль) и 2,6-дибензилокси-3-йодпиридина (7,96 г, 19,07 ммоль) в t-BuOH (80 мл) карбонат цезия (16,95 г, 52,01 ммоль) добавляли. Полученную смесь дегазировали аргоном и Pd₂(dba)₃ (793,83 мг, 866,90 мкмоль), RuPhos (809,04 мг, 1,73 ммоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенную органическую часть промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную массу очищали методом колоночной хроматографии (25% этилацетат-гексан) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-дибензилокси-3-пиридил)амино]-2-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 5,19 ммоль, 29,95% выход) ЖХМС (ИЭР+): 578 (М+Н⁺).

Стадия 3: Синтез трет-бутилового эфира 4-[4-(2,6-Диоксопиперидин-3-иламино)-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты



К дегазированному раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 5,19 ммоль) в этилацетате (60 мл), 10% Pd-C (50% влажность, 3 г) добавляли. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в условиях создаваемого с помощью баллона давления водорода в течение 16 ч. По окончании, реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (60% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (1020 мг, 2,53 ммоль, 48,78% выход) в виде бледно-голубого твердого вещества. ЖХ-МС: ЭР+ 402 (М+Н).

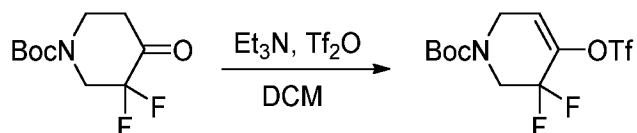
Стадия 4: Синтез 3-[3-метил-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида



Трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 448,32 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл) и раствор хлороводорода 4,0М в диоксане (4 М, 1,12 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов, и реакция завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением 3-[3-метил-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (145 мг, 429,19 мкмоль, 95,73% выход) в виде плотного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 302,3 (М+Н).

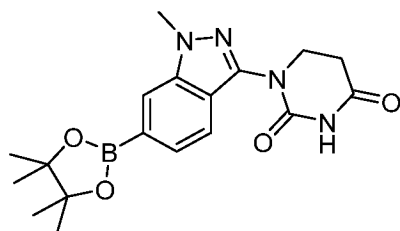
Синтез 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидингидрохлорида

Стадия 1: Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата



N,N-диэтилэтанамин (3,23 г, 31,9 ммоль, 4,44 мл), с последующим добавлением ангидрида трифторметилсульфоновой кислоты (4,50 г, 15,9 ммоль, 2,68 мл) добавляли капельно к перемешиваемому раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 10,6 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем реакцию гасили добавлением водного NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100% гексаны - 4:1 гексаны:этилацетат) с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,29 ммоль, 21 % выход). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 6,59 (s, 1H), 4,29 (q, J = 4,3 Гц, 2H), 4,04 (t, J = 11,0 Гц, 2H), 1,51 (s, 9H).

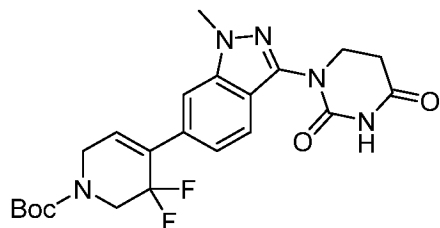
Стадия 2: 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион



Ацетат калия (911 мг, 9,28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (113 мг, 155 мкмоль) добавляли к раствору 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1,0 г, 3,09 ммоль) и бис(пиноколато)дибор (1,18 г, 4,64 ммоль) в диоксане (15 мл). Смесь перемешивали при 85 °С в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой силикагеля. Фильтровальный осадок промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100% гексаны - 100%

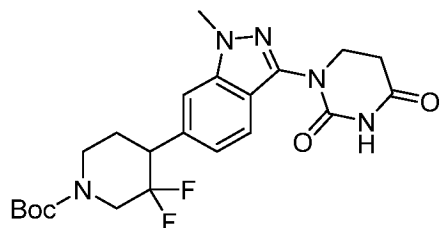
этилацетат) с получением 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (1,1 г, 2,97 ммоль, 96% выход). ЖХМС (ИЭР+): 371 (M+H).

Стадия 3: трет-Бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифтор-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Карбонат натрия (485 мг, 4,57 ммоль) добавляли к раствору 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (677 мг, 1,83 ммоль) и трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (560 мг, 1,52 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) и растворитель барботировали газообразным N₂ в течение 10 мин. Дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (111 мг, 152 мкмоль) добавляли и реакцию перемешивали при 55 °С в течение 2 ч. Затем реакцию смесь охлаждали и разбавляли водой/этилацетатом. После экстракции органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100% гексаны - 100% этилацетат) с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (480 мг, 1,04 ммоль, 68% выход). ЖХМС (ИЭР+): 462,2 (M+H)

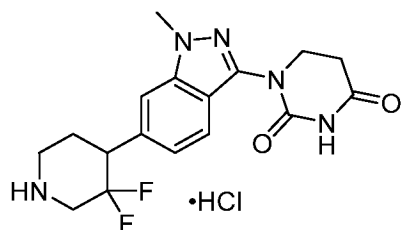
Стадия 4: трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат



Палладий, 10% на углероде (Тип 487, сухой, 331 мг, 311 мкмоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (478 мг, 1,04 ммоль) в метаноле (10,3 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в создаваемой с помощью баллона

атмосфере водорода. Через 24 ч баллон с водородом убирали и смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и взвесь перемешивали в течение еще 24 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита, промывали с использованием раствора дихлорметан/метанол (3:1) и концентрировали с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 94% выход). ЖХМС (ИЭР+): 408,2 (M – трет-бутил + H).

Стадия 5: 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидингидрохлорид



4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидингидрохлорид получали в количественном выходе из трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой В для удаления трет-бутоксикарбонильной группы. ЖХМС (ИЭР+): 354,2 (M+H)

Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата, изомера 1 и трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата, изомера 2

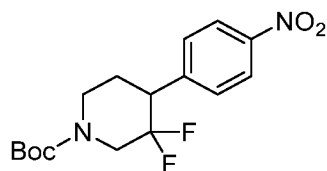
Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(4-нитрофенил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилата



трет-Бутил-3-гидрокси-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилат (19,5 г, 60,5 ммоль) (CAS# 1232788-17-8) растворяли в дихлорметане (200 мл) и охлаждали до 0 °С. Перйодинан Десса-Мартина (38,5 г, 90,7 ммоль) добавляли порциями. Внутренняя температура повышалась от 0 до 2,2 °С во время первого добавления. Реакционный раствор перемешивали при этой температуре в течение 2 ч и перемешивание продолжали до тех пор, пока температура постепенно не достигала температуры окружающей среды.

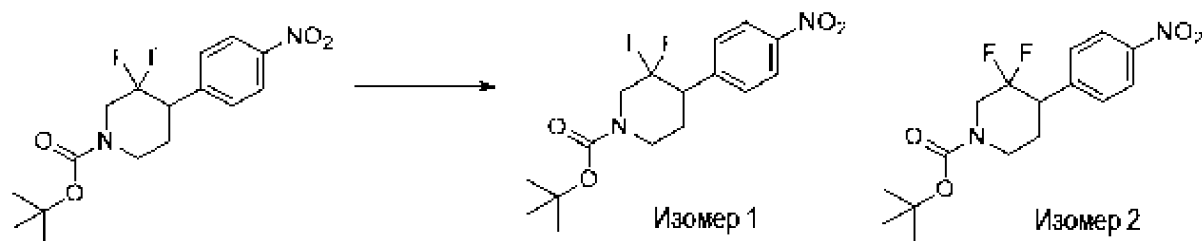
Через 17 ч в реакционном растворе возникла взвесь из-за испарения некоторого количества растворителя. Дихлорметан (100 мл) добавляли, с последующим добавлением перйодинана Десса-Мартина (8,3 г, 19,6 ммоль) при 16 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч. Реакционный раствор вновь охлаждали до 4 °С. Насыщенный раствор NaHCO_3 (250 мл) осторожно добавляли, с последующим добавлением пентагидрата тиосульфата натрия (13,8 г, 48,4 ммоль), растворенного в 175 мл воды. Смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл). Полученный осадок удаляли путем фильтрования и фильтровальный осадок промывали дихлорметаном (75 мл x 3). Фильтрат разделяли на слои и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(4-нитрофенил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (19,4 г, 60,5 ммоль, количественный выход). ЖХМС (ИЭР+): 354,1 (M+Na) / 221,0 (M-Вос+H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата



трет-Бутил-4-(4-нитрофенил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилат (3,78 г, 11,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и раствор охлаждали до 0 °С. DAST (3,80 г, 23,6 ммоль, 3,12 мл) добавляли медленно с помощью шприца. Реакционную смесь нагревали медленно до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до -1,3 °С и насыщенный водный раствор NaHCO_3 (100 мл) добавляли осторожно с помощью капельной воронки (экзотермическая реакция). Внутреннюю температуру удерживали ниже 18 °С во время добавления. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и нагревали до температуры окружающей среды. Слои разделяли и водный слой промывали этилацетатом (80 мл). Объединенные органические фракции промывали водным 18% раствором NaCl и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (градиент: 10-30% этилацетат в гексанах) с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 62% выход) ЖХМС (ИЭР+): 280,2 (M-трет-Бутил+H) / 243,1 (M-Вос+H).

Стадия 3: Хиральное разделение с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата, изомера 1 и трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата, изомера 2



Рацемический трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилат (2,49 г) подвергли разделению методом хиральной СФХ, при следующих условиях:

Колонка : ChiralPak IC-H 21 x 250 мм

Подвижная фаза : 10% 2-пропанол в диоксиде углерода.

Скорость потока: 70 мл/мин

Детекция: 220 нм УФ

Давление: 100 бар

Элюированный первым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата, изомера 1 (800 мг, 32% выход, вр. удерж. = 1,74 мин, >99% энантиомерный избыток) ЖХМС: 280,2 (M-tBu+H) / 243,1 (M- Вос +H).

Элюированный вторым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилата, изомера 2 (800 мг, 32% выход, вр. удерж. = 2,31 мин, 99,6% энантиомерный избыток). ЖХМС 280,2 (M- трет-Бутил +H) / 243,1 (M- Вос +H).

Энантиомерный избыток очищенных энантиомеров определяли в соответствии со следующей методикой аналитической СФХ.

Колонка: ChiralPak IC-H 4,6 x 100 мм

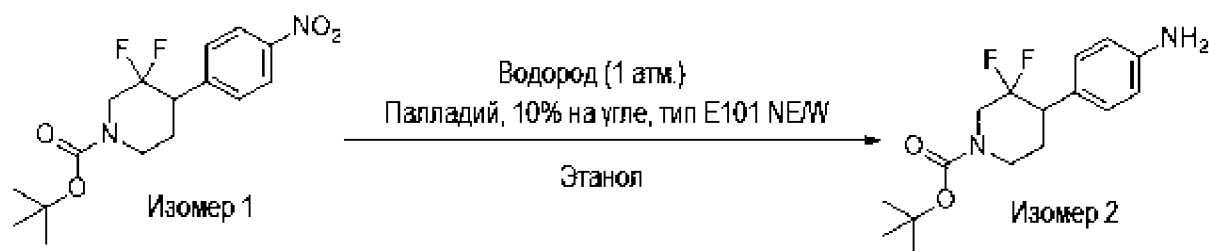
Подвижная фаза: 10% изопропанол в диоксиде углерода

Скорость потока: 4 мл/мин

Давление: 100 бар

Синтез 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорида, изомера 1

Стадия 1: трет-бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 1



трет-Бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилат, изомер 1 (0,8 г, 2,34 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл) и раствор дегазировали азотом. Палладий, 10% на угле, тип E101 NE/W (125 мг, 1,17 ммоль) затем добавляли. После двукратной дегазации азотом реакционную смесь перемешивали в создаваемой с помощью баллона атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (12 мл x 3) и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 1 (722 мг, 98% выход). ЖХМС (ИЭР+): 257 (M-tBu+H)

Стадия 2: трет-бутил-(4S)-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 1



Ацетонитрил (3,5 мл) добавляли к трет-Бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилату, изомеру 1 (520 мг, 1,66 ммоль), 3-бромпиперидин-2,6-диону (478 мг, 2,49 ммоль) и NaHCO_3 (418 мг, 4,98 ммоль) во флаконе. Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 45 ч. 3-бромпиперидин-2,6-дион (92 мг, 0,28 эквив.) и NaHCO_3 (110 мг, 0,78 эквив.) добавляли и нагревание продолжали в течение еще 72 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и воду (18 мл) медленно добавляли. Смесь перемешивали в течение 4 ч, затем осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (10 мл x 3), затем 9:1 гексаном:этилацетатом (5 мл x 3). Фильтровальный осадок сушили в вакууме с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 1 (577 мг, 78% выход) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 446 (M+Na)

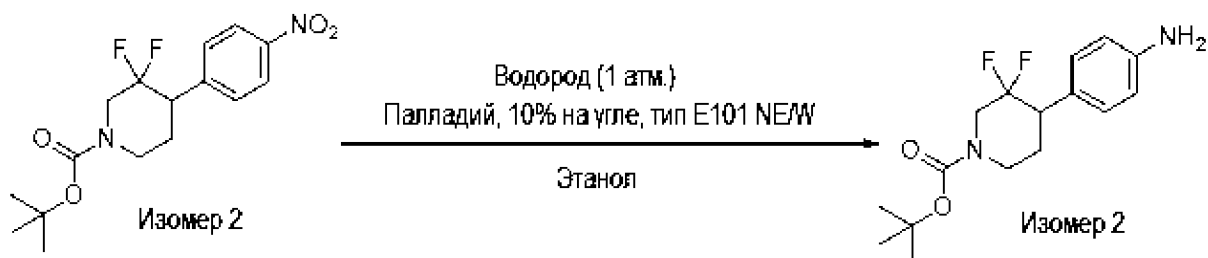
Стадия 3: 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорид, изомер 1



Трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 1 (300 мг, 709 мкмоль), растворяли в дихлорметане (3,4 мл) и хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 850 мкл, 3,4 ммоль) добавляли при перемешивании. Через 1 час реакционную смесь концентрировали с получением 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорида, изомера 1 в количественном выходе. ЖХМС (ИЭР+): 324 (M+H).

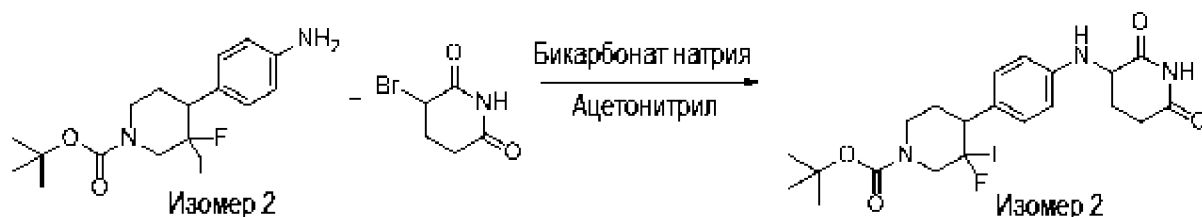
Синтез 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорида, изомера 2

Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 2



Трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоксилат, изомер 2 (800 мг, 2,34 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл). Раствор помещали в вакуум и обратно насыщали азотом двукратно. Палладий, 10% на угле, тип E101 NE/W (124,35 мг, 1,17 ммоль) затем добавляли. После двукратных дополнительных помещения в вакуум и обратного насыщения азотом реакционную смесь подвергали гидрированию (баллон с H₂) при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтровальный осадок с целита промывали этилацетатом (12 мл x 3). Фильтрат концентрировали в вакууме и дополнительно сушили в вакууме с получением полутвердого вещества (маслянистого) при стоянии; трет-бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 2 (724 мг, 94% выход). ЖХМС (ИЭР+): 257,1 (M-tBu+H)

Стадия 2: Синтез 4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 2



Во флакон добавляли трет-бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2 (721,54 мг, 2,31 ммоль), 3-бромпиперидин-2,6-дион (665,32 мг, 3,47 ммоль) и бикарбонат натрия (582,19 мг, 6,93 ммоль, 269,53 мкл). Добавляли Ацетонитрил (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 70 °С (температура блока) в течение ночи. Через 48 часов, добавляли дополнительное количество 3-бромпиперидин-2,6-диона (129 мг, 0,28 эквив.), NaHCO_3 (129 мг, 0,66 эквив.). Еще через 72 часа, охлаждали до температуры окружающей среды. Воду (25 мл) добавляли медленно. Перемешивали при температуре окружающей среды в течение пары часов. Реакционную смесь фильтровали с получением твердого вещества. Промывали водой (12 мл x 3), 9:1 гексаном:этилацетатом (5 мл x 2) и сушили в вакууме с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 2 (838 мг, 81,4% выход) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 446,4 (M+Na)

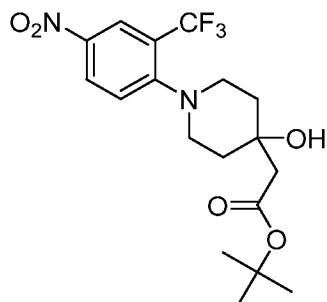
Стадия 3: Синтез 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорида, изомера 2



Трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2 (300 мг, 708,5 мкмоль), растворяли в дихлорметане (3,4 мл) и хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 850 мкл, 3,4 ммоль) добавляли при перемешивании. Через 1 час реакционную смесь выпаривали досуха в условиях пониженного давления с получением 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорида, изомера 2 в количественном выходе. ЖХМС (ИЭР+): 324,1 (M+H)

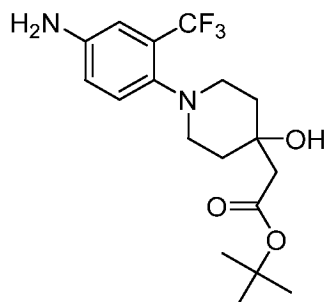
Синтез 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты

Стадия 1: трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]ацетат



Диизопропиламид лития (0,7 М в THF, 54 мл, 37,82 ммоль) добавляли капельно в течение 10 мин к перемешиваемому раствору трет-бутилацетата (1,76 г, 15,1 ммоль, 2,04 мл) в сухой THF (40 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. 1-[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-он (4,36 г, 15,1 ммоль), растворенный в THF (20 мл), добавляли медленно. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Реакцию гасили добавлением водного раствора хлорида аммония при -78°C и смесь нагревали до температуры окружающей среды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали с получением остатка, который использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР-): m/z 403,1 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

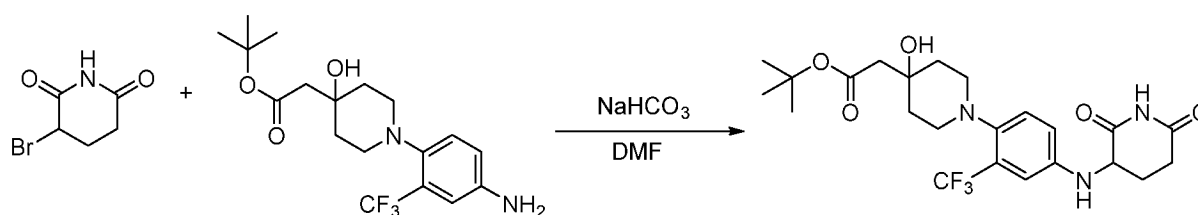
Стадия 2: трет-бутил-2-[1-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



Перемешиваемый раствор трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]ацетата (2 г, 4,95 ммоль) в этилацетате (40 мл) продували азотом в течение 5 мин. Pd/C, 10% по сухому весу (1,05 г, 9,89 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (баллон). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита путем промывания смесью дихлорметан:этилацетат (1:1, 500 мл). Фильтрат концентрировали в

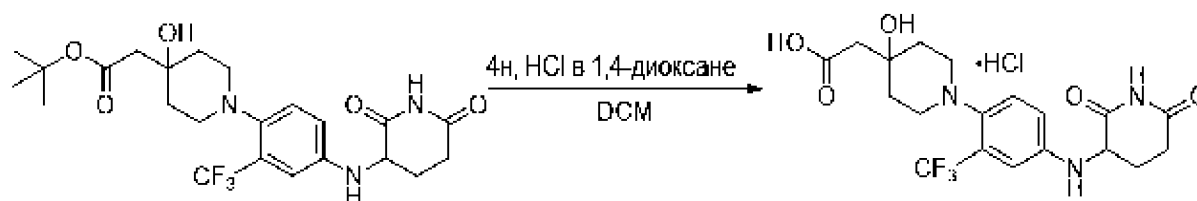
условиях пониженного давления с получением коричневатого твердого вещества, растворяли в дихлорметане (20 мл) и загружали на силикагель в условиях пониженного давления. Соединение очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (230-400 меш) с использованием этилацетат:петролейный эфир. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением чистого красновато-коричневого твердого вещества трет-бутил-2-[1-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,1 г, 1,96 ммоль, 40% выход). ЖХМС (m/z : 375,2($M+H^+$)).

Стадия 3: трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



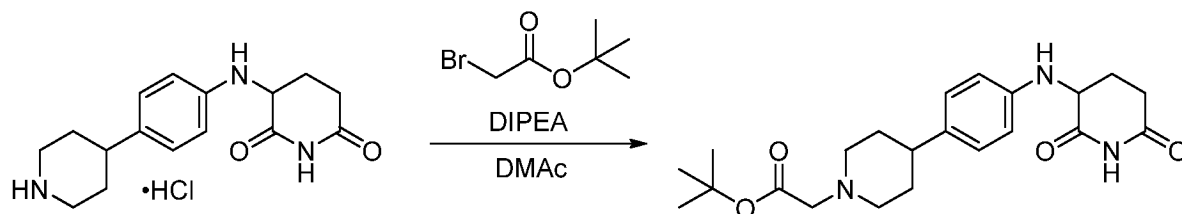
К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,1 г, 2,94 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (846,21 мг, 4,41 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (740,45 мг, 8,81 ммоль) при комнатной температуре, через 10 мин температура реакционной смеси поднялась до 60°C, и реакцию продолжали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2*100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента 10% - 100% этилацетат в петролейном эфире. Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (300 мг, 468,45 мкмоль, 16% выход) в виде коричневатого-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 486,2 ($M+H^+$).

Стадия 4: Синтез 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (620 мг, 1,28 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 0,32 мл, 6,39 ммоль) капельно при 0°C в атмосфере азота, его перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь перегоняли в вакууме и растирали с диэтиловым эфиром, декантировали диэтиловый эфир, затем сушили с получением 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (345 мг, 661 мкмоль, 52% выход) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС (m/z: 430,1(M+H))

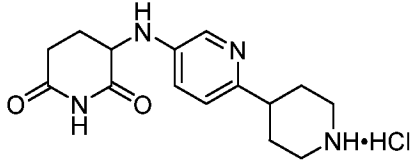
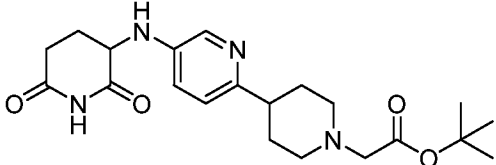
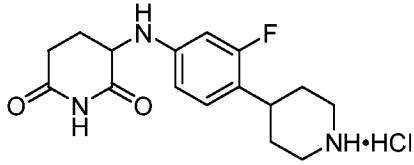
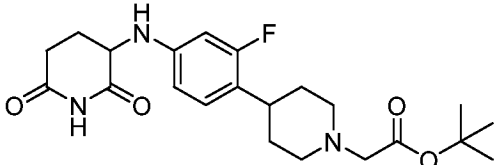
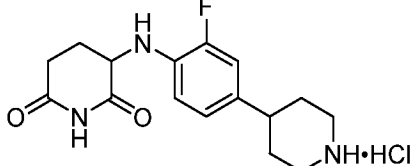
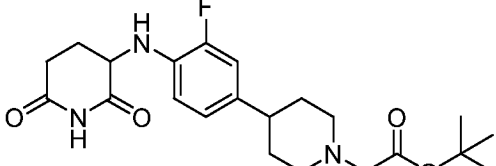
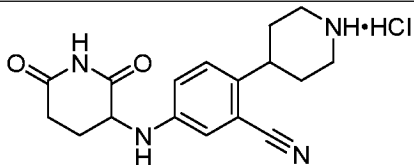
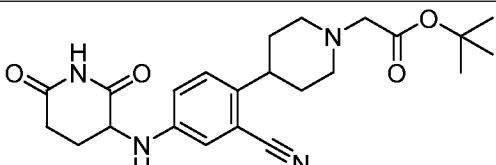
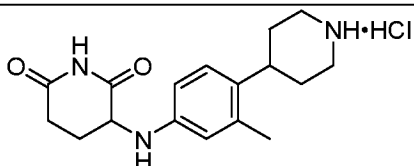
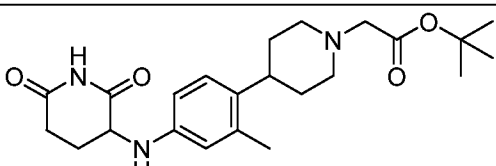
Общая методика С алкилирования промежуточных соединений трет-бутил-2-бромацетатом: Синтез трет-бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата

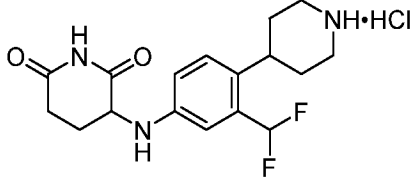
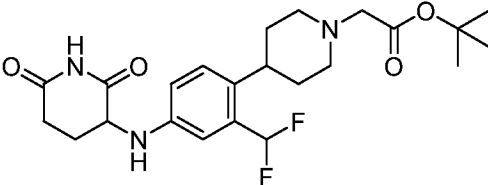
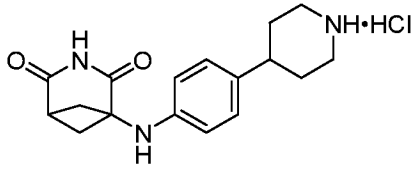
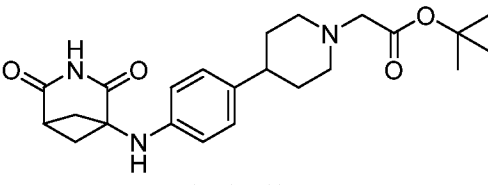
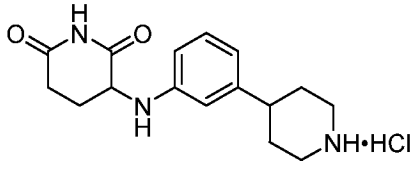
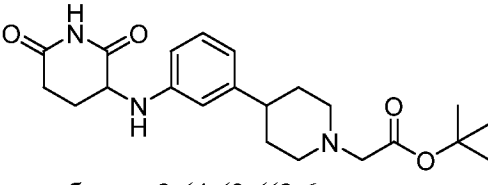


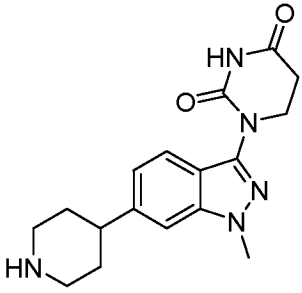
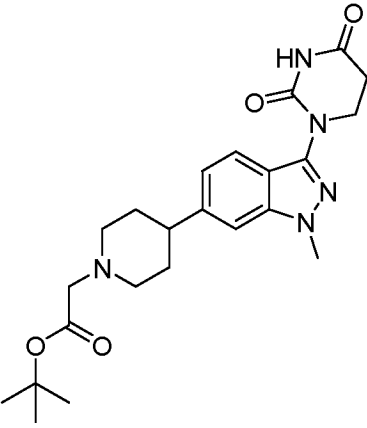
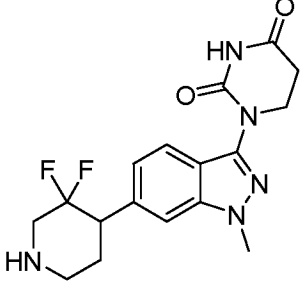
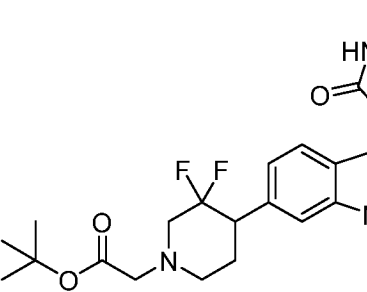
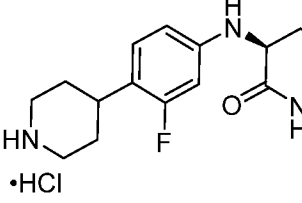
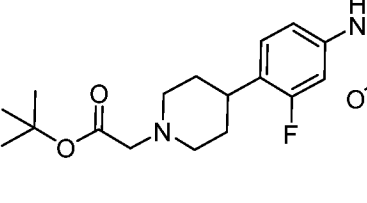
3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид (1 г, 3,09 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (15 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (1,60 г, 12,4 ммоль, 2,15 мл) добавляли. Смесь охлаждали до 0 °С и трет-бутил-2-бромацетат (663 мг, 3,40 ммоль, 498 мкл) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% Метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата (0,84 г, 2,09 ммоль, 68% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 402,2 (M+H⁺)

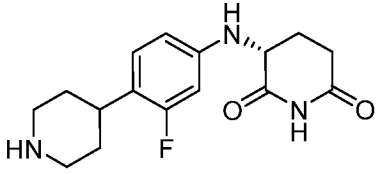
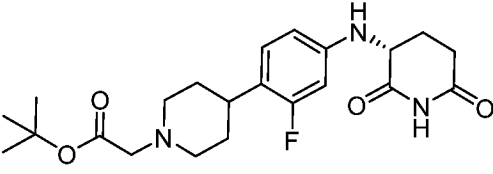
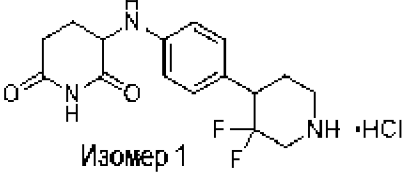
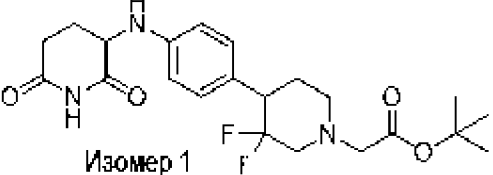
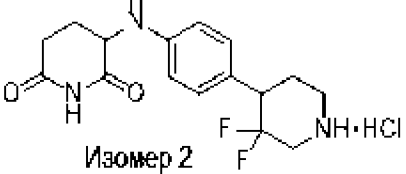
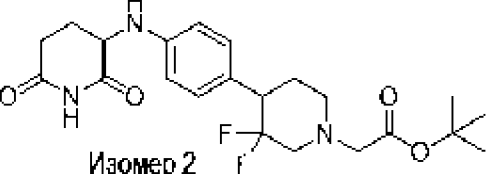
Следующие соединения синтезировали в соответствии с общей методикой С, как те, что использовали для синтеза трет-бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата из 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида.

Исходное вещество	Продукт	ЖХМС (ИЭР+) m/z	% Выход

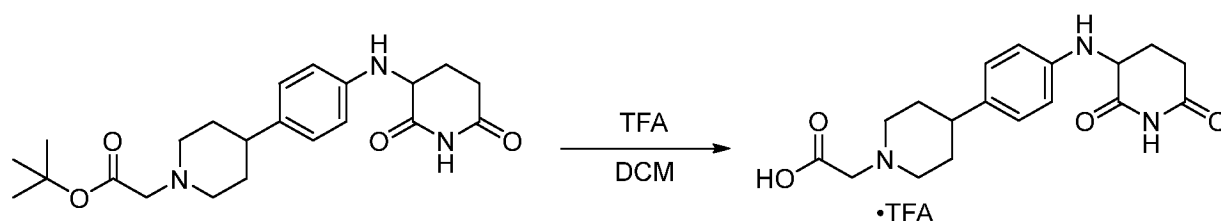
 <p>3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	347,2 [M-tBu+1]	73%
 <p>3-((3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	420,2 (M+1)	72%
 <p>3-((2-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	420,2 (M+1)	65%
 <p>5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-(пиперидин-4-ил)бензонитрилгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	427 (M+H)	82%
 <p>3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	416,3 (M+H)	75%

3-((3-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид	диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)ацетат		
 <p>3-((3-(дифторметил)-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(2-(дифторметил)-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	452,2 (M+H)	68%
 <p>1-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2,4-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-Бутил-2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	414,51 [M+H]	57%
 <p>3-((3-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	402,1 [M+H]	24%

 <p>•HCl 1-(1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	442,3(M+H)	75%
 <p>•HCl 1-(6-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионгидрохлорид</p>	 <p>тре т-бутил-2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат</p>	478,5 (M+H)	47%
 <p>•HCl (S)-3-((3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-(S)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	420,0 (M+H)	68%

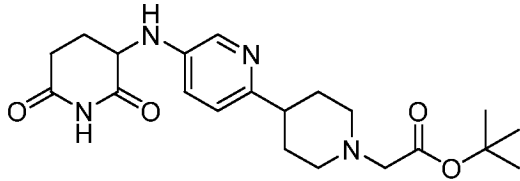
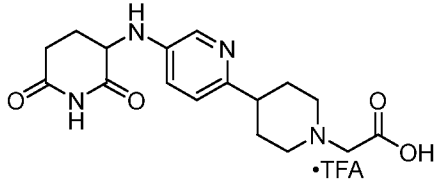
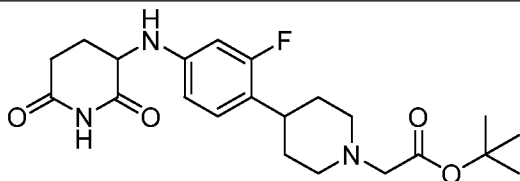
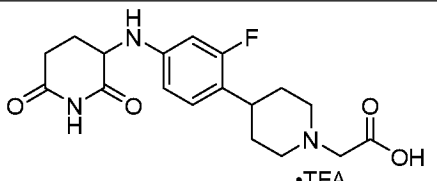
 <p>•HCl (R)-3-((3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид</p>	 <p>трет-бутил-(R)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	420,2 (M+H)	86,1%
 <p>Изомер 1 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорид, изомер 1</p>	 <p>Изомер 1 трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат, изомер 1</p>	438,2 (M+H)	84%
 <p>Изомер 2 3-[4-[3,3-дифтор-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диондигидрохлорид, изомер 2</p>	 <p>Изомер 2 трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат, изомер 2</p>	438,2 (M+H)	87%

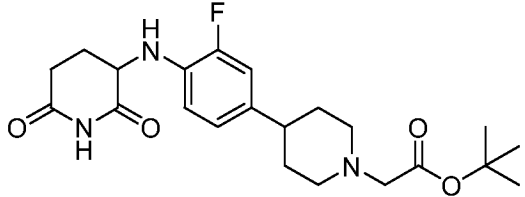
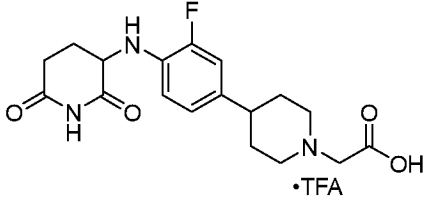
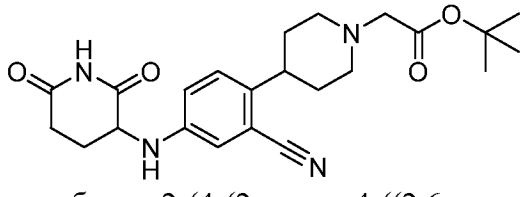
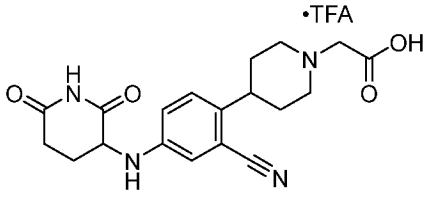
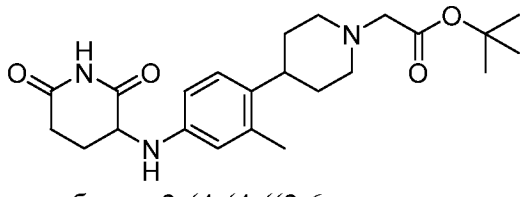
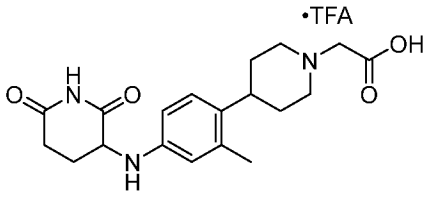
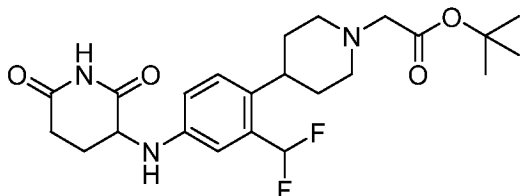
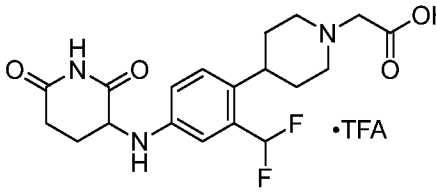
Общая методика D для отщепления трет-бутилового эфира от промежуточных соединений: 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат

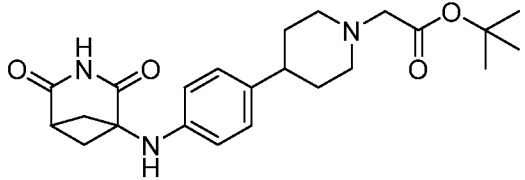
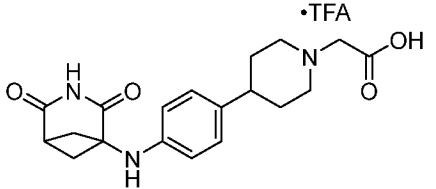
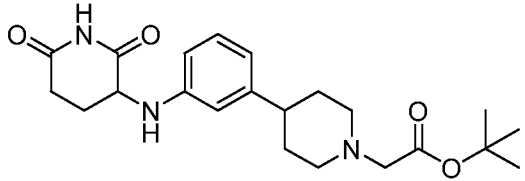
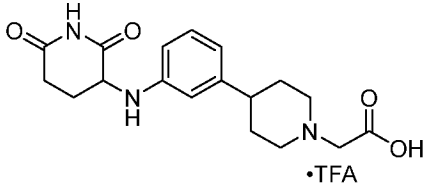
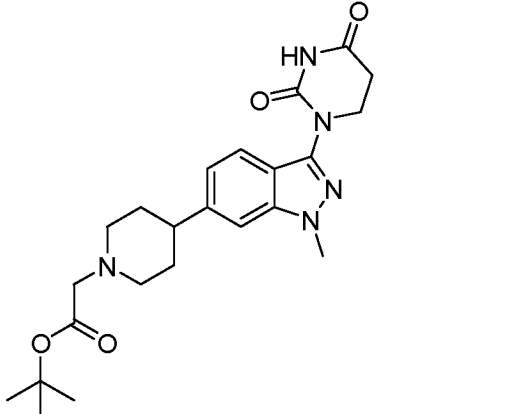
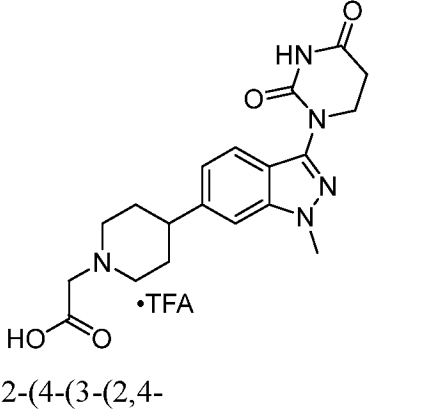
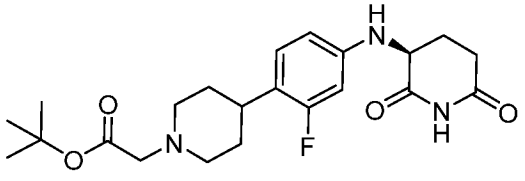
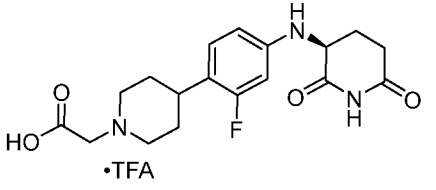


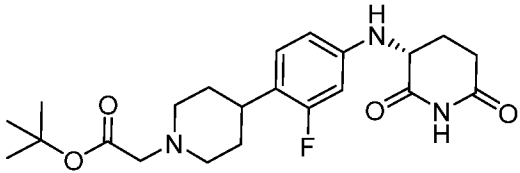
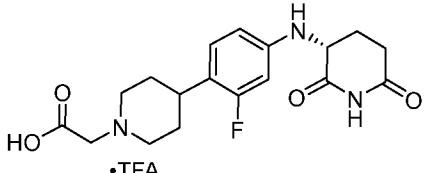
трет-Бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат растворяли в дихлорметане (5 мл) и TFA (1,61 мл, 20,9 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 ч, и реакция завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество замораживали до -78 °С, помещали в глубокий вакуум и оттаивали с получением плотного твердого вещества. *Твердое вещество повторно растворяли в метаноле:дихлорметане (1:4), MTBE добавляли капельно до образования осадка. Суспензию подвергали облучению ультразвуком и твердое вещество отфильтровывали с помощью вакуумного фильтра. Зеленое твердое вещество собирали путем фильтрования с получением 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (0,95 г, 2,07 ммоль, 97% выход). ЖХМС (ИЭР+): 346,4 (M+H⁺)*

Следующие промежуточные соединения синтезировали из подходящих исходных веществ в соответствии с общей методикой D для синтеза 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата.

Исходное вещество	Продукт	Выход	ЖХМС ИЭР+ m/z
 <p>трет-бутил-2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	72%	347,2 (M+H)
 <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	>98%	364,2 (M+H)

 <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	>98%	364,5 (M+H)
 <p>трет-бутил-2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	>98%	371,2 (M+H)
 <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	86%	360,3 (M+H)
 <p>трет-бутил-2-(4-(2-(дифторметил)-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(2-(дифторметил)-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	94%	369,2 (M+H)

 <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	73%	358,1 (M+H)
 <p>трет-бутил-2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	91%	346,7 (M+H)
 <p>трет-бутил-2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	82%	386,1 (M+H)
 <p>трет-бутил-(S)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>(S)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)</p>	93%	364,1[M+1]

	уксусная кислота		
 <p>трет-бутил-(R)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат</p>	 <p>(R)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота</p>	79%	364,1[M+1]

Энантиомерный избыток для промежуточного соединения (S)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты измеряли при >99,9% э.и. (вр. удерж. = 2,11 мин.) в соответствии со следующей методикой СФХ:

Колонка: Lux A1

Элюент: 50% Изопропанол с 0,5% изопропиламина в CO₂ (изократический)

Давление: 100 бар

Температура: 35 °С

Время анализа: 7 мин

Энантиомерный избыток для промежуточного соединения (R)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты измеряли при 98% э.и. (вр. удерж. = 3,93 мин.) в соответствии со следующей методикой СФХ:

Колонка: Lux A1

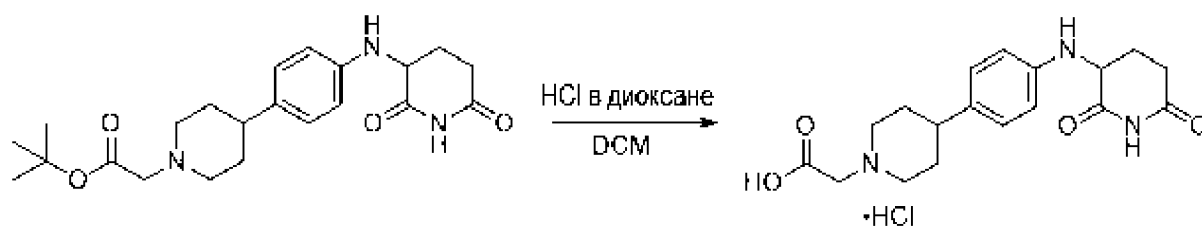
Элюент: 50% Изопропанол с 0,5% изопропиламина в CO₂ (изократический)

Давление: 100 бар

Температура: 35 °С

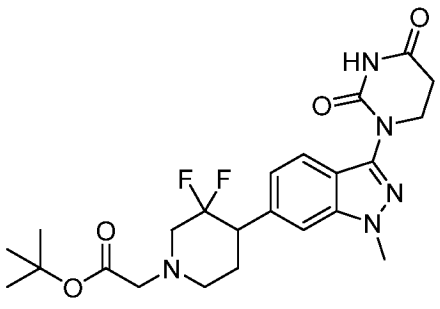
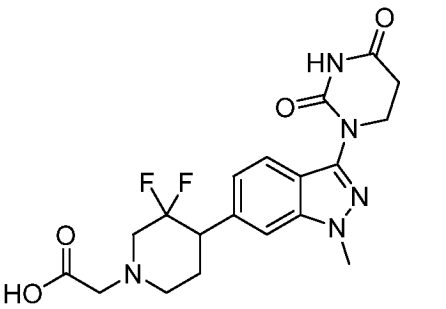
Время анализа: 7 мин

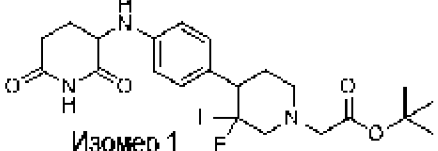
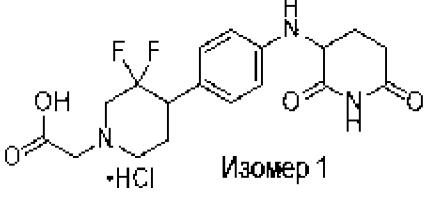
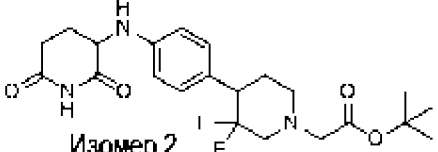
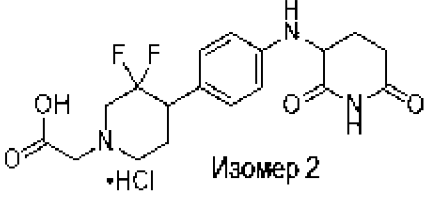
Общая методика Е: Синтез гидрохлорида 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты



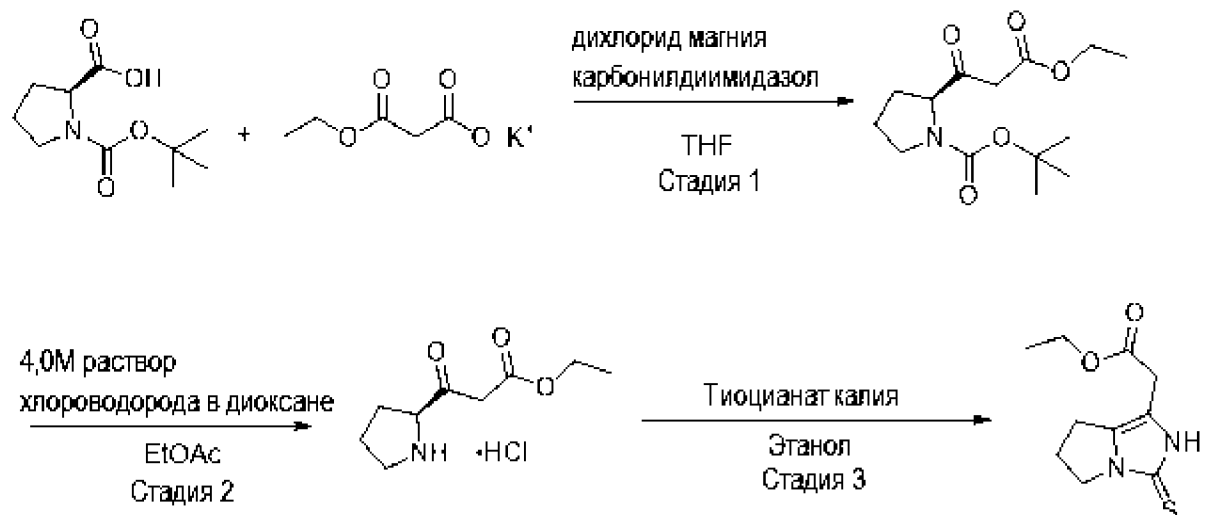
трет-Бутил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (228 мг, 568 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и 4М соляную кислоту в 1,4-диоксане (8 ммоль, 2 мл) добавляли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток растирали с диэтиловым эфиром и затем фильтровали с получением гидрохлорида 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (210 мг, 428 мкмоль) в виде серого твердого вещества. ЖХМС m/z : 345 ($M+H^+$).

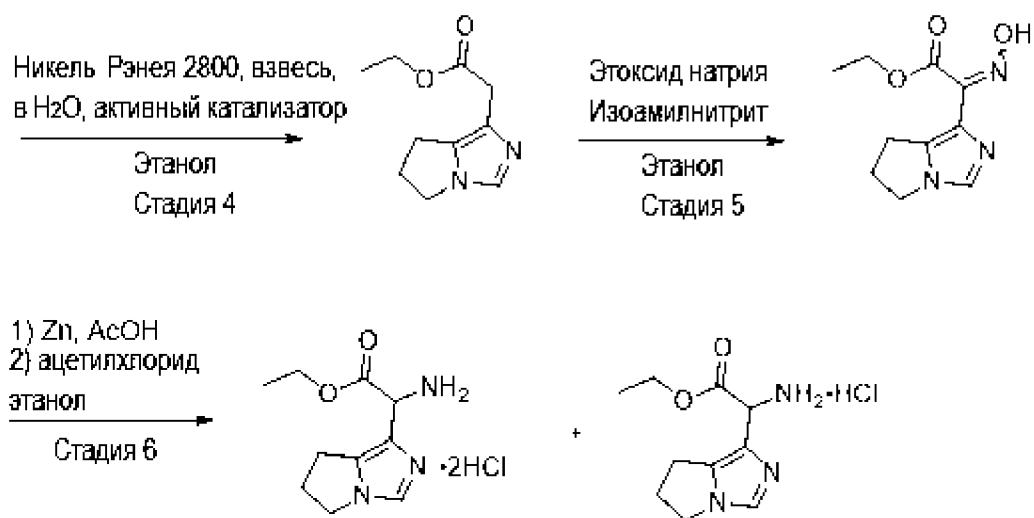
Следующие промежуточные соединения синтезировали из подходящих исходных веществ в соответствии с приведенной выше общей методикой Е синтеза гидрохлорида 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты

Исходное вещество	Промежуточное соединение	Выход	ЖХМС (ИЭР+) m/z
 трет-бутил-2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат	 гидрохлорид 2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)уксусной кислоты	90%	

 <p>Изомер 1</p> <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат, изомер 1</p>	 <p>Изомер 1</p> <p>гидрохлорид 2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)уксусной кислоты</p>	>98%	382,2 (M+H)
 <p>Изомер 2</p> <p>трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат, изомер 2</p>	 <p>Изомер 2</p> <p>2- гидрохлорид (4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)уксусной кислоты</p>	>98%	382,2 (M+H)

Синтез промежуточного соединения: Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорид





Стадия 1: трет-бутил-(S)-2-(3-этоксипропаноил)пирролидин-1-карбоксилат

Этилмалонат калия (85,8 г, 504 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору хлорида магния (31,0 г, 325 ммоль) в THF (1400 мл) в атмосфере аргона и реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 6 ч. В отдельной колбе (2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновую кислоту (70,0 г, 325 ммоль) растворяли в THF (1400 мл), охлаждали при 0 °С и карбонилдиимидазол (81,7 г, 504 ммоль) добавляли порциями в течение 20 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 ч. Нагреваемую реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и раствор активированного сложного эфира добавляли капельно в течение 20 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. По завершении реакции растворитель удаляли путем отгонки в условиях пониженного давления с получением густого белого полутвердого вещества. Этот остаток растворяли в полунасыщенном растворе бисульфата калия и экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного светло-коричневого прозрачного масла. Это масло очищали методом хроматографии на силикагеле (10% этилацетат:петролейный эфир) с получением трет-бутил-(S)-2-(3-этоксипропаноил)пирролидин-1-карбоксилата (76 г, 213 ммоль, 66% выход) в виде бесцветного прозрачного масла. ЖХМС: (ИЭР-) (m/z: 284,0 [M-1]).

Стадия 2: этил-3-оксо-3-[(2S)-пирролидин-2-ил]пропаноатгидрохлорид

трет-Бутил-(2S)-2-(3-этоксипропаноил)пирролидин-1-карбоксилат (67,4 г, 236 ммоль) растворяли в этилацетате (70 мл) в круглодонной колбе емкостью 2 л. Хлороводород (4 М в диоксане, 207 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем концентрировали. Оставшееся масло перемешивали с

МТВЕ (200 мл) в течение ночи. МТВЕ супернатант декантировали, МТВЕ супернатант отбрасывали и остаток концентрировали в условиях пониженного давления с получением этил-3-оксо-3-[(2S)-пирролидин-2-ил]пропаноатгидрохлорида (52,4 г, 228 ммоль, 97%) в виде коричневого масла. ЖХМС (m/z : 186,1 [M+H⁺])

Стадия 3: этил-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат

Тиоцианат калия (23,3 г, 240 ммоль, 12,3 мл) добавляли к раствору этил-3-оксо-3-[(2S)-пирролидин-2-ил]пропаноатгидрохлорида (50,6 г, 228,26 ммоль) в этаноле (250 мл). Гетерогенную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, затем охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (500 мл) и воде (500 мл). Насыщенный водный раствор NaHCO₃ (500 мл) добавляли к смеси и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенные органические слои концентрировали, затем смешивали с 500 мл МТВЕ и перемешивали при к.т. в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования с получением этил-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (47,1 г, 208 ммоль, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z : 227,1 [M+H])

Стадия 4: Этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксоацетат

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 2 л загружали никель Рэнея®2800, взвесь, в H₂O, активный катализатор (51,00 г, 595,27 ммоль) и промывали EtOH (100 мл). Этанольный слой отбрасывали. Взвесь этил-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (51 г, 225,37 ммоль) в EtOH (400 мл) добавляли. Смесь нагревали с обратным холодильником при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксоацетата в виде коричневого масла (45,6 г, 235 ммоль, количественный выход). ЖХМС (ИЭР+): m/z : 194,9 [M+1]

Стадия 5: Этил-(2Z)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-гидроксииминоацетат

К раствору этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (20 г, 102,97 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли капельно Этоксид натрия, 21% масс. в этаноле (21,02 г, 308,91 ммоль, 24,22 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°С, с последующим капельным добавлением Изоамилнитрита (41 мл, 309 ммоль) при этой температуре и через 3 ч дополнительное

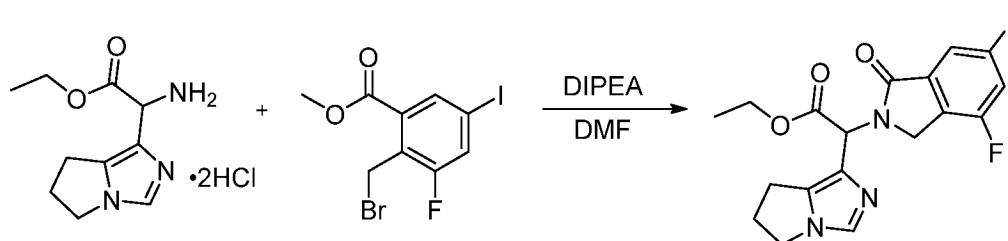
количество изоамилнитрита (27 мл, 206 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционной смеси позволяли медленно достичь комнатной температуры и перемешивали в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этанолом (80 мл). Реакционную смесь нейтрализовывали путем капельного добавления 4М соляной кислоты в метаноле при 0°C, до достижения значения рН 6, измеренного с помощью рН-индикаторной бумаги. Смесь превращалась в светло-желтую суспензию. Твердое вещество отфильтровывали с помощью вакуумного фильтра, промывали этанолом (дважды) и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водой и экстрагировали дважды дихлорметаном и объединенные органические слои концентрировали с получением этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-гидроксииминоацетата (17,2 г, 67,16 ммоль, 65,22% выход) в виде коричневой смолы, которую использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР+) m/z 224,0 (M+H).

Стадия 6: этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатгидрохлорид и этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорид

Этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-гидроксииминоацетат (30,40 г, 136,18 ммоль) растворяли в AcOH (300 мл) в трехгорлой круглодонной колбе емкостью 2 л с механической мешалкой в атмосфере азота. Цинк (26,72 г, 408,55 ммоль, 3,74 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали дополнительным количеством AcOH. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением коричневого неочищенного остатка. В отдельном реакционном сосуде этанол (125 мл) охлаждали до 0 °С в трехгорлой круглодонной колбе емкостью 500 мл. Ацетилхлорид (28,14 г, 358,43 ммоль, 21,81 мл) добавляли капельно при поддержании внутренней температуры ниже 10 °С. Раствор перемешивали в течение 15 минут. Неочищенный остаток добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь нагревали при 50 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растворяли в 150 мл ацетонитрила и 150 мл H₂O добавляли. Выпадал белый осадок и смесь фильтровали. Фильтровальный осадок с получением этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатгидрохлорида (2,77 г, 11,3 ммоль, 8,3% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,57 – 4,10 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,75 (h, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,55 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H),

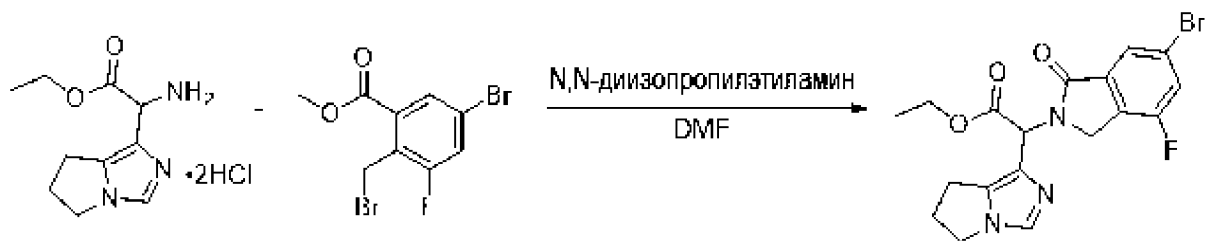
1,20 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 210,1 [M+H]. Маточный раствор концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с IPA (3 x) с получением этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлоридной формы желаемого продукта (32,7 г, 116,4 ммоль, 86% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 210,1 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,93 (s, 4H), 8,56 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,45 – 4,05 (m, 5H), 3,06 – 2,69 (m, 3H), 2,58 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Гц, 4H).

Синтез промежуточного соединения: Этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат



Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорид (4,02 г, 12,62 ммоль) растворяли в DMF (36 мл). Метил-2-(бромметил)-3-фтор-5-йодбензоат (3,81 г, 10,22 ммоль) добавляли, с последующим добавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6,52 г, 50,47 ммоль, 8,79 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь перемешивали при 45 °С. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (2,03 г, 4,33 ммоль, 34,29% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 470,2 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,04 – 7,82 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 18,0$ Гц, 1H), 4,31 – 4,06 (m, 3H), 3,98 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,92 – 2,71 (m, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 3H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Синтез промежуточного соединения: Этил-2-(6-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат

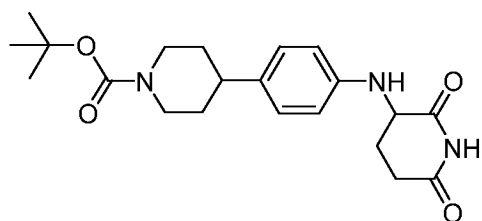


Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорид (6,2 г, 21,97 ммоль)) растворяли в DMF (55 мл). Метил-5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоат (5,73 г, 17,58 ммоль) добавляли, с последующим добавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (11,36 г, 87,89 ммоль, 15,31 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором (2 х). Органический слой сушили и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением этил-2-(6-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (3,2 г, 7,58 ммоль, 34,49% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 422,0 / 424,0 (M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br)

Пример 1.

Синтез 5-[2-[7-Фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксаид, Соединение 1

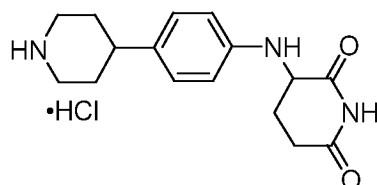
Стадия 1: трет-Бутил-4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилат (CAS 170011-57-1) (798 мг, 2,89 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила. Бикарбонат натрия (485 мг, 5,77 ммоль, 2 эквив.) добавляли с последующим добавлением 3-бромпиперидин-2,6-диона (CAS 62595-74-8) (610 мг, 3,18 ммоль, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

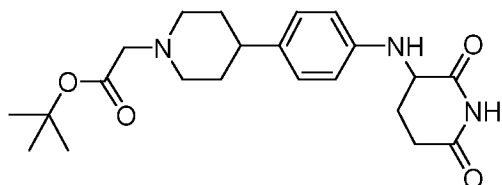
адсорбировали на isolute® и очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 30:70 - 100:0. Желаемый трет-бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (850 мг, 76 % выход) получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 359,4$ ($[(M-tBu+H)^+]$).

Стадия 2: (3RS)-3-[4-(4-Пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



трет-Бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (850 мг, 2,19 ммоль) и HCl (4 М в диоксане) (5,48 мл, 21,9 ммоль, 10 эквив.) объединяли с 10 мл метанола при 0-5°C на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без дальнейшей очистки. Желаемый (3RS)-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид (818 мг, количественный выход, чистота = 87%) получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 286,1$ ($[(M+H)^+]$).

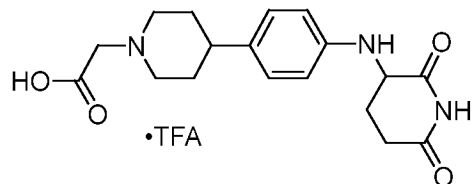
Стадия 3: трет-Бутил-2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат



Смесь (3RS)-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (200 мг, 0,618 ммоль), трет-бутил-2-бромацетата (CAS 5292-43-3) (157 мг, 0,119 ммоль, 0,803 ммоль, 1,3 эквив.) и основания Хунига (399 мг, 0,539 ммоль, 3,09 ммоль, 5 эквив.) в 4,0 мл N,N-диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 50:50 - 100:0. Желаемый трет-бутил-2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-

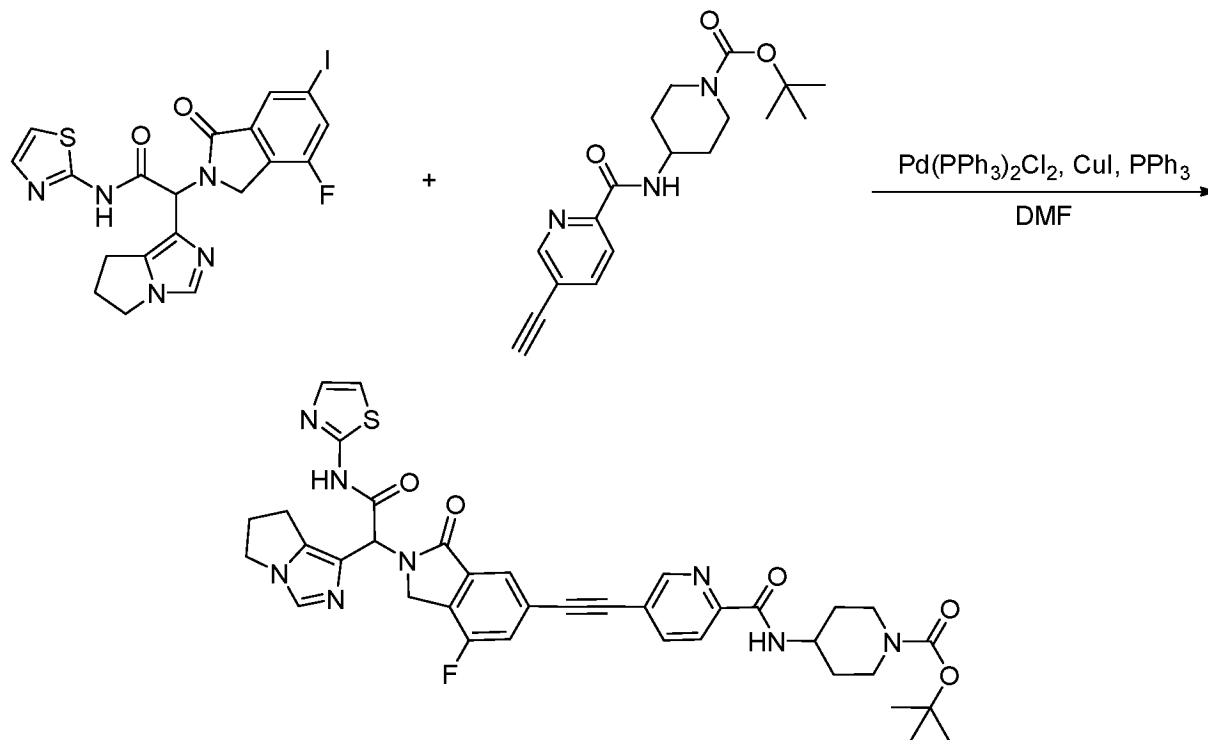
диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (164 мг, 66 % выход) получали в виде белого твердого вещества, МС: $m/e = 402,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 4: трифторацетат 2-[4-[4-[[3(3RS)-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты



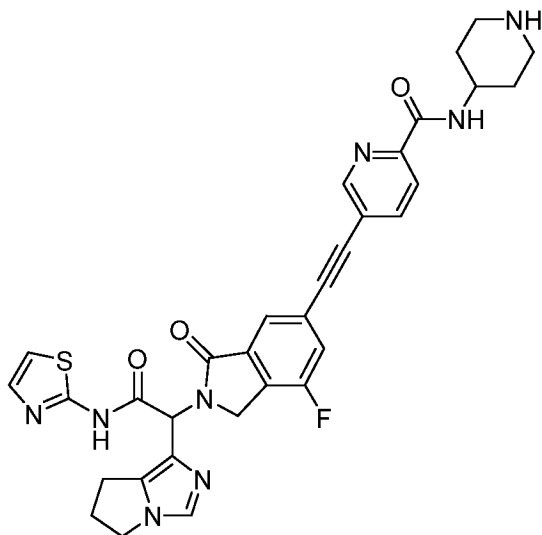
трет-Бутил-2-[4-[4-[[3(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (164 мг, 0,408 ммоль) объединяли с 3,0 мл дихлорметана. Трифторуксусную кислоту (1,48 г, 1 мл, 13 ммоль, 31,8 эквив.) добавляли при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, сушили в глубоком вакууме и использовали без дальнейшей очистки. Желаемый трифторацетат 2-[4-[4-[[3(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (количественный выход) получали в виде светло-голубой пены, МС: $m/e = 346,2$ ($[M+H]^+$).

Синтез промежуточного соединения: трет-бутил-4-[[5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (250 мг, 477,72 мкмоль) и трет-бутил-4-[(5-этинилпиридин-2-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (188,83 мг, 573,26 мкмоль) in DMF (5 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (370,45 мг, 2,87 ммоль, 499,26 мкл) и смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (16,77 мг, 23,89 мкмоль), йодид меди (I) (4,55 мг, 23,89 мкмоль), Трифенилфосфин (12,53 мг, 47,77 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь дополнительно дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин и нагревали при 80 °С при микроволновом облучении в течение 2 ч. Воду добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (3x50 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии 0 - 3% метанола в этилацетате с получением трет-бутил-4-[[5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (280 мг, 376,86 мкмоль, 78,89% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 725,3 [M+H⁺].

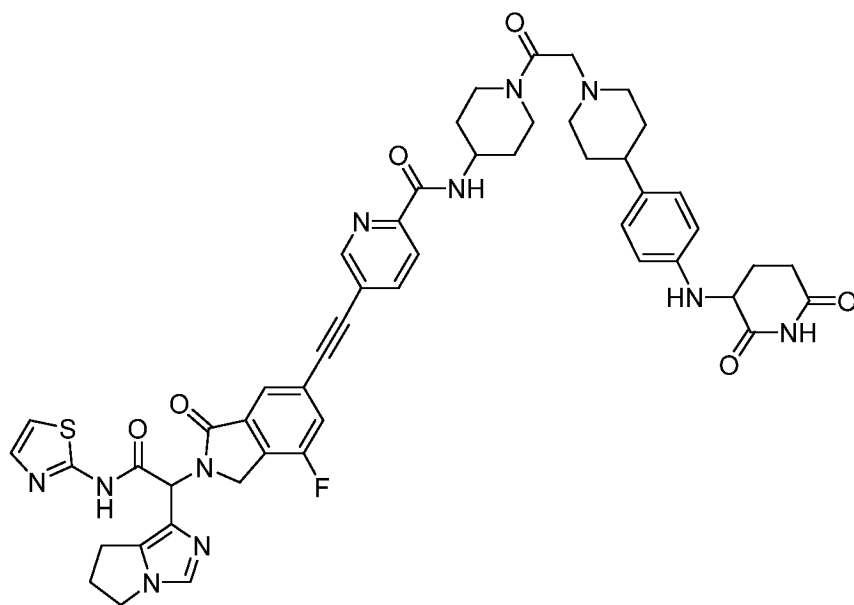
Синтез промежуточного соединения: 5-[2-[7-Фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамида



трет-Бутил-4-[[5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (360 мг, 0,497 ммоль) растворяли в 3,0 мл дихлорметана и 1,5 мл метанола. HCl (4 М в диоксане) (1,24 мл, 4,97 ммоль, 10 эквив.)

добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 и трижды смесью дихлорметан:метанол (9:1). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Желаемый 5-[2-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамид (300 мг, 97 % выход) получали в виде светло-коричневого твердого вещества, МС: $m/e = 625,4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Синтез 5-[2-[7-Фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[[3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид



Трифторацетат

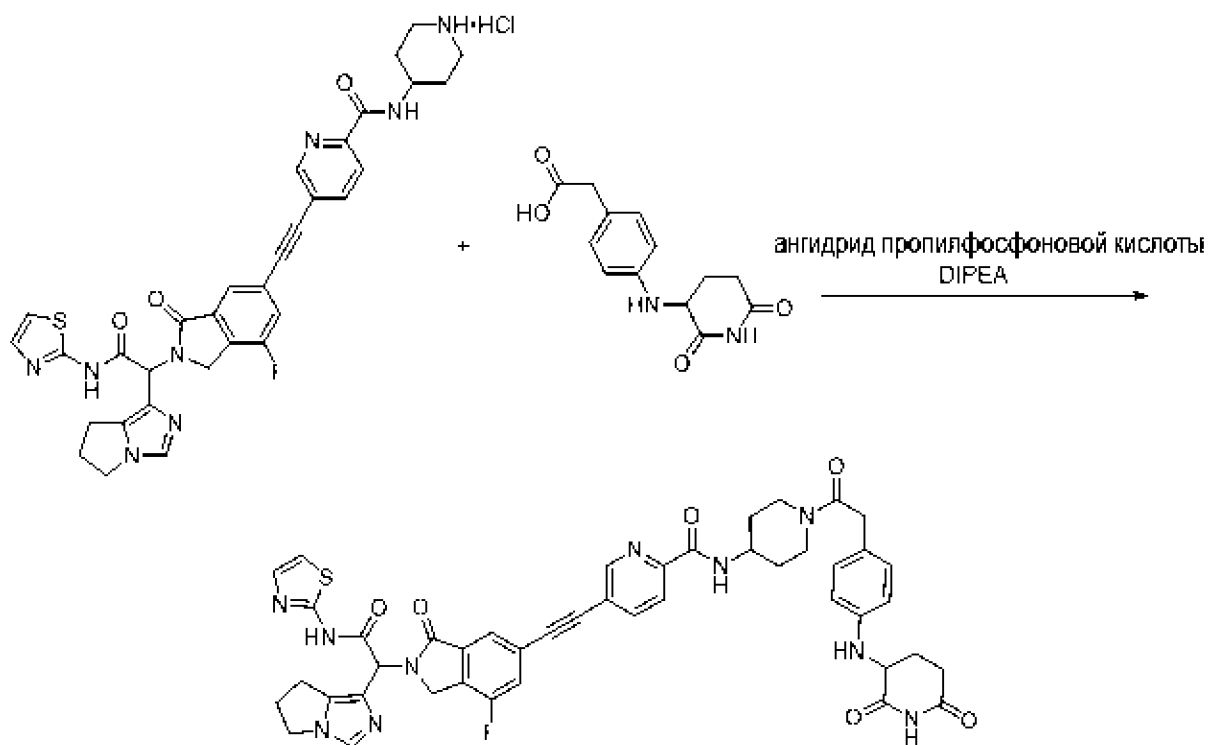
2-[4-[4-[[3RS)-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-

пиперидил]уксусной кислоты (61,3 мг, 0,080 ммоль, 1 эквив.) и 5-[2-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамид (50 мг, 0,080 ммоль) растворяли в 1,0 мл N,N-диметилформамида. Основание Хунига (155 мг, 0,210 мл, 1,2 ммоль, 15 эквив.) добавляли с последующим добавлением ТВТУ (30,8 мг, 0,096 ммоль, 1,2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 и трижды смесью дихлорметан:метанол (9:1). Органические слои промывали водой.

Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 90:10 с получением желаемого Соединения **1** (28 мг, 37 % выход) в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 952,6$ ($[M+H]^+$).

Пример 2.

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид, Соединение 2



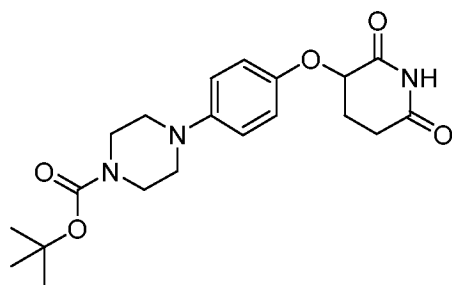
Перемешиваемый раствор 5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамидгидрохлорида (40 мг, 60,50 мкмоль) и 2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]уксусной кислоты (19,04 мг, 72,60 мкмоль) в DMF (1 мл) охлаждали до 0 °С. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (48,13 мг, 151,25 мкмоль) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (46,92 мг, 363,01 мкмоль, 63,23 мкл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2*10 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили Na₂SO₄ и концентрировали в

условиях пониженного давления Неочищенное вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (0-100% 0,1% NH₄OAc в воде и ацетонитриле) с получением Соединения **2** (20 мг, 22,76 мкмоль, 37,62% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 869,2 (M+H). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,55 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 2,0, 0,8 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,21 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 8,09 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,97 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,75 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 4H), 3,56-3,55 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 3H), 2,11-2,10 (m, 1H), 1,91-1,90 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H).

Пример 3.

Синтез 5-[2-[7-Фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид, Соединения 3

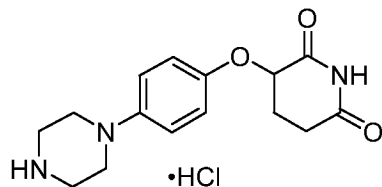
Стадия 1: трет-Бутил-4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]окси]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-карбоксилат (CAS 158985-25-2) (500 мг, 1,8 ммоль) растворяли в 8,0 мл N,N-диметилформамида и охлаждали до 0-5°C. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (180 мг, 4,49 ммоль, 2,5 эквив.) добавляли порциями. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. 3-Бромпиперидин-2,6-дион (CAS 62595-74-8) (517 мг, 2,69 ммоль, 1,5 эквив.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением колотого льда и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением желаемого трет-бутил-4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]окси]фенил]пиперазин-1-

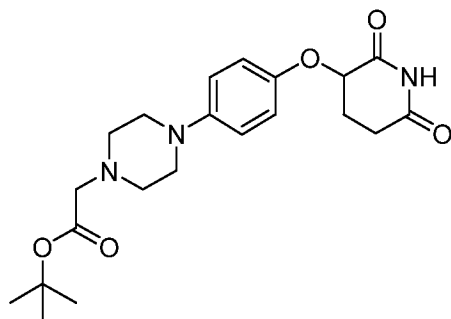
карбоксилата (634 мг, 91 % выход) в виде белого твердого вещества, МС: $m/e = 390,1$ ($[M+H]^+$).

Стадия 2: (3RS)-3-(4-Пиперазин-1-илфенокси)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



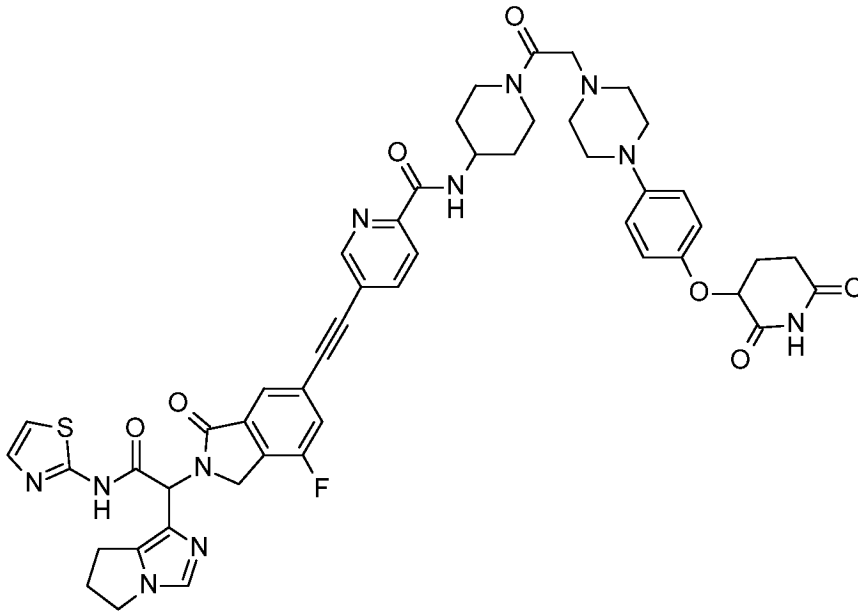
трет-Бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]окси]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (634 мг, 1,63 ммоль) растворяли в 5,0 мл дихлорметана и 2,5 мл метанола. HCl (4 М в диоксане) (4,07 мл, 16,3 ммоль, 10 эквив.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без дальнейшей очистки. Желаемый (3RS)-3-(4-пиперазин-1-илфенокси)пиперидин-2,6-дионгидрохлорид (720 мг, 88 % выход, чистота = 65 %) получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 290,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 3: трет-Бутил-2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества, МС: $m/e = 404,3$ ($[M+H]^+$), в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 1, стадия 3 с использованием в качестве исходных веществ (3RS)-3-(4-пиперазин-1-илфенокси)пиперидин-2,6-дионгидрохлорида и трет-бутил-2-бромацетата (CAS 5292-43-3).

Стадия 4: 5-[2-[7-Фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид

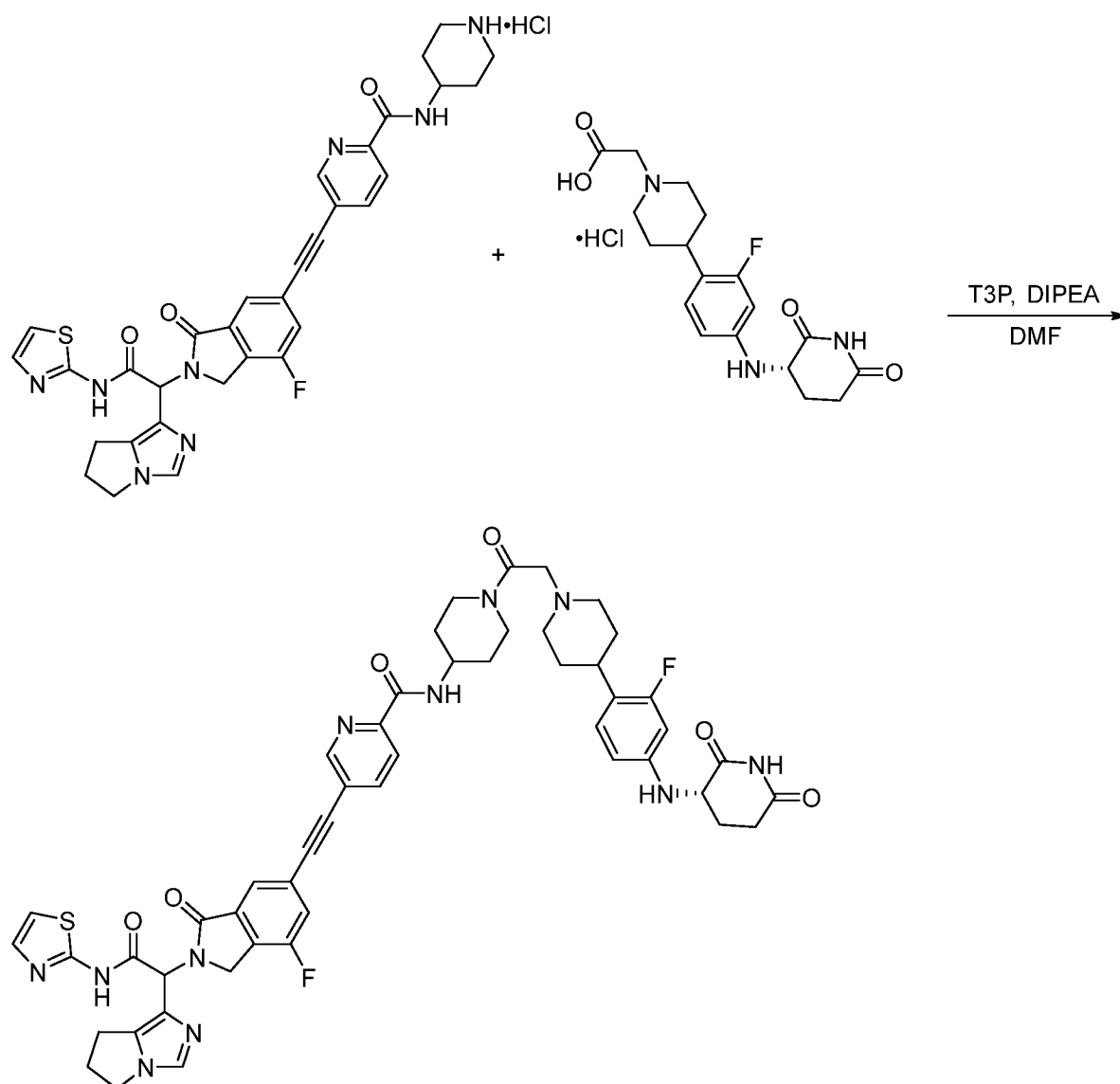


трет-Бутил-2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетат (48,4 мг, 0,120 ммоль, 1,5 эквив.) растворяли в 1,0 мл дихлорметана и трифторуксусную кислоту (183 мг, 0,123 мл, 1,6 ммоль, 20 эквив.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Трифторуксусную кислоту (183 мг, 0,123 мл, 1,6 ммоль, 20 эквив.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток и 5-[2-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксаимид (*Пример 1, стадия 5*) (50 мг, 0,080 ммоль) растворяли в 1,0 мл N,N-диметилформамида. Основание Хунига (155 мг, 0,210 мл, 1,2 ммоль, 15 эквив.) добавляли с последующим добавлением ТВТУ (30,8 мг, 0,096 ммоль, 1,2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 и трижды смесью дихлорметан:метанол (9:1). Органические слои промывали водой. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 90:10 с получением желаемого Соединения **3** (31 мг, 41 % выход) в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 954,7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 4.

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-

3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид, Соединение 4

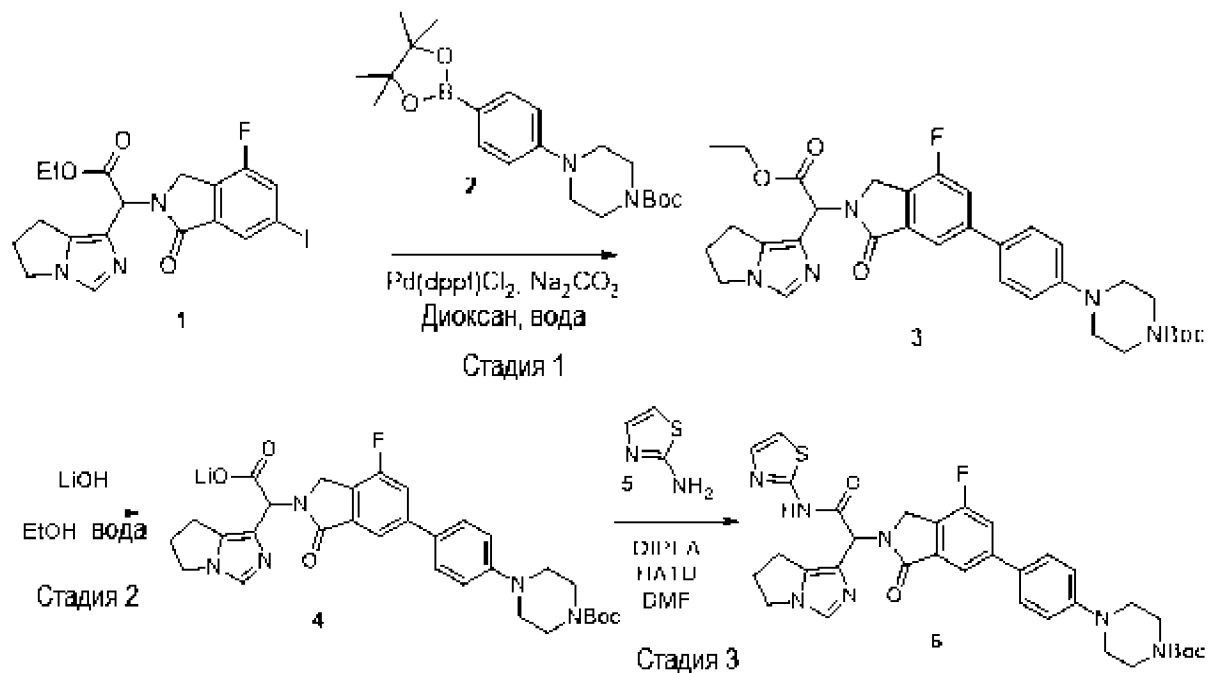


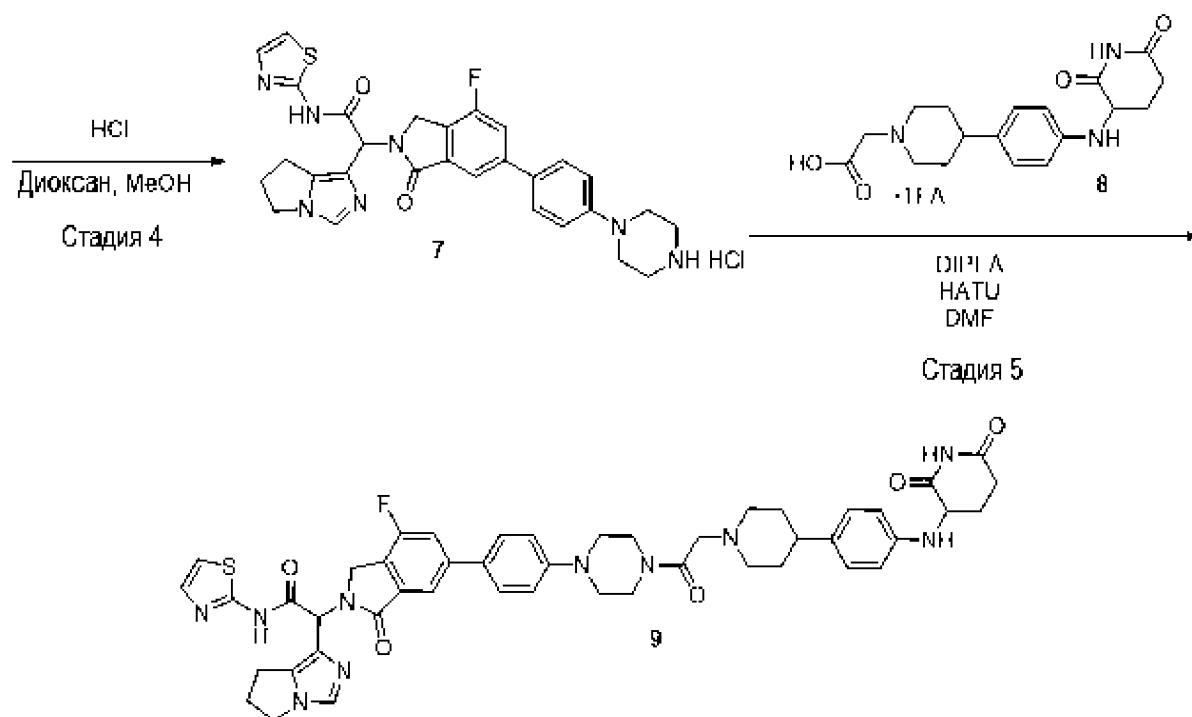
5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамидгидрохлорид (120 мг, 181,50 мкмоль) и гидрохлорид 2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (87,09 мг, 217,80 мкмоль) смешивали в DMF (2 мл). N, N-Диизопропилэтиламин (140,75 мг, 1,09 ммоль, 189,69 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0 °С. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (144,38 мг, 453,76 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (5 мл), твердое соединение выпадало в осадок. Твердое вещество соединение фильтровали и сушили. Неочищенное вещество твердого вещества очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: X-Bridge C8 (50x4,6 мм, 3,5 мкм) (Подвижная фаза А: 10 мМ Ацетат аммония в воде качества Milli-

Q и Подвижная фаза B: Ацетонитрил, Скорость потока: 1,0 мл/мин). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **4** (55 мг, 55,68 мкмоль, 31% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 970,2 [M+H]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,55 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,88-8,83 (m, 2H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,97-6,42 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,01 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 4,85-4,99 (m, 1H), 4,46-4,28 (m, 3H), 4,26-4,01 (m, 2H), 3,99-3,98 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 4H), 2,10-2,07 (m, 3H), 1,91-1,85 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 4H).

Пример 5.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 5





Стадия 1: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат

В круглодонной колбе емкостью 100 мл этил-2-(6-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (2,25 г, 5,33 ммоль) и трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (2,79 г, 7,19 ммоль) растворяли в диоксане (36 мл) и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (217,58 мг, 266,43 мкмоль) и tBuXPhos (336,37 мг, 532,86 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (1,24 г, 11,72 ммоль, 491,11 мкл), растворенного в воде (9 мл). Смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь закупоривали диафрагмой, оборудовали подводом азота и нагревали при 80 °С в термостате в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь разбавляли этилацетатом и органический слой отделяли от водного слоя, а также от твердого осадка. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-10% Метанол в этилацетате) с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (2,70 г, 4,25 ммоль, 79,74% выход) в виде бледно-оранжевой пены. ЖХМС (ИЭР+): 604,8 (M+H) / 504,7 (M-Вос+H)

Стадия 2: 2-(6-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат лития

трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (2700 мг, 4,47 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл). Гидроксид лития (1 М водный раствор, 4,47 мл) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь нагревали и перемешивали в течение 4 часов при 20 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, суспендировали в бензоле, выпаривали, затем помещали в глубокий вакуум с получением лития [2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (2,51 г, 4,32 ммоль, 96,50% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 576,7 (М+Н) / 476,6 (М-Вос+Н)

Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат

Лития [2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий (410 мг, 705,00 мкмоль) и тиазол-2-амин (75,54 мг, 754,35 мкмоль) смешивали в DMF; реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (455,58 мг, 3,52 ммоль, 613,99 мкл) добавляли в реакционную смесь и НАТУ (321,67 мг, 846,00 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Насыщенный раствор NaHCO₃ добавляли и смесь экстрагировали дважды этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (24 г, 0-10% метанол в дихлорметане). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-4-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (195 мг, 297 мкмоль, 66,3 % выход) в виде оранжевого вязкого масла.

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-ил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид; гидрохлорид

трет-Бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (350 мг, 532,11 мкмоль) растворяли в метаноле и раствор хлороводорода (4,0М в диоксане, 1 мл, 4 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов, и реакция

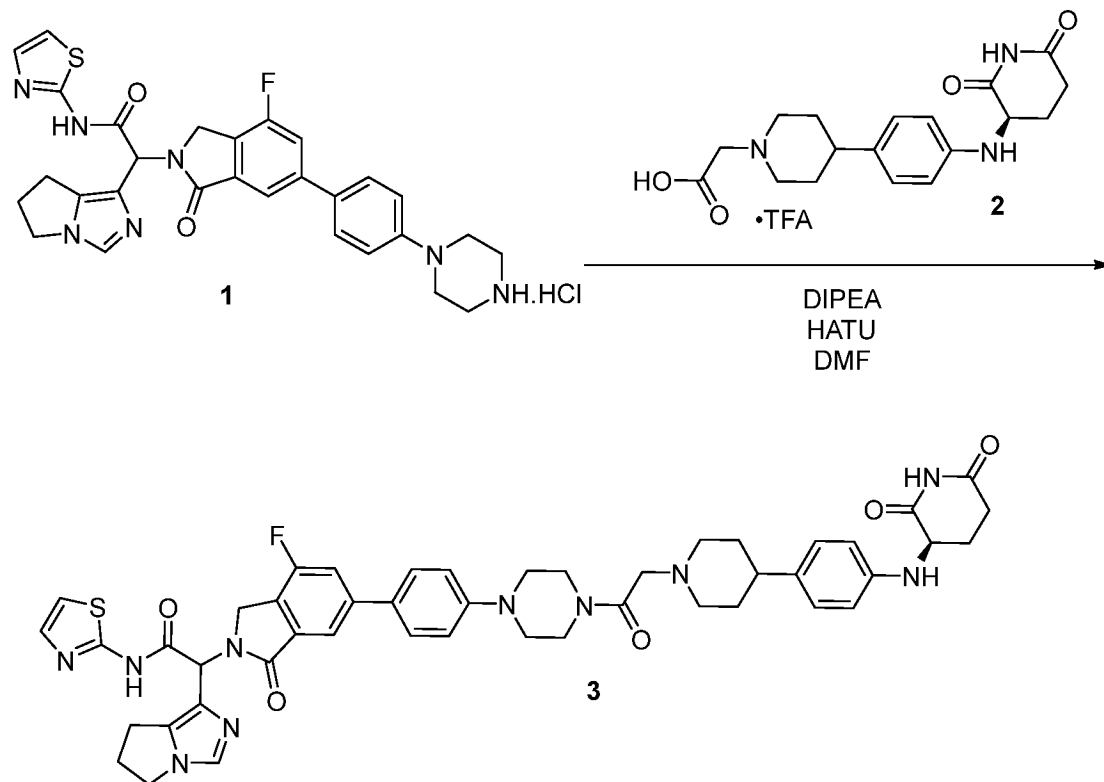
завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78°C и оттаивали с получением плотного янтарного твердого вещества с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид; гидрохлорида (316 мг, 478,71 мкмоль, 89,96% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 558,3 (M+N) / 279,9 (M+2H /2)

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (100 мг, 168,32 мкмоль) и 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (81,20 мг, 176,74 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0°C . N,N-Диизопропилэтиламин (108,77 мг, 841,61 мкмоль, 146,59 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (76,80 мг, 201,99 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в C18 колонку (50 г C18) для очистки методом жидкостной хроматографии низкого давления (5% - 100% ACN (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA) в течение 12 минут). Чистые фракции нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (около 60 мл) и экстрагировали дважды смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. 1 мл воды + 1 мл ацетонитрила добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали при -78°C и лиофилизировали с получением Соединения 5 (45 мг, 49,83 мкмоль, 29,60% выход). ЖХМС (ИЭР+): 885,9 (M+N), ЖХМС (ИЭР-): 883,5 (M-N).

Пример 6

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 6

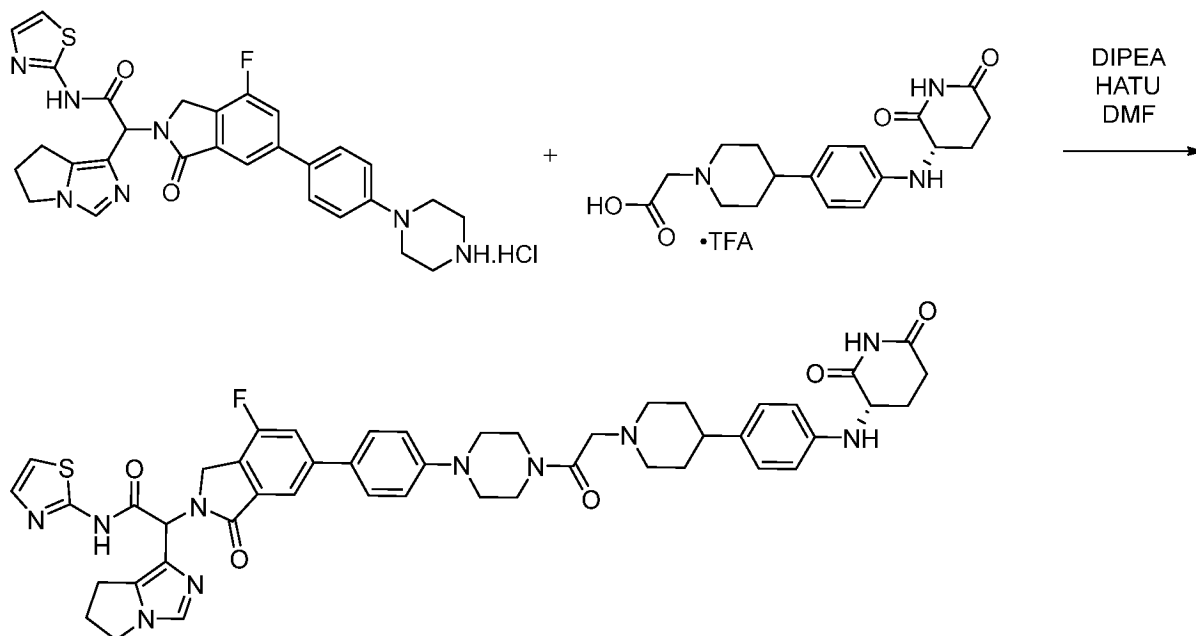


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;гидрохлорид (100 мг, 168,32 мкмоль) и 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (81,20 мг, 176,74 мкмоль) смешивали в DMF, реакцию смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (108,77 мг, 841,61 мкмоль, 146,59 мкл) добавляли в реакцию смесь и HATU (76,80 мг, 201,99 мкмоль) добавляли и реакцию смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ C18 колонку (50 г C18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, вводили в колонку с 24 г силикагеля, промывают 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Желаемый продукт выходил поздно. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в

дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Соединение суспендировали в смеси ацетонитрил:вода и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали при -78°C и лиофилизировали с получением Соединения **6** (44 мг, 49,47 мкмоль, 29,39% выход). ЖХМС: вр. удерж. = 1,155 мин, MS (ИЭР+): 885,6 (M+H), MS (ИЭР-): 883,5 (M-H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 10,6, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,63 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,37 – 4,09 (m, 2H), 4,09 – 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,25 (d, J = 37,3 Гц, 5H), 2,92 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,83 – 2,62 (m, 2H), 2,62 – 2,51 (m, 2H), 2,47 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 2H), 2,10 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 1,85 (qd, J = 12,6, 5,1 Гц, 1H), 1,70 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,57 (q, J = 11,9 Гц, 2H). 47 протонов обнаружено / 49 рассчитано (растворитель, поглощение водой)

Пример 7

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 7



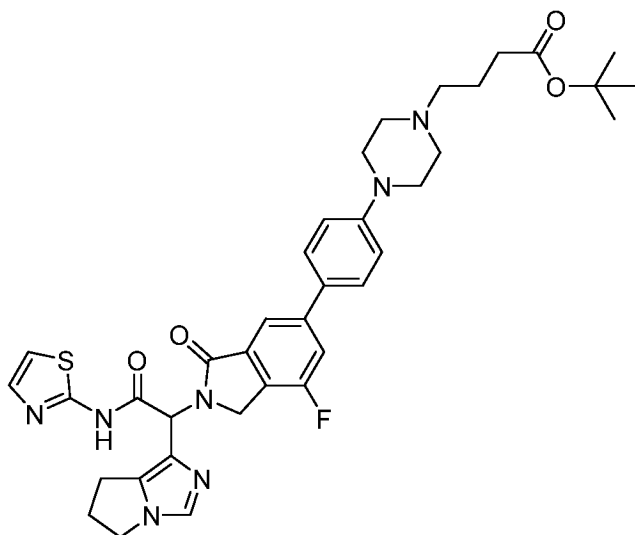
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (100 мг, 168,32 мкмоль) и трифторацетат 2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (81,20 мг, 176,74 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную

смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (108,77 мг, 841,61 мкмоль, 146,59 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (76,80 мг, 201,99 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ C18 колонку (50 г C18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Желаемый продукт выходил поздно. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Соединение суспендировали в смеси ацетонитрил:вода и смесь тщательно облучали ультразвуком и встряхивали. Суспензию замораживали при -78°С и лиофилизировали с получением Соединения 7 (22,8 мг, 25,50 мкмоль, 15,15% выход). ЖХМС (ИЭР+): 885,9 (M+H) / 443,8 (M+2H /2), MS (ИЭР-): 883,5 (M-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 10,6, 1,4 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,01 – 6,82 (m, 2H), 6,72 – 6,49 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,63 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,37 – 4,15 (m, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,25 (d, J = 37,1 Гц, 4H), 2,92 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,82 – 2,65 (m, 2H), 2,56 (dq, J = 17,5, 4,2 Гц, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,39 – 2,22 (m, 1H), 2,08 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,98 – 1,75 (m, 1H), 1,70 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,57 (q, J = 12,1 Гц, 2H).

Пример 8

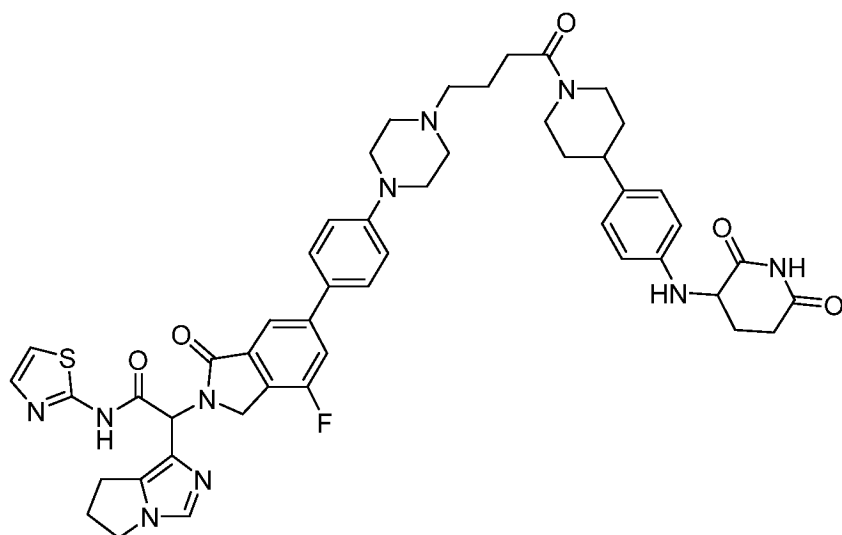
(2RS)-2-(6,7-Дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[4-[4-оксо-4-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиперазин-1-ил]фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 8

Стадия 1: трет-Бутил-4-[4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-ил]бутаноат



(2RS)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид (Пример 5, стадия 9) (60 мг, 0,108 ммоль) и основание Хунига (69,5 мг, 0,094 мл, 0,538 ммоль, 5 эквив.) растворяли в 1,0 мл N,N-диметилформамида. трет-Бутил-4-бромбуаноат (CAS 110661-91-1) (38,4 мг, 0,028 мл, 0,172 ммоль, 1,6 эквив.) добавляли и реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃ и дважды этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 90:10 с получением желаемого трет-бутил-4-[4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-ил]буаноата (30 мг, 40 % выход) в виде светло-желтого масла, MS: m/e = 700,6 ([M+H]⁺).

Стадия 2: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[4-[4-оксо-4-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиперазин-1-ил]фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

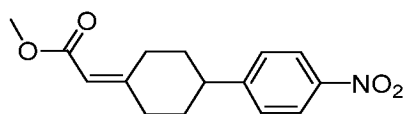


Указанное в заголовке соединение, **Соединение 8**, получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 913,7$ ($[M+H]^+$) в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 4, стадия 4, с использованием в качестве исходных веществ трет-бутил-4-[4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-ил]буаноата (*Пример 6, стадия 1*) и (3RS)-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (*Пример 1, стадия 2*).

Пример 9

(2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 9

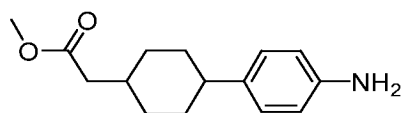
Стадия 1: Метил-2-[4-(4-нитрофенил)циклогексиден]ацетат



4-(4-Нитрофенил)циклогексан-1-он (*CAS 124500-60-3*) (2,00 г, 9,12 ммоль) суспендировали в 15 мл THF и охлаждали до 0-5°C. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (365 мг, 9,12 ммоль, 1 эквив.) добавляли четырьмя порциями и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов (суспензия А). Во второй колбе гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (620 мг, 15,5 ммоль, 1,7 эквив.) суспендировали в 10 мл THF и охлаждали до 0-5°C. Триметилфосфоацетат (1,99 г, 10,9 ммоль, 1,2 эквив.), растворенный в 15 мл THF, добавляли при 0-5°C и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в

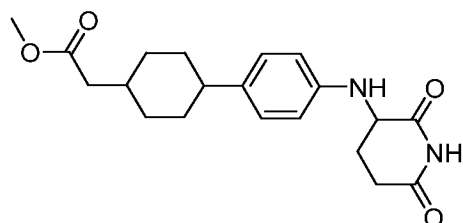
течение 5 часов (суспензия В). Суспензия А (с 20 мл THF) добавляли капельно к суспензии В и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на isolute® досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 0:100 - 20:80 с получением желаемого метил-2-[4-(4-нитрофенил)циклогексил]ацетата (1,822 г, 73 % выход) в виде белого твердого вещества, МС: $m/e = 276,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 2: Метил-2-[4-(4-аминофенил)циклогексил]ацетат



Метил-2-(4-(4-нитрофенил)циклогексил)ацетат (Пример 8, стадия 1) (900 мг, 3,27 ммоль) растворяли в 10 мл этилацетата. Колбу дважды поочередно помещали в вакуум и обратно насыщали аргоном. Палладий на углероде (10 % Pd) (80 мг, 0,08 ммоль, 0,023 эквив., 10 %) добавляли. Колбу помещали в вакуум, продували аргоном, помещали в вакуум и продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Желаемый метил-2-[4-(4-аминофенил)циклогексил]ацетат (741 мг, 92 % выход) получали в виде светло-красного твердого вещества, МС: $m/e = 248,3$ ($[M+H]^+$).

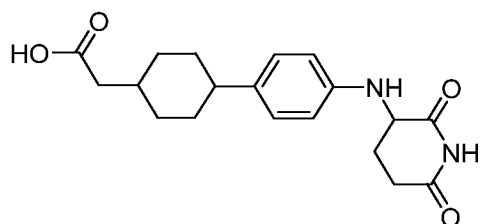
Стадия 3: Метил-2-[4-[4-[[3(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]ацетат



Метил-2-[4-(4-аминофенил)циклогексил]ацетат (Пример 8, стадия 2) (370 мг, 1,5 ммоль) растворяли в 6,2 мл ацетонитрила. Бикарбонат натрия (503 мг, 5,98 ммоль, 4 эквив.) добавляли с последующим добавлением 3-бромпиперидин-2,6-диона (CAS 62595-74-8) (316 мг, 1,65 ммоль, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в

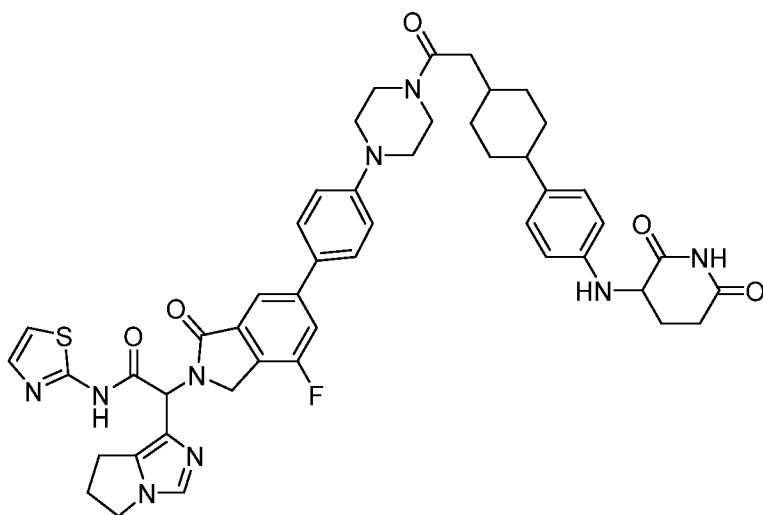
течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, адсорбировали на isolute® и очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 0:100 - 50:50. Желаемый метил-2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]ацетат (355 мг, 66 % выход) получали в виде светло-голубого твердого вещества, МС: $m/e = 359,4$ ($[M+H]^+$).

Стадия 4: 2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]уксусная кислота



Метил-2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]ацетат (Пример 8, стадия 3) (352 мг, 0,98 ммоль) растворяли в фосфорной кислоте (5,71 г, 3,4 мл, 49,5 ммоль, 50,5 эквив.) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и 10 мл воды добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь осторожно добавляли к холодному насыщенному NaHCO_3 (15 мл). Затем насыщенный раствор Na_2CO_3 (5 мл) добавляли капельно при 0-5°C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на isolute® досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 0:100 - 65:35 с получением желаемой 2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]уксусной кислоты (151 мг, 40 % выход, чистота = 90 %) в виде светло-голубого твердого вещества, МС: $m/e = 345,3$ ($[M+H]^+$).

Стадия 5: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[4-[2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

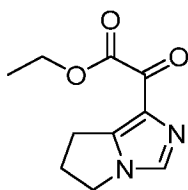


Указанное в заголовке соединение, **Соединение 9**, получали в виде белой пены, МС: $m/e = 884,7$ ($[M+H]^+$) в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 1, стадия 5 с использованием в качестве исходных веществ (2RS)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (Пример 5, стадия 3) и 2-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]циклогексил]уксусной кислоты (Пример 8, стадия 4).

Пример 10.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 10

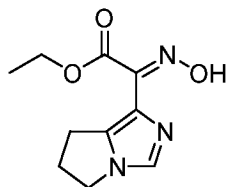
Стадия 1: Этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксоацетат



К раствору этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (CAS 869113-97-3) (20,0 г, 102,97 ммоль), растворенному в 200 мл 1,4-диоксана, добавляли диоксид селена (22,85 г, 205,94 ммоль, 2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при 80°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту от петролейный эфир:этилацетат 2:1 до этилацетат:этанол 10:1 с получением желаемого этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-

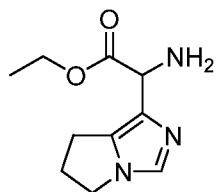
с]имидазол-1-ил)-2-оксоацетата (количественный выход) в виде светло-коричневого масла, МС: $m/e = 209,1$ ($[M+H]^+$).

Стадия 2: Этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-гидроксииминоацетат



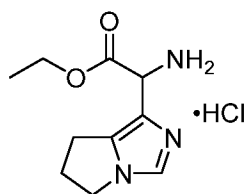
К раствору __этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксоацетата (17,5 г, 84,05 ммоль), растворенному в 145 мл этанола, добавляли гидросиламингидрохлорид (6,42 г, 92,45 ммоль, 1,1 эквив.) и ацетат натрия (13,79 г, 168,1 ммоль, 2 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали водой и пять раз смесью этанол/THF/этилацетат 1:1:8. Органические слои концентрировали досуха. Желаемый этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-гидроксииминоацетат (15 г, 80 % выход) получали в виде желтого твердого вещества, МС: $m/e = 224,1$ ($[M+H]^+$) и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: Этил-(2RS)-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



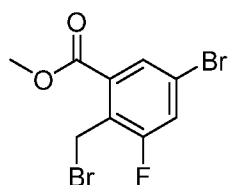
К раствору __этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-гидроксииминоацетата (15,0 г, 67,2 ммоль) растворяли в 225 мл этанола и 120 мл THF добавляли Pd/C (30,0 г, 67,2 ммоль, 1 эквив., 10%) при комнатной температуре. Смесь гидрировали H_2 при 45°C в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Желаемый этил-(2RS)-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (количественный выход) получали в виде коричневого масла, МС: $m/e = 210,1$ ($[M+H]^+$) и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: Этил-(2RS)-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатгидрохлорид



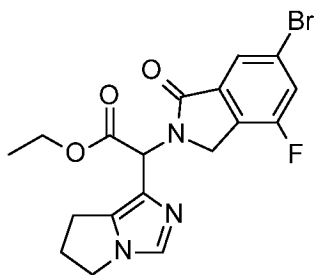
Раствор этил-(2RS)-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (15,0 г, 82,79 ммоль) в HCl/EtOH (300 мл, 1200 ммоль, 14,5 эквив., 2,5 моль/л) перемешивали при 25 °С в течение 36 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме ниже 25°С с получением остатка в виде коричневого масла. 150 мл ацетонитрила добавляли к остатку и выпавшее в осадок желтое твердое вещество собирали и сушили в вакууме ниже 25 °С с получением желаемого этил-(2RS)-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатгидрохлорида (количественный выход) в виде желтого твердого вещества, МС: m/e = 210,1 ([M+H]⁺).

Стадия 5: Метил-5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоат



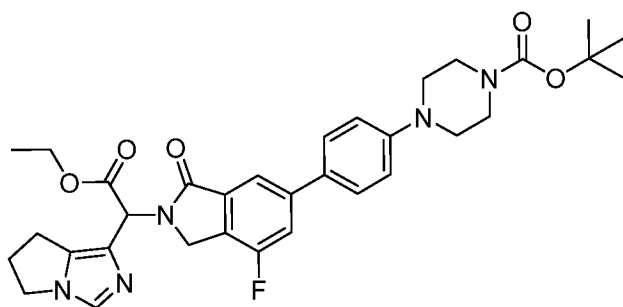
Метил-5-бром-3-фтор-2-метилбензоат (CAS 2090424-20-5) (5,91 г, 23,9 ммоль) растворяли в 100 мл трифтортолуола и N-бромсукцинимид (4,26 г, 23,9 ммоль, 1 эквив.) и AIBN (393 мг, 2,39 ммоль, 0,1 эквив.) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 110°С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, экстрагировали водой и дважды этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 0:100 - 50:50 с получением желаемого метил-5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоата (7,29 г, 94 % выход) в виде светло-желтой жидкости, МС: m/e = 326,8 ([M+H]⁺).

Стадия 6: Этил-(2RS)-2-(6-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



Этил-(2RS)-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатгидрохлорид (4,15 г, 16,9 ммоль, 1 эквив.) растворяли в 35 мл N,N-диметилформамида. Метил-5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоат (5,0 г, 15,3 ммоль) и триэтиламин (10,7 мл, 76,7 ммоль, 5 эквив.) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали водой и дважды этилацетатом. Органические слои экстрагировали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 90:10 с получением желаемого этил-(2RS)-2-(6-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (2,6 г, 40 % выход) в виде желтого твердого вещества, МС: m/e = 422,1/424,1 ([M+H]⁺).

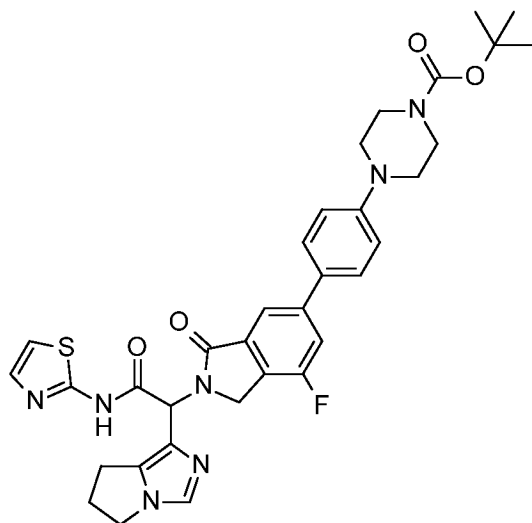
Стадия 7: трет-Бутил-4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



Этил-(2RS)-2-(6-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (56 мг, 0,133 ммоль) и (4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)фенил)бороновую кислоту (CAS 457613-78-4) (41 мг, 0,133 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в 1,0 мл 1,2-диметоксиэтана и 2М вод. раствора Na₂CO₃ (0,199 мл, 0,398 ммоль, 3,0 эквив.). Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (15 мг, 0,0133 ммоль, 0,1 эквив.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем

экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 5:95 - 100:0. Желаемый трет-бутил-4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (48 мг, 60 % выход) получали в виде светло-коричневого масла, МС: $m/e = 604,4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

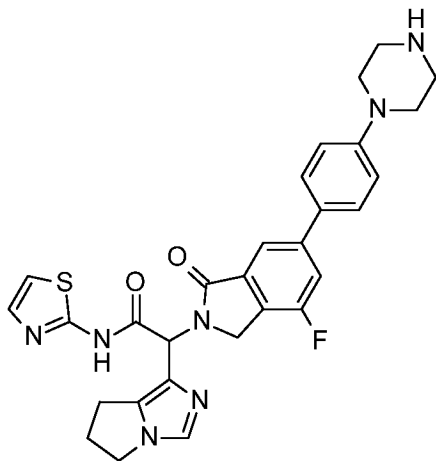
Стадия 8: трет-Бутил-4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (48 мг, 0,0795 ммоль) объединяли с 11 мл этанола с получением светло-желтого раствора. LiOH (1M в воде) (0,0954 мл, 0,0954 ммоль, 1,2 эквив.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в этанол и концентрировали в вакууме и затем растворяли в 7,0 мл N,N -диметилформамида. Тиазол-2-амин (9,55 мг, 0,0954 ммоль, 1,2 эквив.) и основание Хунига (0,0694 мл, 0,398 ммоль, 5 эквив.) добавляли с последующим добавлением HATU (36,3 мг, 0,0954 ммоль, 1,2 эквив.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой

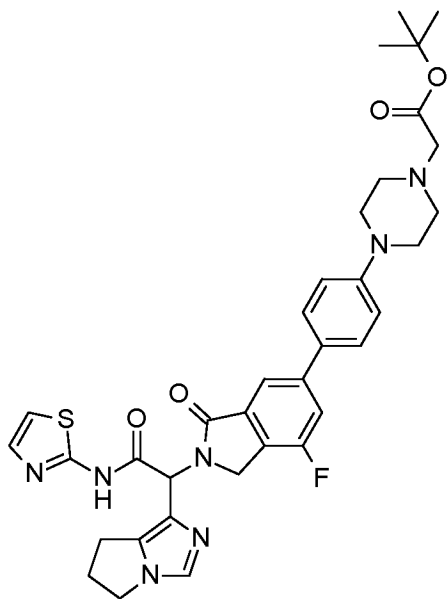
подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 90:10 с получением желаемого трет-бутил-4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (22 мг, 42 % выход) в виде желтого масла, МС: $m/e = 658,3$ ($[M+H]^+$).

Стадия 9: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



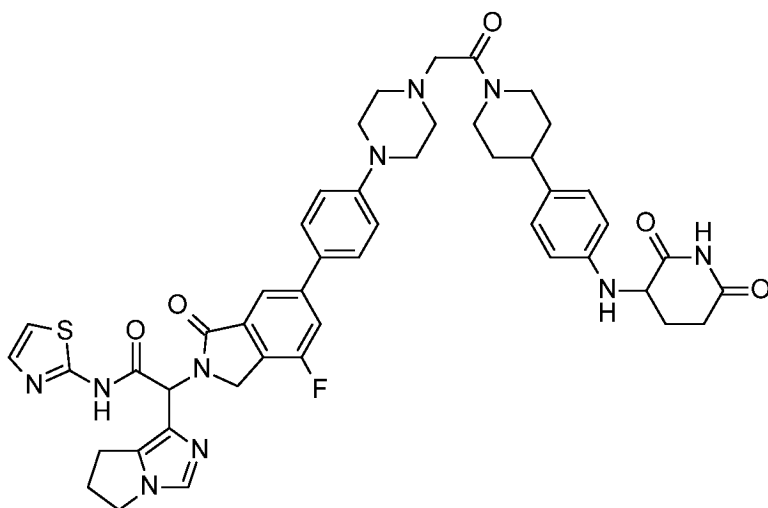
трет-Бутил-4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (26 мг, 0,0395 ммоль) растворяли в 0,5 мл дихлорметана и 0,25 мл метанола. HCl (4 М в диоксане) (0,099 мл, 0,395 ммоль, 10 эквив.) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃ и дважды дихлорметаном. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Желаемый (2RS)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид (22 мг, 99,8 % выход) получали в виде светло-желтого масла, МС: $m/e = 558,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 10: трет-Бутил-2-[4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-ил]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 1, стадия 3 с использованием в качестве исходных веществ (2RS)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида и трет-бутил-2-бромацетата (CAS 5292-43-3).

Стадия 11: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[4-[2-оксо-2-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]этил]пиперазин-1-ил]фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

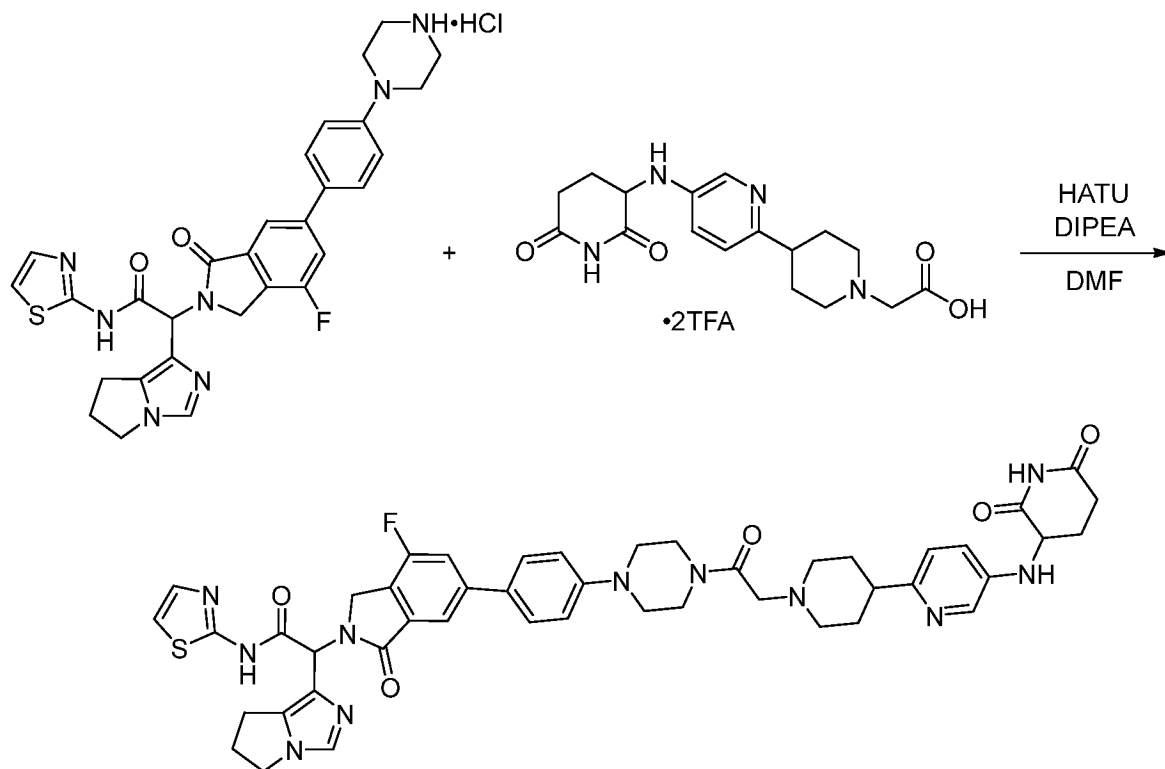


Указанное в заголовке соединение, **Соединение 10**, получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 885,6$ ($[M+H]^+$) в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 3, стадия 4 с использованием в качестве исходных веществ трет-бутил-2-[4-[4-[7-фтор-3-оксо-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-

ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]изоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-ил]ацетата и (3RS)-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (Пример 1, стадия 2).

Пример 11.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 11

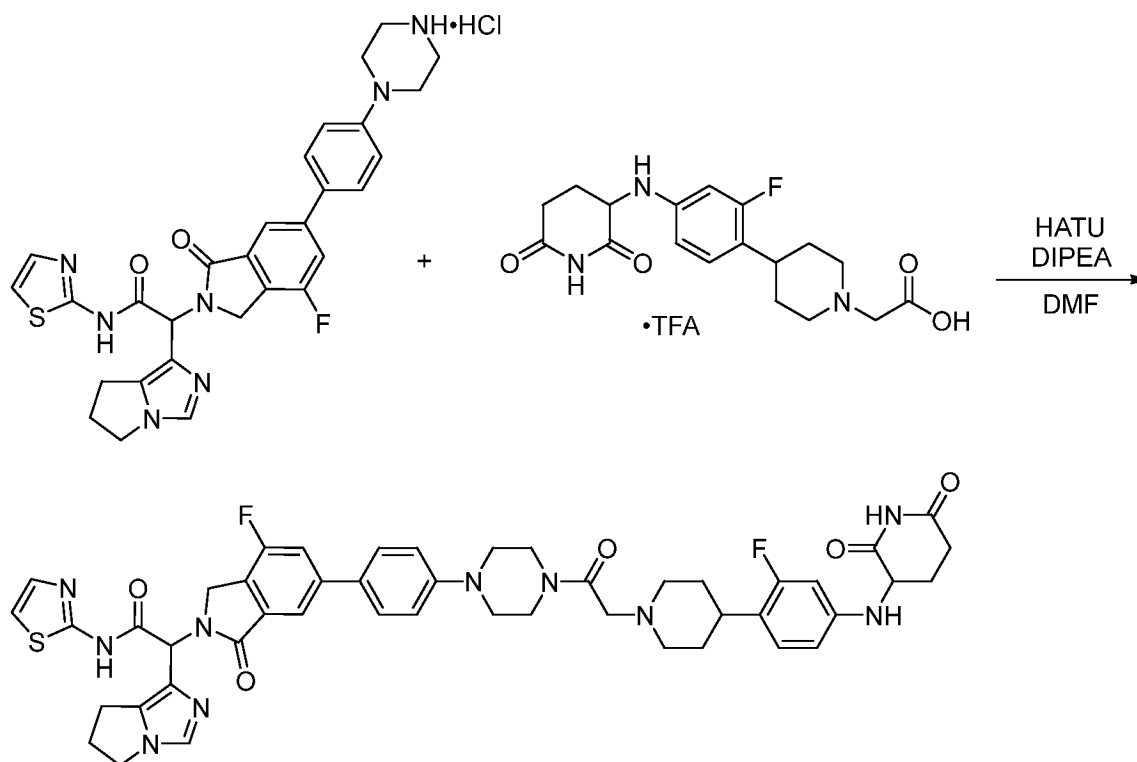


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид; гидрохлорид (75 мг, 126,24 мкмоль) и бис(трифторацетат) 2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (79,77 мг, 138,87 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. *N,N*-Диизопропилэтиламин (81,58 мг, 631,21 мкмоль, 109,94 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (62,40 мг, 164,11 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (60 мл), экстрагировали смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане,

вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток в дихлорметане переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Соединение суспендировали в смеси ацетонитрил:вода и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **11** (35 мг, 39,11 мкмоль, 30,98% выход). ЖХМС (ИЭР+): 886,6 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,97 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J = 1,8$ Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,92 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,33 (ddd, $J = 12,2, 7,8, 4,9$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,11 – 3,85 (m, 2H), 3,70 (d, $J = 58,2$ Гц, 4H), 3,21 (s, 4H), 2,93 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,85 – 2,65 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (qd, $J = 12,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,84 – 1,48 (m, 4H).

Пример 12.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение **12**

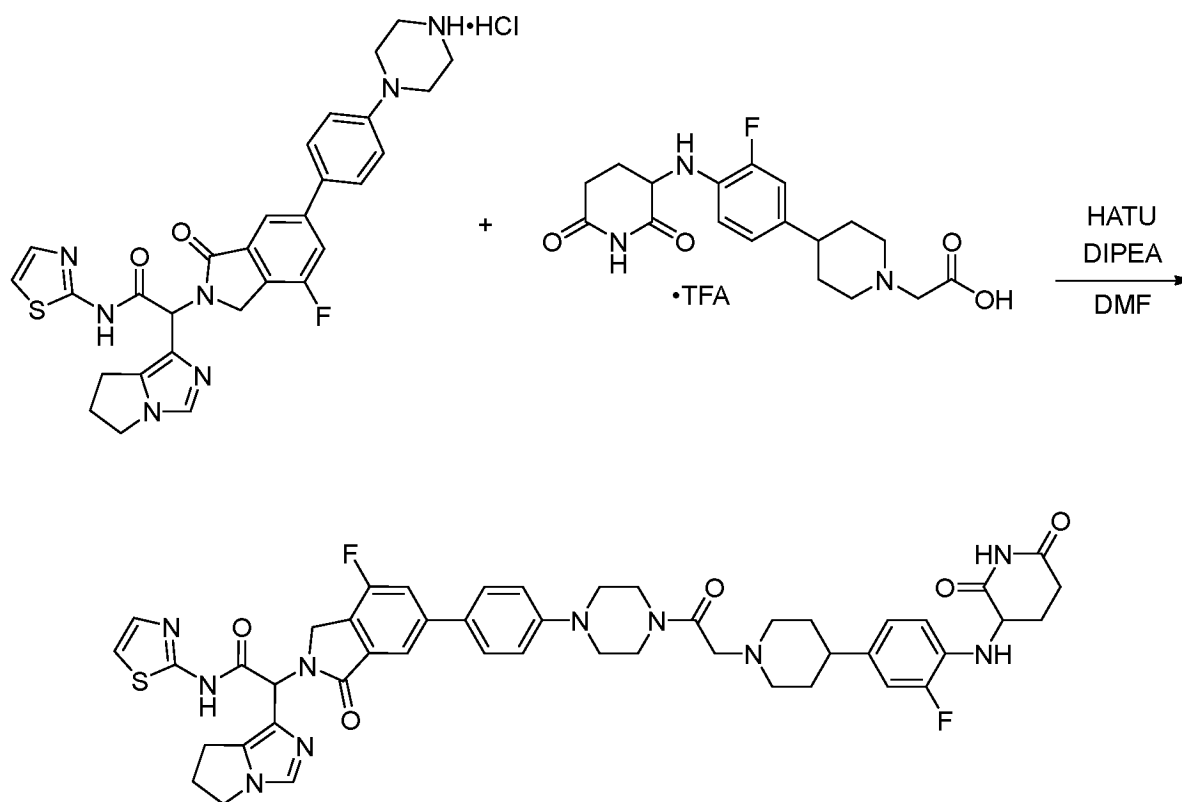


2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-ил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, гидрохлорид (51,85 мг, 87,28 мкмоль)

и 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (50 мг, 104,73 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (56,40 мг, 436,39 мкмоль, 76,01 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (43,14 мг, 113,46 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ C18 колонку (50 г C18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (60 мл), экстрагировали смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. 1 мл воды + 1 мл ацетонитрила добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **12** (20 мг, 21,48 мкмоль, 24,62% выход). ЖХМС (ИЭР+): 903,7 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,93 – 7,63 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,58 – 6,32 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,99 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,80 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 4,30 (td, *J* = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 4,22 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,85 – 3,45 (m, 4H), 3,25 (d, *J* = 34,8 Гц, 6H), 2,93 (d, *J* = 10,7 Гц, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,64 – 2,51 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,18 – 1,97 (m, 3H), 1,95 – 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 4H).

Пример 13.

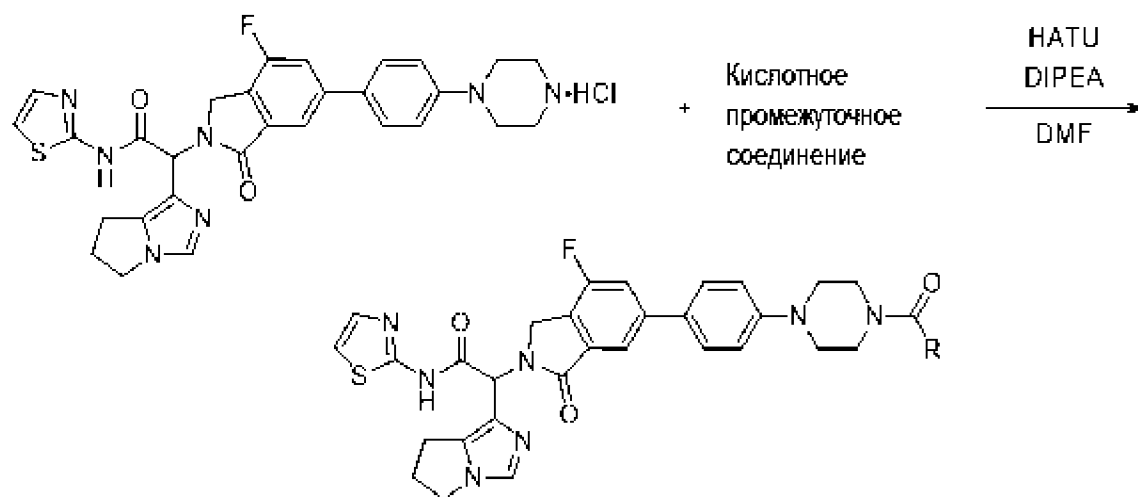
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамид, Соединение 13



2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;гидрохлорид (48,5 мг, 81,64 мкмоль) и 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (46,77 мг, 97,96 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (52,75 мг, 408,18 мкмоль, 71,10 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (40,35 мг, 106,13 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил +0,1% TFA в воде +0,1% TFA в течение 12 минут). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (60 мл), экстрагировали смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Соединение, растворенное в смеси вода:ацетонитрил (1 мл:1 мл), добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **13** (15,5 мг, 16,65 мкмоль,

20,40% выход). ЖХМС (ИЭР+): 903,6 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J = 10,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,94 (dd, $J = 13,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 6,75 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,38 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,35 (ddd, $J = 12,6, 7,9, 5,2$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,10 – 3,88 (m, 2H), 3,69 (d, $J = 54,2$ Гц, 4H), 3,26 (d, $J = 31,5$ Гц, 6H), 2,93 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,83 – 2,69 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 1,88 (m, 4H), 1,73 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 1,58 (q, $J = 12,1$ Гц, 2H).

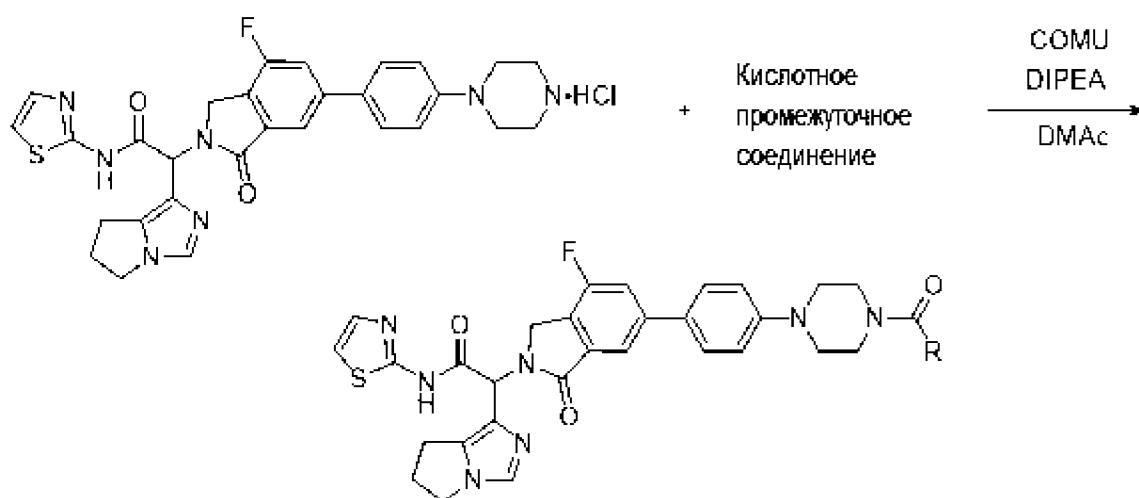
Общая методика А1 сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида с кислотами



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (1 эквив.) и подходящее кислотное промежуточное соединение (1,2 эквив.) смешивали в DMF (0,2 М), реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (5 эквив.) добавляли в реакционную смесь и HATU (1,3 эквив.) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в

дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Соединение суспендировали в смеси ацетонитрил:вода и смесь тщательно облучали ультразвуком и встряхивали. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

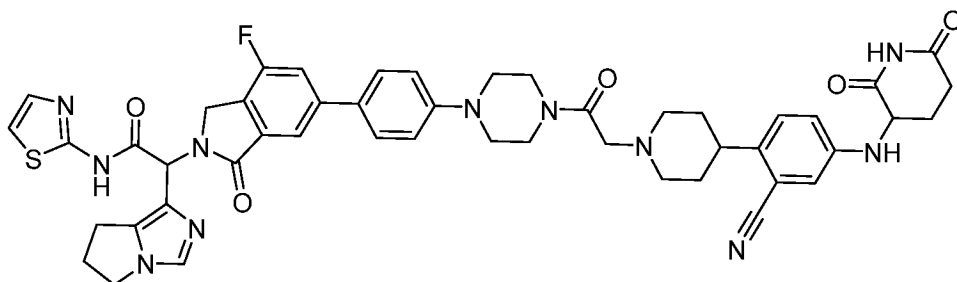
Общая методика В1 сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида с кислотами



К раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (1 эквив.) и подходящего кислотного промежуточного соединения (1,2 эквив.) в DMAc (0,2 М) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (34,77 мг, 268,99 мкмоль, 46,85 мкл) и гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (57,60 мг, 134,50 мкмоль) при 0 °С реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления и неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Agilent препаративная C18 (50*21,2 мм, 5 мкм). Элюирующая смесь: 10 mM Ацетат аммония в воде:Ацетонитрил. Чистые фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 14.

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 14



Общая методика A1

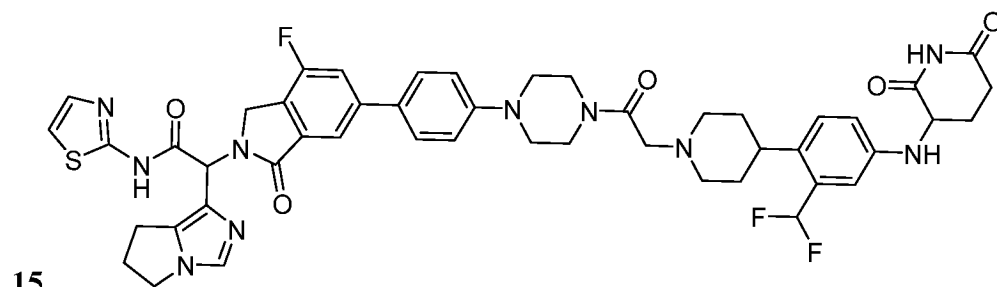
ЖХМС (ИЭР+): 910,5 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J = 10,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,23 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,39 (ddd, $J = 12,3, 7,9, 4,9$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 3,98 (ddd, $J = 10,2, 8,0, 4,8$ Гц, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,61 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,27 (dd, $J = 32,1, 12,0$ Гц, 3H), 2,97 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,85 – 2,52 (m, 3H), 2,30 – 1,96 (m, 3H), 1,89 (dt, $J = 12,3, 6,1$ Гц, 1H), 1,69 (s, 4H).

50% Выход.

Пример 15.

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение



15

Общая методика A1

ЖХМС (ИЭР+): 935,7 (M+H)

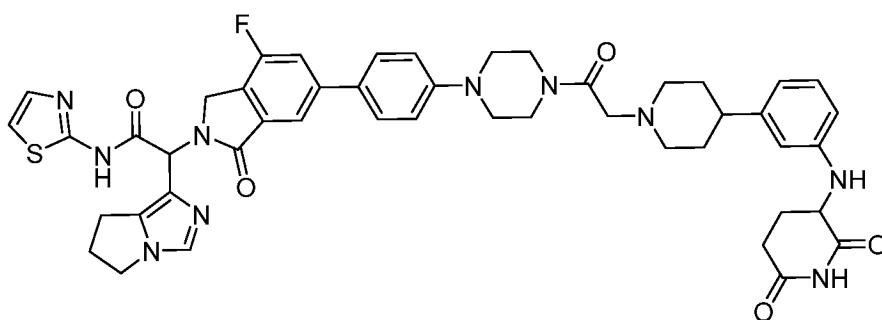
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 10,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 6,87 – 6,68 (m, 2H), 6,16

(s, 1H), 6,00 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,33 (ddd, $J = 12,2, 7,8, 4,9$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,75 (dt, $J = 19,2, 12,6, 6,4$ Гц, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,25 – 1,98 (m, 3H), 1,90 (tt, $J = 12,0, 6,1$ Гц, 1H), 1,65 (d, $J = 21,2$ Гц, 4H).

26% Выход.

Пример 16.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 16



Общая методика A1

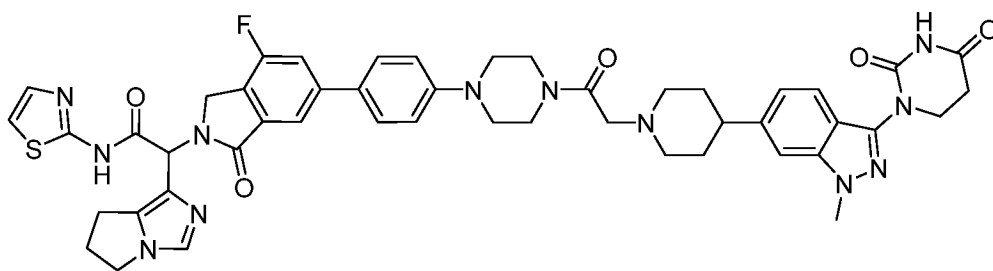
ЖХМС (ИЭР+) 885,2 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,89 – 7,65 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,37 (s, 3H), 7,26 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,99 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,57 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,54 – 6,38 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,73 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,32 (ddd, $J = 11,9, 7,5, 4,8$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,09 – 3,87 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,33 – 3,25 (m, 7H), 3,22 (d, $J = 7,4$ Гц, 4H), 2,95 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,88 – 2,68 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,47 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,53 (m, 4H).

15% Выход.

Пример 17.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 17



Общая методика A1

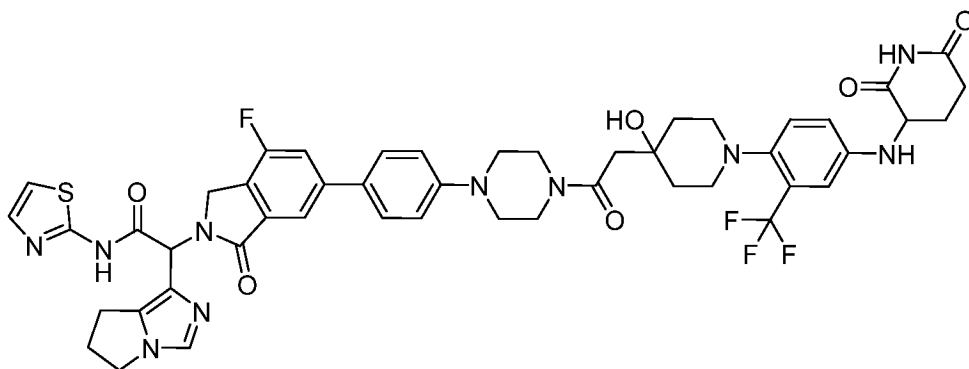
ЖХМС (ИЭР+) 925,4 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 12,51 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,82 – 7,64 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J = 18,9, 8,5$ Гц, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,90 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,74 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,17 (s, 2H), 1,80 (d, $J = 20,6$ Гц, 4H).

25% Выход.

Пример 18.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-(трифторметил)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 18



Общая методика B1

ЖХМС (ИЭР+) 969,3 (M+H)

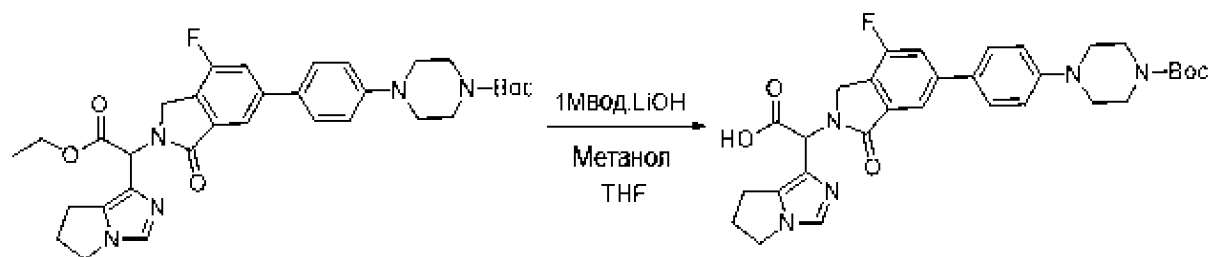
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 12,48 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,32 (d, $J = 9,20$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 8,80$ Гц, 3H), 6,92-6,88 (m, 2H), 6,16 (d, $J = 8,00$ Гц, 1H), 6,05 (bs, 1H), 4,93-4,90 (m, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 17,60$ Гц, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,71 (bd, $J = 26,00$ Гц, 3H), 3,25-3,19 (m, 3H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,68-2,67 (m, 5H), 2,10-2,07 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 6H).

12% Выход.

Пример 19.

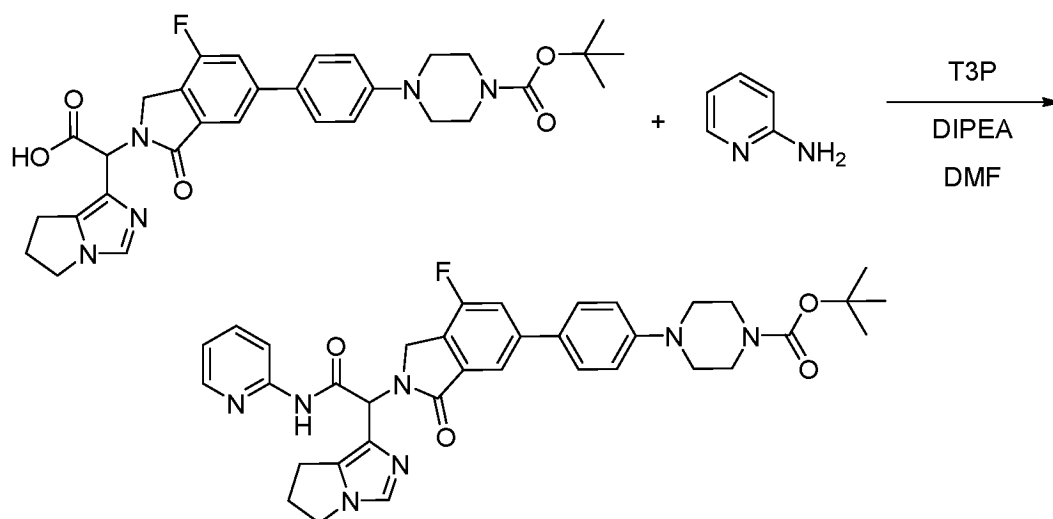
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид, Соединение 19

Стадия 1: 2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



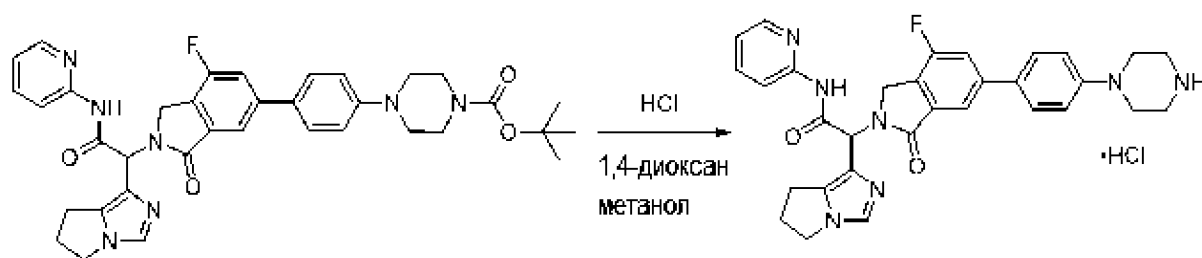
К раствору трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (Пример 5, стадия 2) (1,1 г, 1,82 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл) добавляли 1М моногидрат гидроксида лития, 98% (76,46 мг, 1,82 ммоль) в воде (6 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного вещества, которое растворяли в 5 мл воды и подкисляли гидросульфатом калия (рН 1-2). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (700 мг, 942,2 мкмоль, 50,7% выход). ЖХМС (ИЭР+): m/z 576,1 (M+H⁺)

Стадия 2: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(2-пиридиламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (250 мг, 434,31 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (378,23 мкл, 280,65 мг, 2,17 ммоль) и ангидрид пропилфосфоновой кислоты, 50% раствор в этилацетате (276,38 мг, 868,61 мкмоль) при 0 °С. Через 15 мин, пиридин-2-амин (40,87 мг, 434,31 мкмоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли дихлорметаном и промывали водой и насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии, при элюции 3% метанолом/дихлорметаном. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(2-пиридиламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (105 мг, 161 мкмоль, 37% выход) ЖХМС m/z 652,3 (M+H⁺).

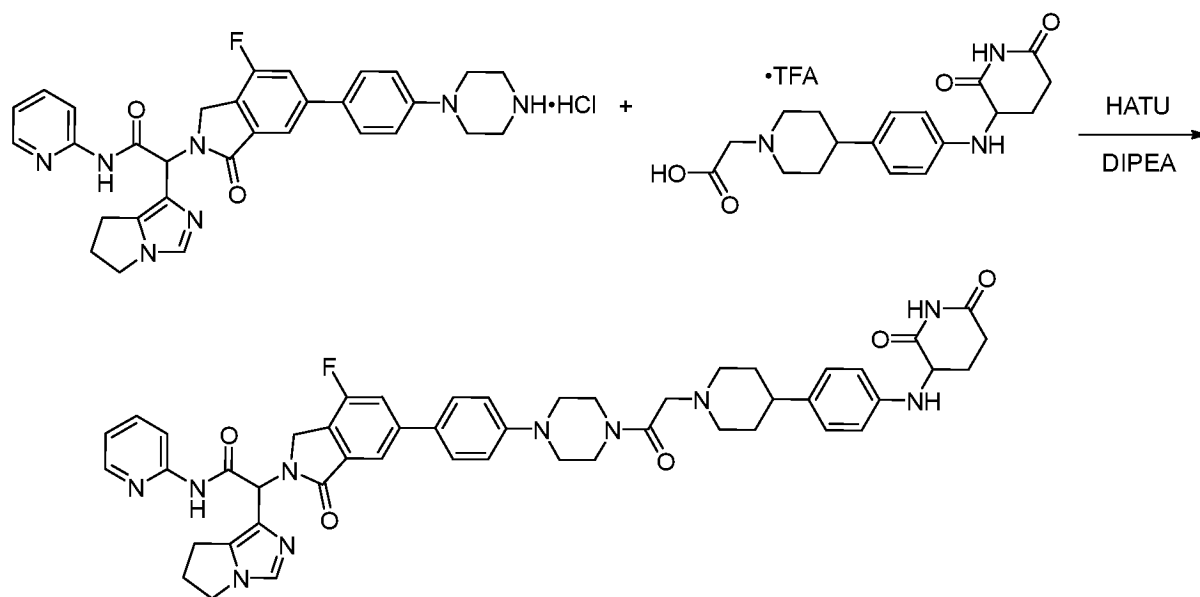
Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамидгидрохлорид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамидгидрохлорид получали в 83% выходе из трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(2-

пиридиламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата в соответствии с такой же методикой, как описана в (Пример 5, стадия 4). ЖХМС (ИЭР+): 552,3 (M+H).

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид

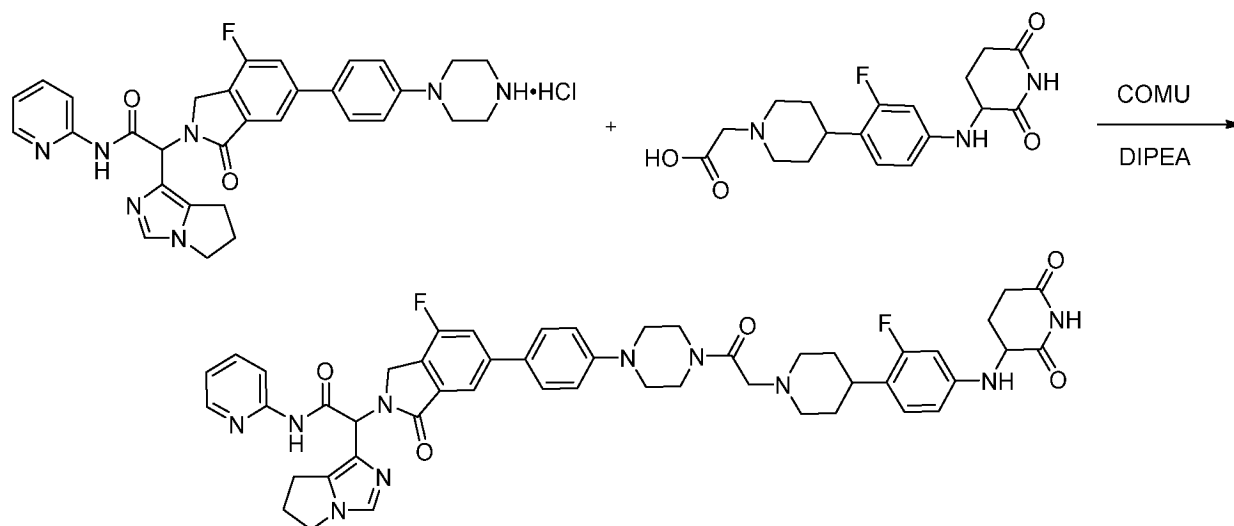


К раствору 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (61,38 мг, 177,70 мкмоль) в DMAc (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (104,39 мг, 807,72 мкмоль, 140,69 мкл) и COMU (83,02 мг, 193,85 мкмоль) при 0 °C. Через 15 мин, 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид (95 мг, 161,54 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды, и в осадок выпадало твердое вещество. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием C-18 (30 г) колонки (0-100% 0,1% NH₄OAc в воде и ацетонитриле). Фракции лиофилизировали с получением желаемого продукта **Соединение 19** (14 мг, 14,81 мкмоль, 9,2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 879,3 (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 10,82 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,53 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,58 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 5H), 2,89-

2,84 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 4H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,80-1,80 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H).

Пример 20.

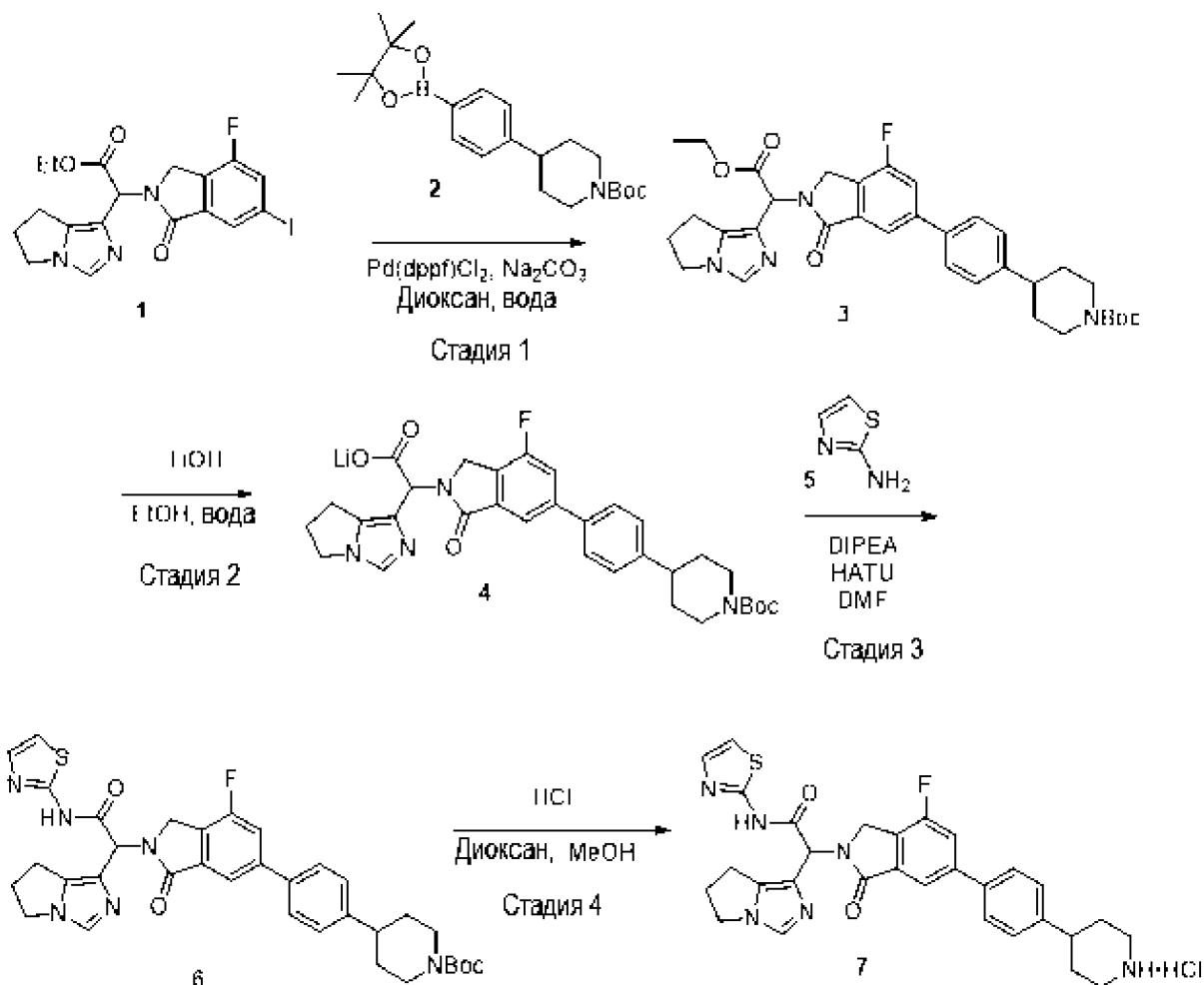
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамида, Соединение 20



К раствору 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (27,19 мг, 74,82 мкмоль) в DMAc (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (43,95 мг, 340,09 мкмоль, 59,24 мкл) и COMU (37,29 мг, 87,06 мкмоль) при 0 °C. Через 15 мин 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-ил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид (40 мг, 68,02 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Воду (2 мл) добавляли в реакционную смесь, после чего выпадал осадок. Твердый осадок собирали путем фильтрования и растворяли в дихлорметане, Затем раствор концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии C-18 (0-100% 0,1% NH₄OAc в воде и ацетонитриле). Фракции лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого соединения **20** (2,5 мг, 2,70 мкмоль, 4% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 897,3 (M+H⁺), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 10,82 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,75-7,61 (m, 6H), 7,54 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,91 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,38-6,35 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,93 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,15 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,01-3,87 (m, 3H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,02-3,55 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 4H), 2,86 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,13-2,03 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 4H).

Пример 21.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Соединение 21



Стадия 1: Трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат

В круглодонной колбе емкостью 100 мл этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат (0,48 г, 1,02 ммоль) и трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (534,86 мг, 1,38 ммоль) растворяли в диоксане (8,11 мл) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41,77 мг, 51,15 мкмоль) и $t\text{BuXPhos}$ (64,57 мг, 102,29 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (238,52 мг, 2,25 ммоль) растворяли в воде (2,03 мл). Смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь закупоривали диафрагмой, оборудовали вводом азота и нагревали при 80 °С в термостате в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и органический слой отделяли от водного слоя, а также твердого осадка. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10%

Метанол в этилацетате) с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,364 г, 603,95 мкмоль, 59,04% выход) в виде бледно-оранжевой пены. ЖХМС: вр. удерж. = 1,473 мин, MS (ИЭР+): 603,8 (M+H) / 503,7 (M-Вос+H).

Стадия 2: [2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий

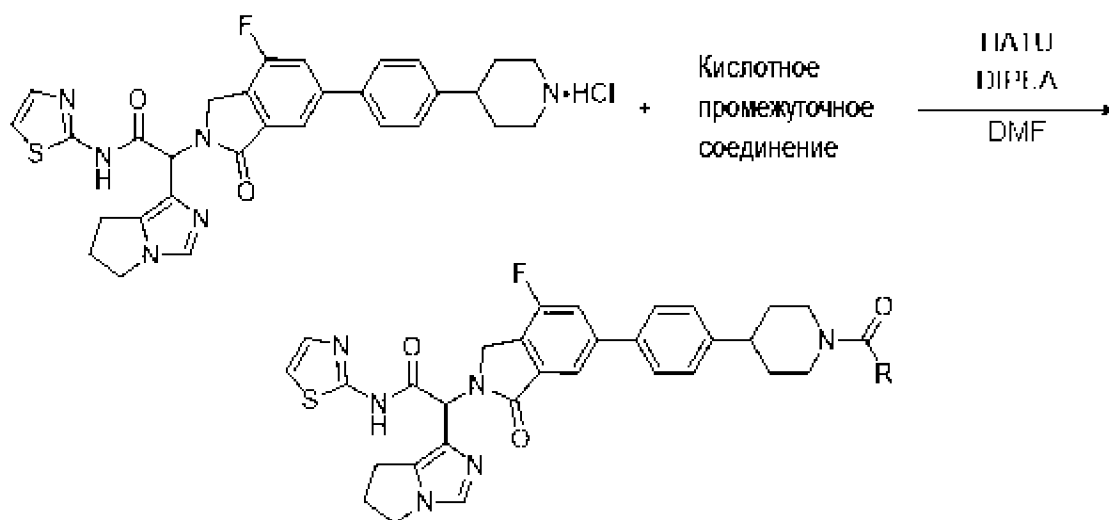
[2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий получали в количественном выходе из трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для Примера 5, стадия 2. ЖХМС (ИЭР+): 575,4 (M+H)

Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат получали в 66% выходе из **2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты** в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для Примера 5, стадия 3. ЖХМС (ИЭР+): 657,2 (M+H⁺)

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид получали из трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для Примера 5, Стадия 4.

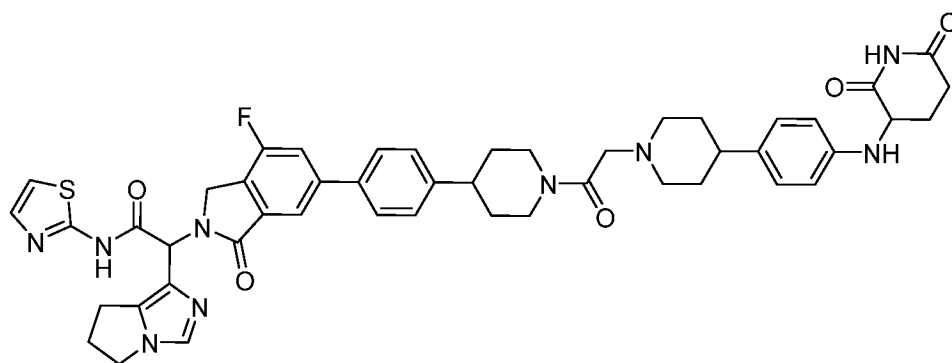
Общая методика сочетания кислот и 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида:



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид (1 эквив.) и подходящее кислотное промежуточное соединение (1,2 эквив.) смешивали в DMF и реакцию смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (5 эквив.) добавляли в реакцию смесь и HATU (1,3 эквив.) добавляли и реакцию смесь перемешивали в течение 4 часов при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в C18 колонку (50 г C18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA) в течение 12 минут). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали смесью 1:4 изопропанол:хлороформ (1:1). Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и ацетонитрил (1 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 21.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 21



Получали в соответствии с общей методикой сочетания кислот и 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида.

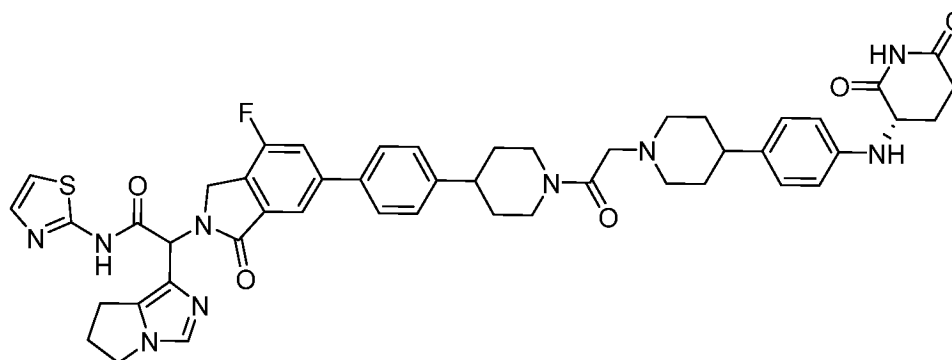
ЖХМС (ИЭР+) 884,6 (М+Н)

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,94 – 7,78 (m, 2H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,06 – 6,84 (m, 2H), 6,72 – 6,50 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,83 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 3H), 4,10 – 3,86 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,22 – 3,02 (m, 2H), 3,02 – 2,53 (m, 6H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,33 (ddd, $J = 11,8, 9,6, 5,9$ Гц, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 3H), 1,94 – 1,34 (m, 9H).

24,5% Выход

Пример 22.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 22



Получали в соответствии с общей методикой сочетания кислот и 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида.

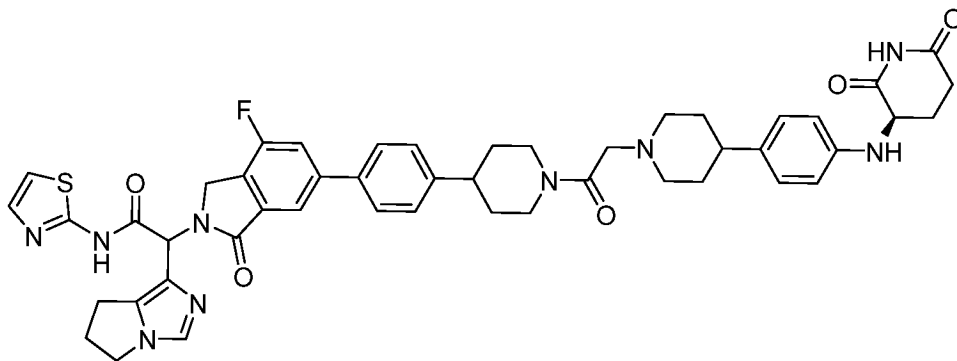
ЖХМС (ИЭР+) 884,6 (М+Н)

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 2H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 2H), 6,65 – 6,57 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,83 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 3H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,01 – 2,56 (m, 8H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 2,00 – 1,35 (m, 8H).

15,5% Выход

Пример 23.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 23



Получали в соответствии с общей методикой сочетания кислот и 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида.

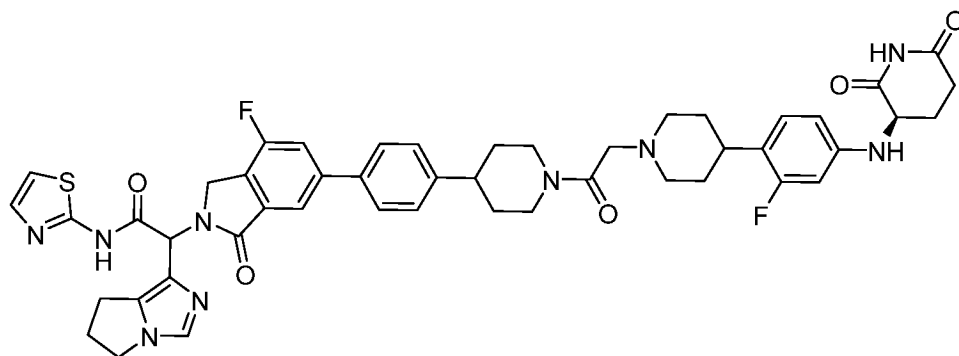
ЖХМС (ИЭР+) 884,5 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 2H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 2H), 6,65 – 6,57 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,83 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 3H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,01 – 2,56 (m, 8H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 2,00 – 1,35 (m, 8H).

26,6% Выход

Пример 24.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 24



Получали в соответствии с общей методикой сочетания кислот и 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида.

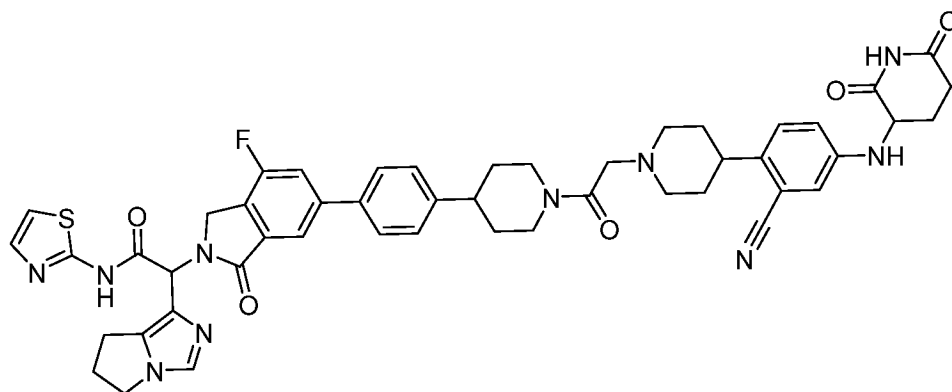
ЖХМС (ИЭР+) 902,1 (М+Н)

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,51 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), δ 7,81 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,42 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 3H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,31-2,25 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,94-2,77 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 3H), 2,09-2,07 (m, 4H), 1,90-1,85 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 5H), 1,56-1,41 (m, 1H).

12% Выход

Пример 25.

2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 25



Получали в соответствии с общей методикой сочетания кислот и 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида.

ЖХМС (ИЭР+) 909,4 (М+Н)

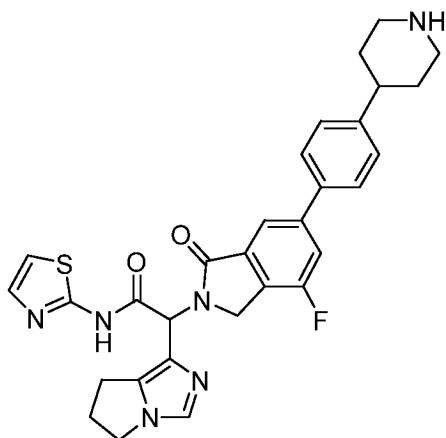
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,04 – 6,83 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,83 (d, $J = 17,8$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,40 (ddd, $J = 12,3, 7,8, 4,9$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J = 17,7$ Гц, 2H), 4,05 – 3,85 (m, 2H), 3,22 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,93 (m, 2H), 2,93 – 2,52 (m, 9H), 2,27 – 1,99 (m, 3H), 1,98 – 1,80 (m, 3H), 1,70 (s, 5H), 1,49 (q, $J = 12,3$ Гц, 1H).

18,6% Выход

Пример 26.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 26

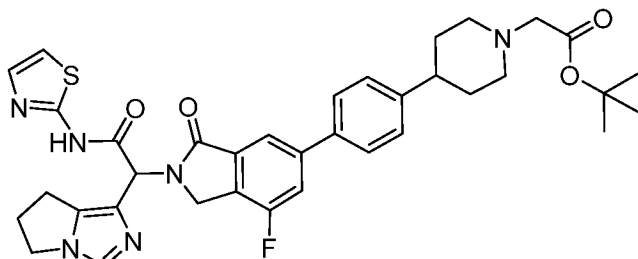
Стадия 1: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



К раствору трет-бутил-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (Пример 21, стадия 3) (189 мг, 288 мкмоль) в смеси дихлорметана (1,5 мл) и метанола (750 мкл) добавляли капельно HCl в диоксане 4M (719 мкл, 2,88 ммоль, эквив.: 10). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители выпаривали и остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали второй раз дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (2RS)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-

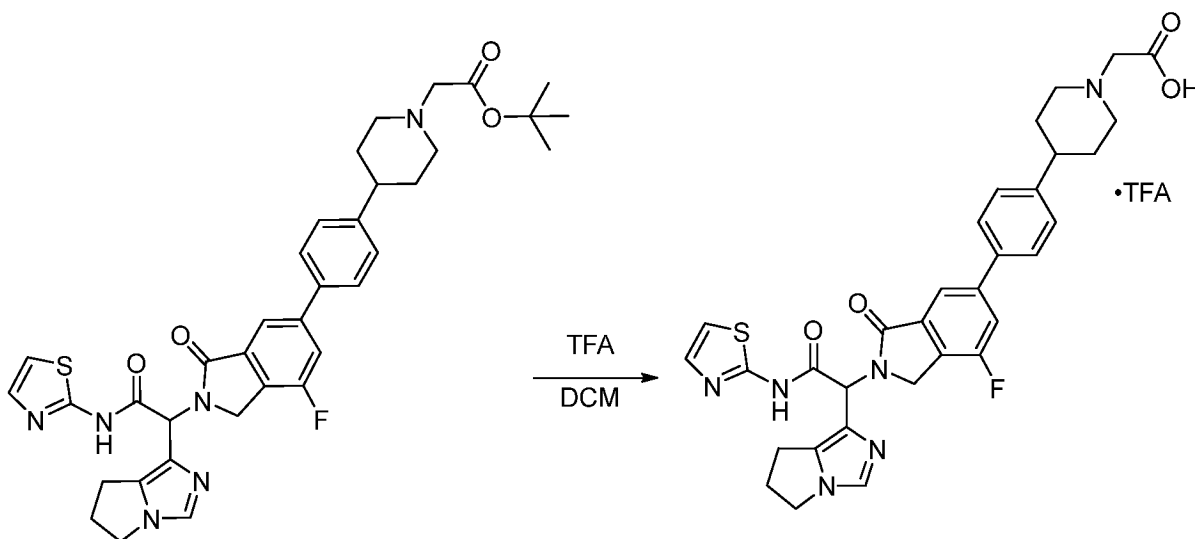
2-илацетамида (180 мг, 291 мкмоль, 101 % выход) в виде оранжевого твердого вещества.
 МС: $m/e = 557,5$ ($[M+H]^+$).

Стадия 2: трет-Бутил-2-[4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1-пиперидил]ацетат



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 1, стадия 3, с использованием в качестве исходных веществ (2RS)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (*Пример 11, стадия 1*) и трет-бутил-2-бромацетата (*CAS 5292-43-3*). МС: $m/e = 671,4$ ($[M+H]^+$).

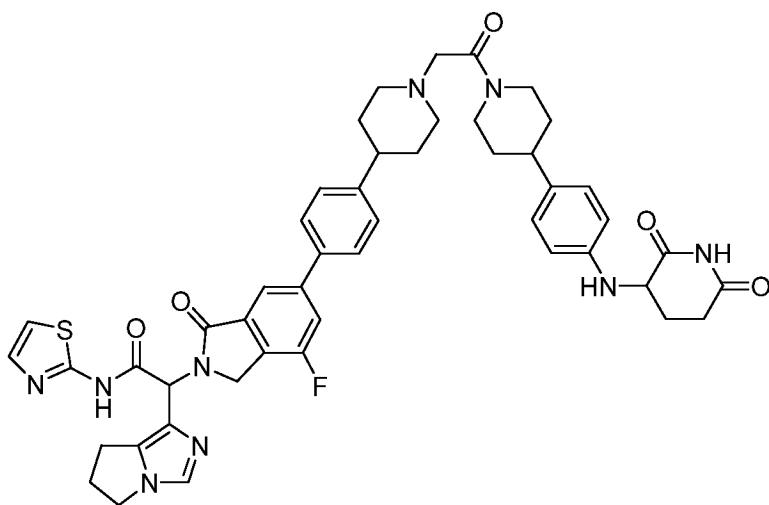
Стадия 3: 2,2,2-трифторацетат 2-[4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты.



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)ацетата (10 мг, 14,9 мкмоль, эквив.: 1) в дихлорметане (0,1 мл)

добавляли TFA (34 мг, 23 мкл, 298 мкмоль, эквив.: 20). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до 2-[4-[4-[2-[(1S)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (15 мг, 20,6 мкмоль, 138 % выход) в виде беловатого твердого вещества. МС: $m/e = 613,5$ ($[M+H]^+$).

Стадия 4: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

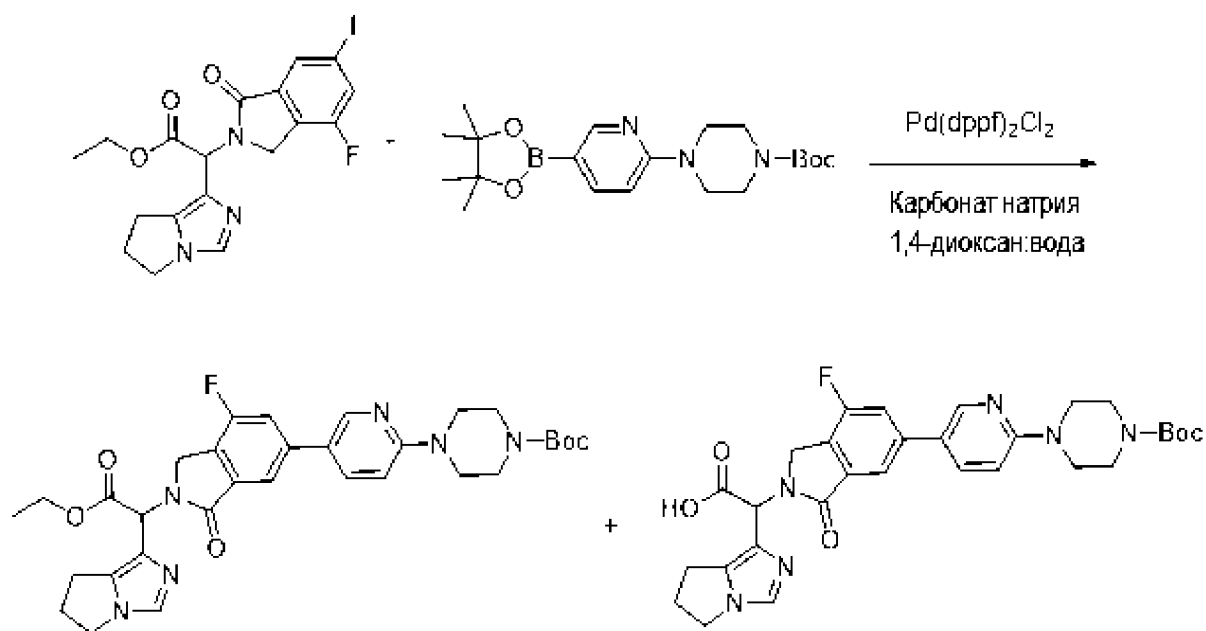


Указанное в заголовке соединение, **Соединение 26**, получали в виде белой смолы, МС: $m/e = 884,7$ ($[M+H]^+$), в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 4, стадия 4, с использованием в качестве исходных веществ 2,2,2-трифторацетата 2-[4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (Пример 11, стадия 3) и (3RS)-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (Пример 1, стадия 2).

Пример 27.

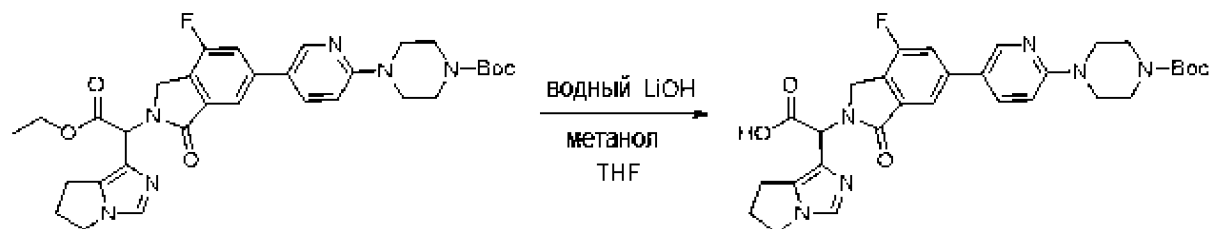
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 27

Стадия 1: трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат



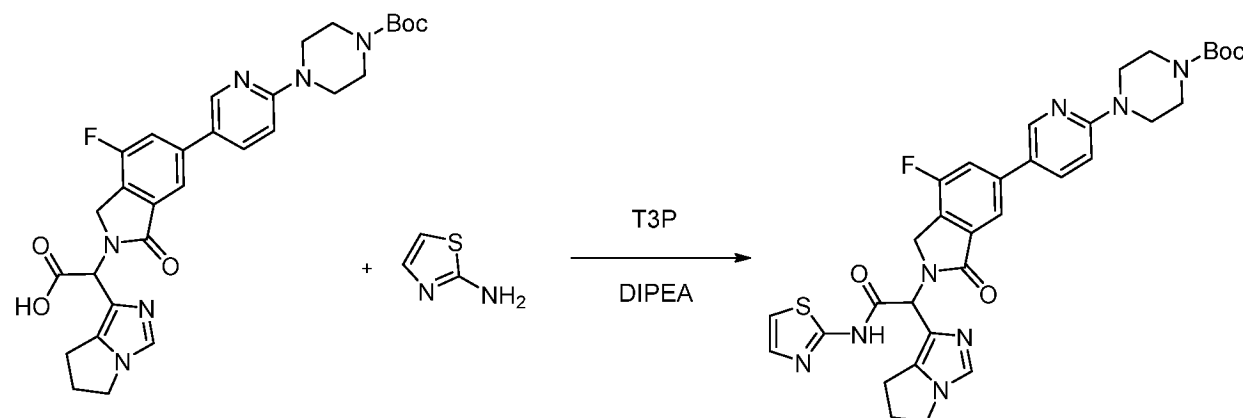
Раствор этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (1,5 г, 3,20 ммоль) и трет-бутил-4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (1,87 г, 4,79 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) дегазировали азотом в течение 15 мин. Карбонат натрия (677,61 мг, 6,39 ммоль) и [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин затем нагревали при 80 °С в течение 2 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением смеси трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата и 2-[6-[6-(4-tert-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (2,2 г, 1,83 ммоль, 57,14% выход), которые использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР+): m/z 605,3 ($M+H^+$) и масса продукта с гидролизованным сложным эфиром ЖХМС (ИЭР+): m/z 577,3 ($M+H$)

Стадия 2: 2-[6-[6-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



1М моногидрат гидроксида лития, 98% (152,68 мг, 3,64 ммоль), растворенный в воде (20 мл), добавляли к раствору трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (2,2 г, 3,64 ммоль), растворенного в THF (20 мл) и метаноле (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем остаток растворяли в 50 мл воды и подкисляли солью KHSO₄ (pH 1-2). Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением желаемого продукта 2-[6-[6-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (800 мг, 1,31 ммоль, 36,12% выход). ЖХМС (ИЭР+): [m/z: 577,0 (M+H⁺)]

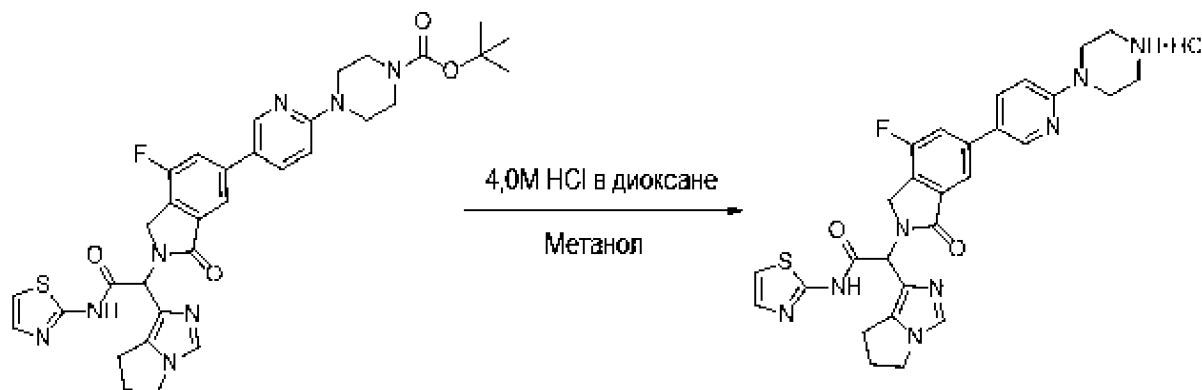
Стадия 3: трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 2-[6-[6-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (700 мг, 1,21 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (627,59 мг, 4,86 ммоль, 845,81 мкл) и ангидрид пропилфосфоновой кислоты (ТЗР), 50% раствор в этилацетате (772,36 мг, 2,43 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение

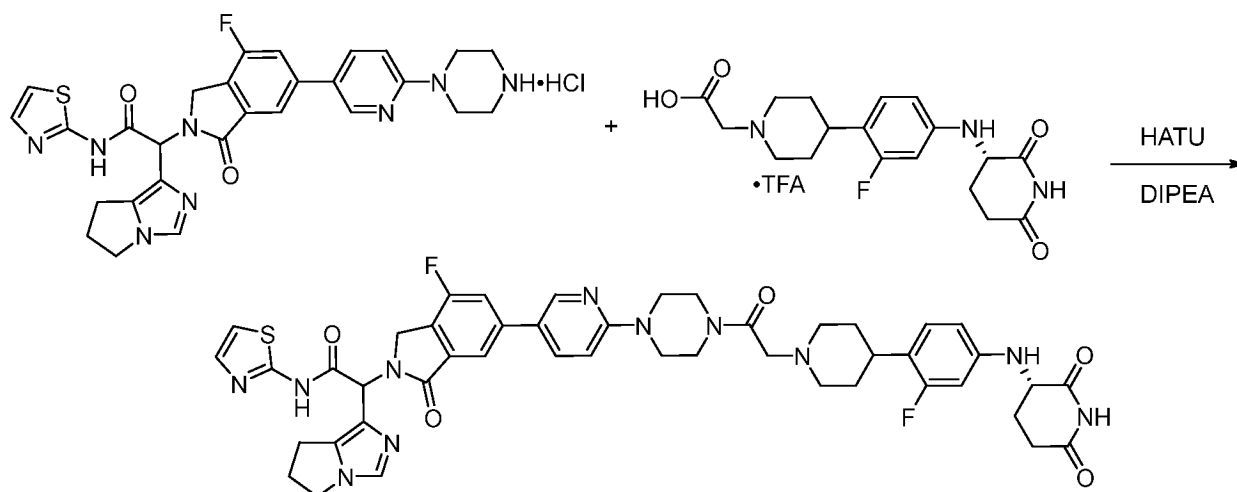
15 минут. Тиазол-2-амин (145,88 мг, 1,46 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (35 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (45 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем с использованием элюирующей смеси метанол:дихлорметан и собранные фракции концентрировали с получением трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (490 мг, 641,93 мкмоль, 52,88% выход). ЖХМС (ИЭР+): (m/z: 659,2 [M+H])

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



Раствор хлороводорода 4,0M в диоксане (1,46 ммоль, 66,42 мкл) добавляли к раствору трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (480 мг, 728,66 мкмоль) в метаноле (5 мл) при 0°C. Через 2 часа, реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (440 мг, 692,06 мкмоль, 94,98% выход) в виде гидрохлорида. ЖХМС (m/z: 558,9 [M+1])

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

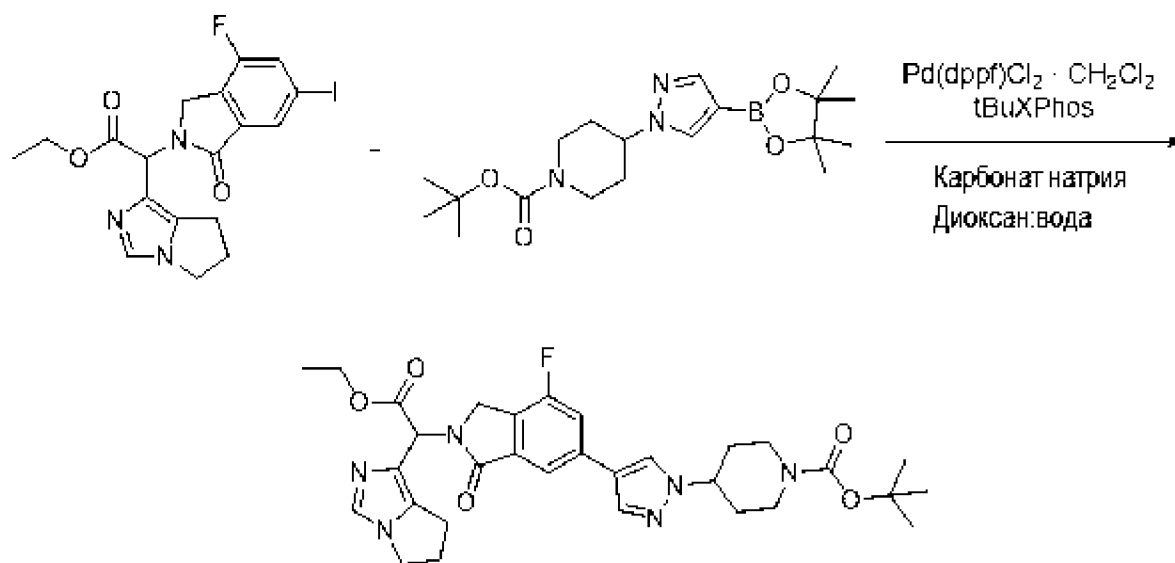


Перемешиваемый раствор 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (50 мг, 84,02 мкмоль) и 2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (36,64 мг, 76,74 мкмоль) в DMF (1 мл) охлаждали до 0 °С. COMU (46,78 мг, 109,23 мкмоль) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (65,15 мг, 504,13 мкмоль, 87,81 мкл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии C-18 (0-100% 0,1% NH₄OAc в воде и ацетонитриле) с получением Соединения 27 (18,2 мг, 19,3 мкмоль, 12% выход). ЖХМС (ИЭР+) (m/z: 904,8 [M+1]), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,53-6,45 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,24 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,94 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,59-2,58 (m, 4H), 2,10-2,07 (m, 4H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,66 (s, 4H).

Пример 28.

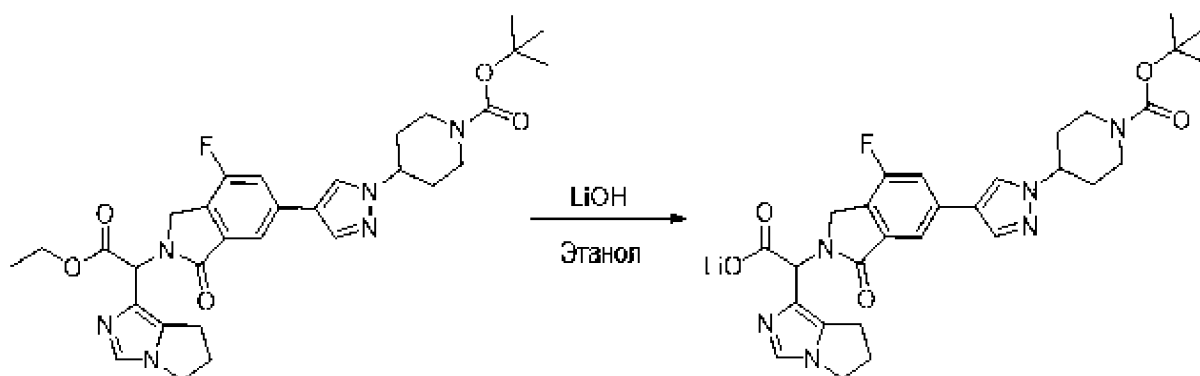
Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пирозол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 28

Стадия 1: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



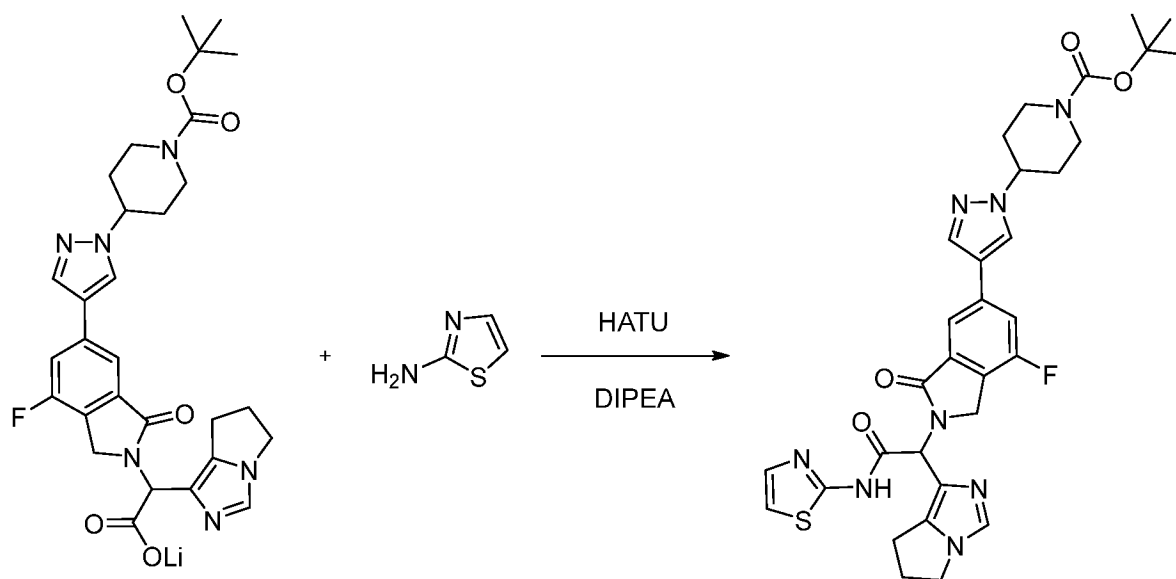
В круглодонной колбе емкостью 100 мл этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат (530 мг, 1,13 ммоль) и трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (575,28 мг, 1,52 ммоль) растворяли в диоксане (6,4 мл), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II), комплекс с дихлорметаном (46,12 мг, 56,47 мкмоль) и tBuXPhos (71,30 мг, 112,95 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (263,37 мг, 2,48 ммоль), растворенного в воде (1,6 мл). Смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь закупоривали диафрагмой, оборудовали вводом азота и нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и органический слой отделяли от водного слоя. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% Метанол в этилацетате) с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 0,928 ммоль, 82% выход) в виде беловатой пены. ЖХМС (ИЭР+): 593,8 (M+H).

Стадия 2: [2-[6-[1-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий



К раствору трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 928,02 мкмоль) в этаноле (4 мл) добавляли гидроксид лития (1 М водный раствор, 1,02 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до 30 °С и перемешивали в течение 3 часов. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления с получением [2-[6-[1-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (529,47 мг, 928,02 мкмоль, количественный выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 565,8 (М+Н).

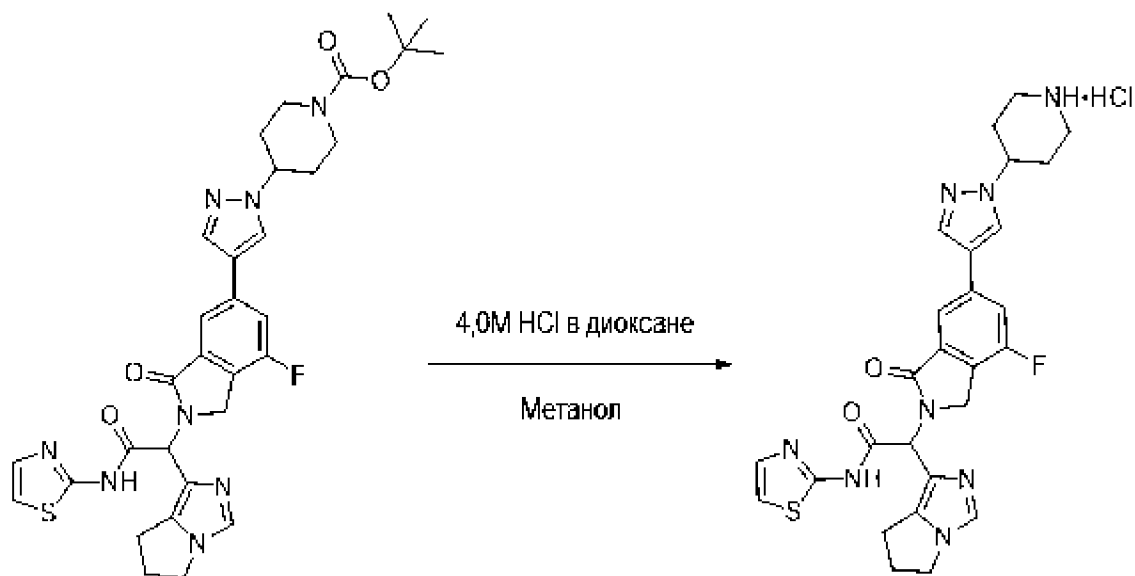
Стадия 3: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



[2-[6-[1-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий (529,47 мг, 928,02 мкмоль) и тиазол-2-амин (97,58 мг, 974,42 мкмоль) смешивали в DMF (5 мл),

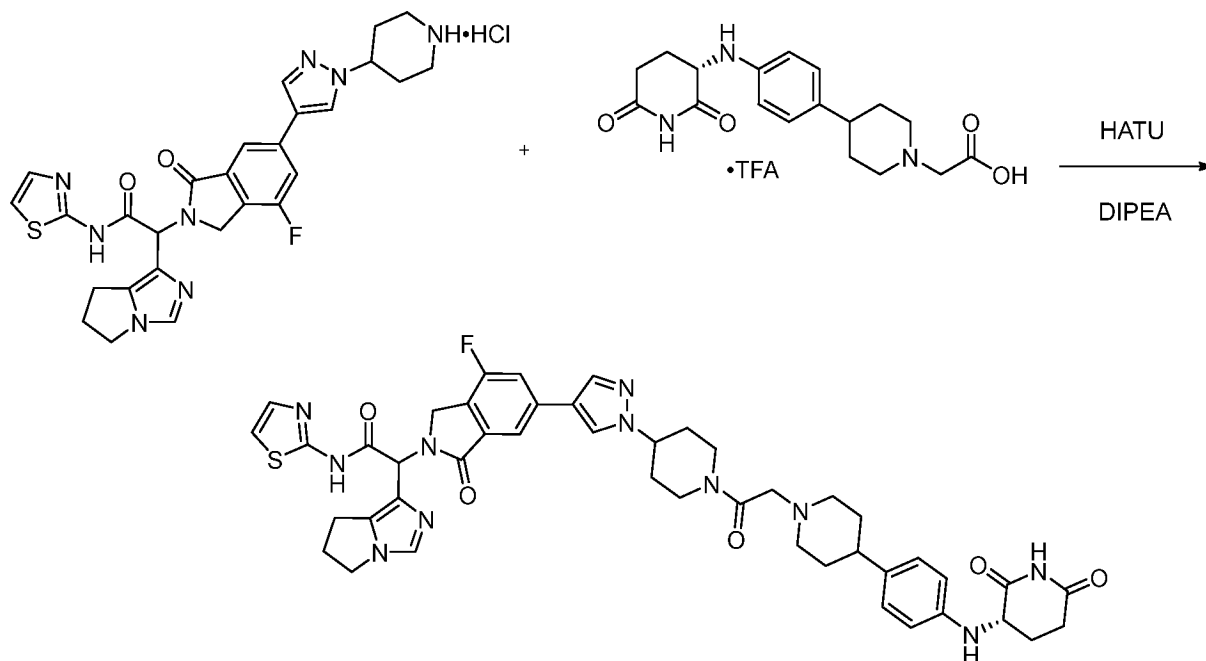
реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (479,75 мг, 3,71 ммоль, 646,56 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (458,72 мг, 1,21 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (x2). Органические слои экстрагировали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (24 г, 0-10% метанол в дихлорметане). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (520 мг, 804,04 мкмоль, 86,64% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 647,7 (M+H).

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



трет-Бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (515 мг, 796,31 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан:метанол и раствор хлороводорода (4,0М в диоксане, 1,4 мл, 5,6 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (415 мг, 90,1% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 547,3 (M+H).

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



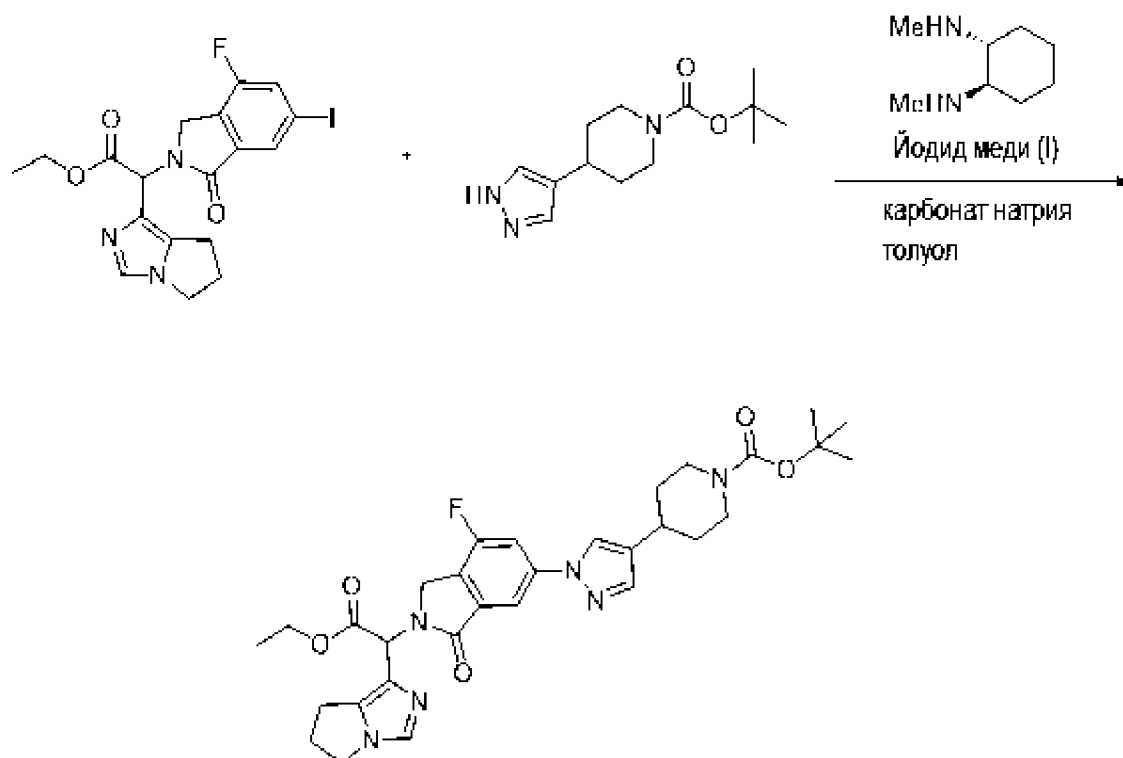
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (55,4 мг, 95,01 мкмоль) и 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (56,75 мг, 123,52 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (61,40 мг, 475,06 мкмоль, 82,75 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (46,96 мг, 123,52 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч на ледяной бане. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки с использованием с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали дважды смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, вводили в колонку с 24 г высокосферического силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 30% метанол в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток

растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. 1 мл воды + 1 мл ацетонитрила добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **28** (31,3 мг, 35,45 мкмоль, 37,32% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 874,6 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 10,4, 1,3 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,61 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,64 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 4,31 – 4,14 (m, 3H), 4,00 (td, J = 10,6, 5,7 Гц, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,88 – 2,66 (m, 4H), 2,62 – 2,41 (m, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 2H), 2,22 – 2,04 (m, 4H), 2,04 – 1,77 (m, 3H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,50 (m, 2H).

Пример 29.

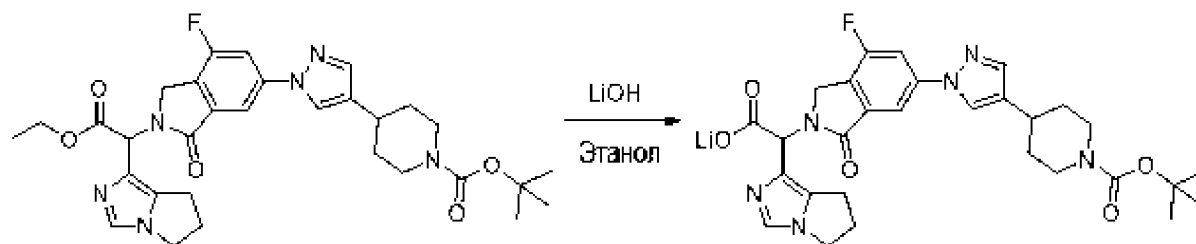
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 29

Стадия 1: трет-бутил-4-[1-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат



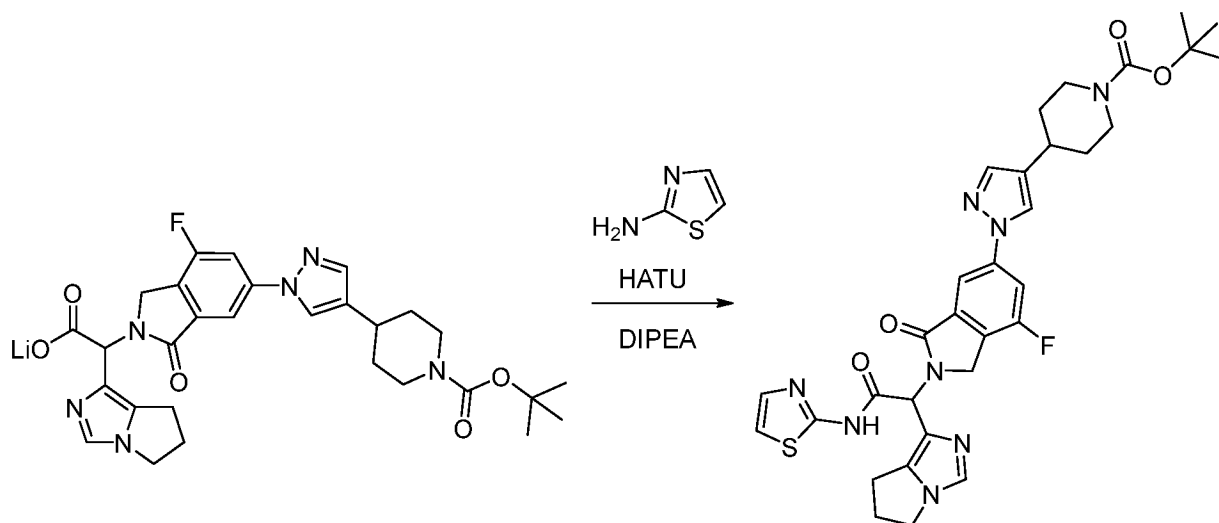
Раствор этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (205 мг, 436,87 мкмоль) и трет-бутил-4-(1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (CAS# 278798-15-5) (109,80 мг, 436,87 мкмоль) в толуоле (2,2 мл) барботировали N₂ в течение 10 мин. Затем транс-N,N'-Диметилциклогексан-1,2-диамин (12,43 мг, 87,37 мкмоль, 13,78 мкл), карбонат калия (120,76 мг, 873,74 мкмоль, 52,73 мкл) и йодид меди (I) (8,32 мг, 43,69 мкмоль, 1,48 мкл) добавляли последовательно и смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой силикагеля, промывали ЕА и концентрировали. Неочищенное вещество смесь выделяли методом хроматографии на силикагеле (от 100% дихлорметан до дихлорметан:метанол = 4:1) с получением трет-бутил-4-[1-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (185 мг, 312,15 мкмоль, 71,45% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 593,8 (M+H).

Стадия 2: [2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]



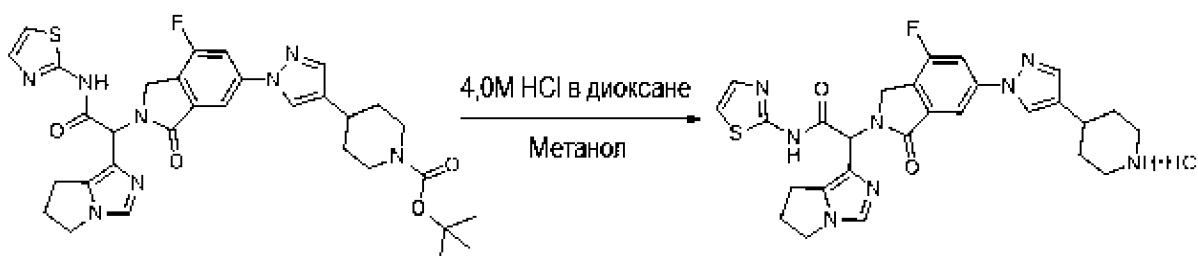
К раствору трет-бутил-4-[1-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (245 мг, 413,39 мкмоль) в этаноле (1,6 мл) добавляли гидроксид лития (1 М водный раствор, 475,40 мкл) и смесь перемешивали при 20 °С в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха в условиях пониженного давления с получением [2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (236 мг, 413 мкмоль, количественный выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 565,8 (M+H).

Стадия 3: трет-бутил-4-[1-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат



[2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий (235,85 мг, 413,38 мкмоль) и тиазол-2-амин (43,47 мг, 434,05 мкмоль) смешивали в DMF, реакцию смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (213,71 мг, 1,65 ммоль, 288,02 мкл) добавляли в реакцию смесь и HATU (204,34 мг, 537,39 мкмоль) добавляли и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г, 0-10% метанол в дихлорметане). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-4-[1-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (88 мг, 136,07 мкмоль, 32,92% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 647,7 (M+H)

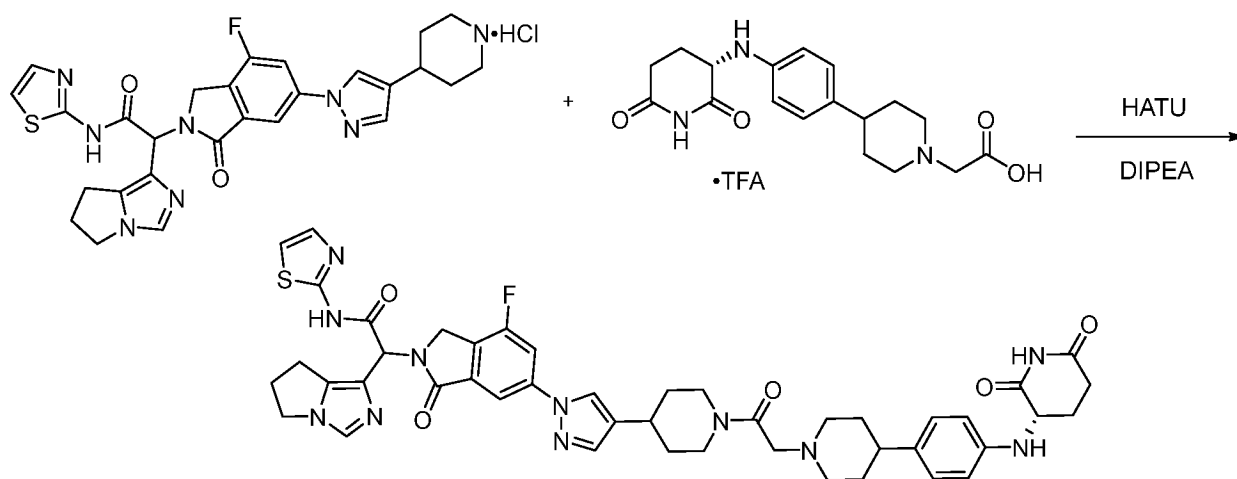
Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



трет-Бутил-4-[1-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат (88,00 мг, 136,07 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан:метанол и раствор

хлороводорода 4,0М в диоксане (4 М, 239,22 мкл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов, и реакция завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением плотного беловатого твердого вещества; 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (67 мг, количественный выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 547,3 (M+H).

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



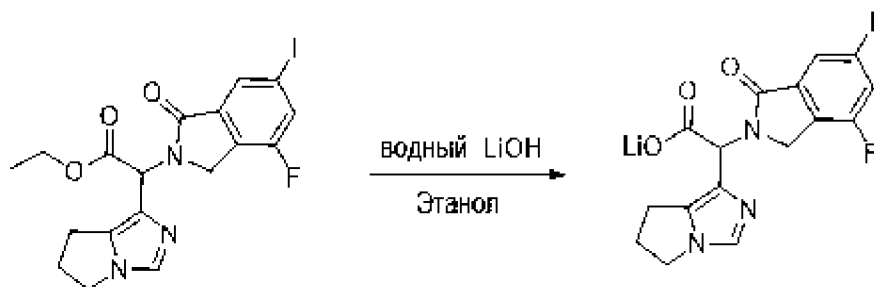
2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидил)пиразол-1-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид; гидрохлорид (44,00 мг, 75,46 мкмоль) и 2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (45,07 мг, 98,10 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (48,76 мг, 377,31 мкмоль, 65,72 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (37,30 мг, 98,10 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч на ледяной бане. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA) в течение 12 минут). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали дважды смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, вводили в

колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. 1 мл воды + 1 мл ацетонитрила добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **29** (28 мг, 31,72 мкмоль, 42,03% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 874,8 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 10,4, 1,8 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,63 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 3H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 3,28 – 3,07 (m, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,89 – 2,67 (m, 4H), 2,63 – 2,42 (m, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 2H), 2,17 – 1,93 (m, 5H), 1,85 (qd, J = 12,2, 4,7 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,66 – 1,50 (m, 3H), 1,44 (dd, J = 24,0, 12,2 Гц, 1H).

Пример 30.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Соединение 30

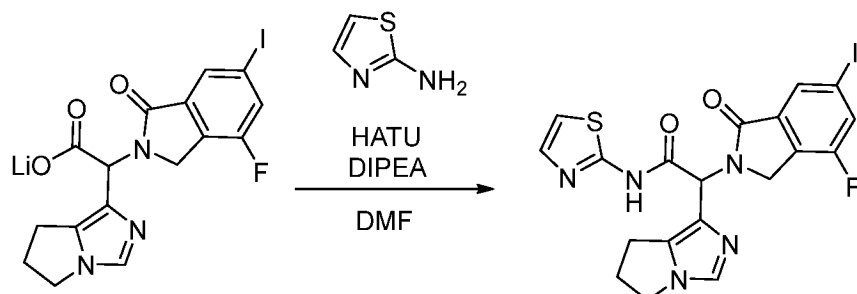
Стадия 1: [2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетил]оксилитий



К раствору этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (1 г, 2,13 ммоль) в этаноле (9 мл) добавляли гидроксид лития (1 М водный раствор, 2,34 мл, 2,34 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением [2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-

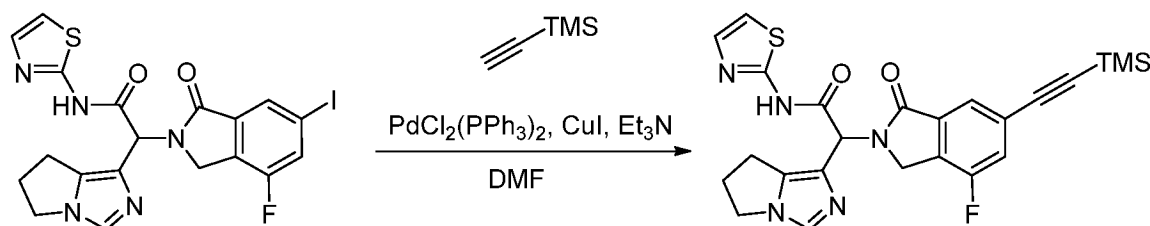
ил)ацетил]оксилития (952 мг, 2,13 ммоль, количественный выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 442,1 (M+H)

Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



[2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетил]оксилитий (952,38 мг, 2,13 ммоль) и тиазол-2-амин (223,97 мг, 2,24 ммоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (1,10 г, 8,52 ммоль, 1,48 мл) добавляли в реакционную смесь и HATU (1,05 г, 2,77 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (24 г, 0-10% метанол в дихлорметане). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (1,2 г, 2,29 ммоль, количественный выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 524,5 (M+H).

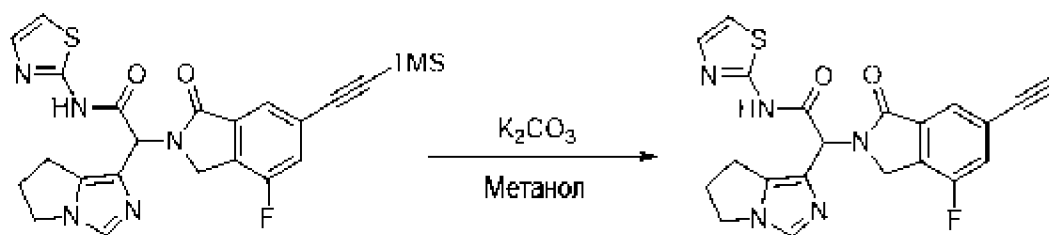
Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(2-триметилсилилэтинил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



Этинил(триметил)силан (469,21 мг, 4,78 ммоль, 675,13 мкл) добавляли к раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-

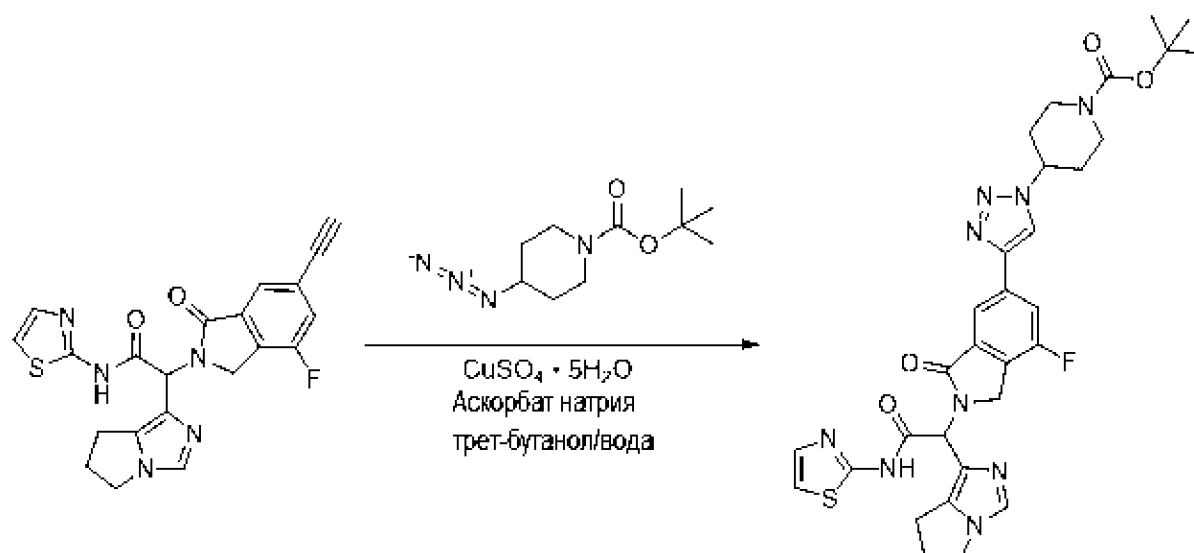
тиазол-2-илацетамида (500 мг, 955,44 мкмоль) в DMF (3,5 мл). Триэтиламин (290,04 мг, 2,87 ммоль, 399,51 мкл) добавляли. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (67,06 мг, 95,54 мкмоль) и йодид меди (I) (18,20 мг, 95,54 мкмоль, 3,24 мкл) добавляли в реакционную смесь и нагревали до 60 °С. Через 30 мин, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (от 100% дихлорметан до 10:1 дихлорметан:метанол) с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(2-триметилсилилэтинил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (270 мг, 546,97 мкмоль, 57% выход). ЖХМС (ИЭР+): 494,7 (M+H)

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-этинил-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



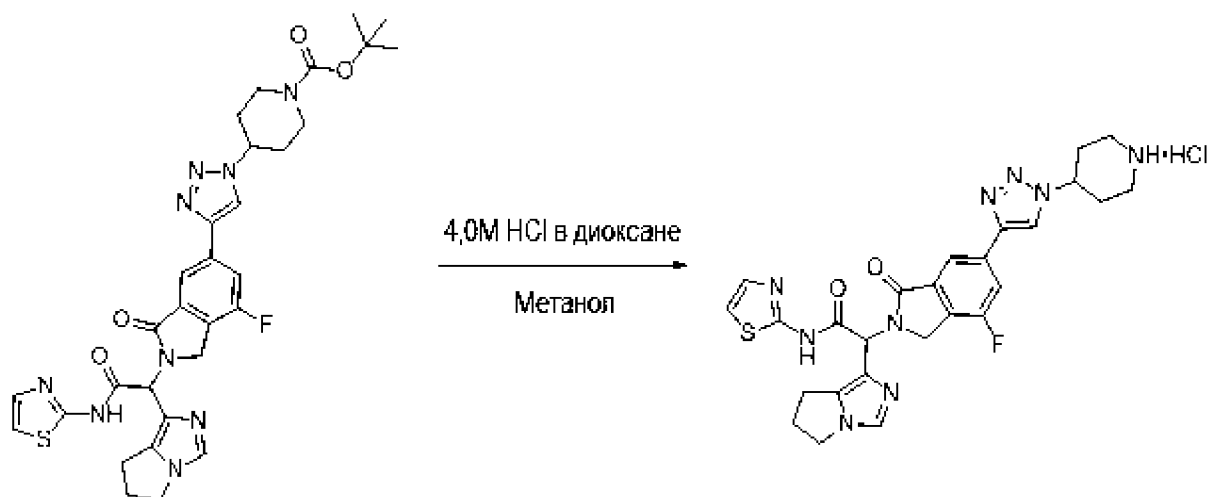
Карбонат калия (90,04 мг, 651,50 мкмоль) добавляли к раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(2-триметилсилилэтинил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (268 мг, 542,92 мкмоль) в метаноле (5,4 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля, промывали дихлорметаном/метанолом (4:1). Фильтрат концентрировали в вакууме, затем очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (от 100% дихлорметан до 10:1 дихлорметан/метанол = 10:1) с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-этинил-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (215 мг, 510,15 мкмоль, 94% выход).

Стадия 5: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



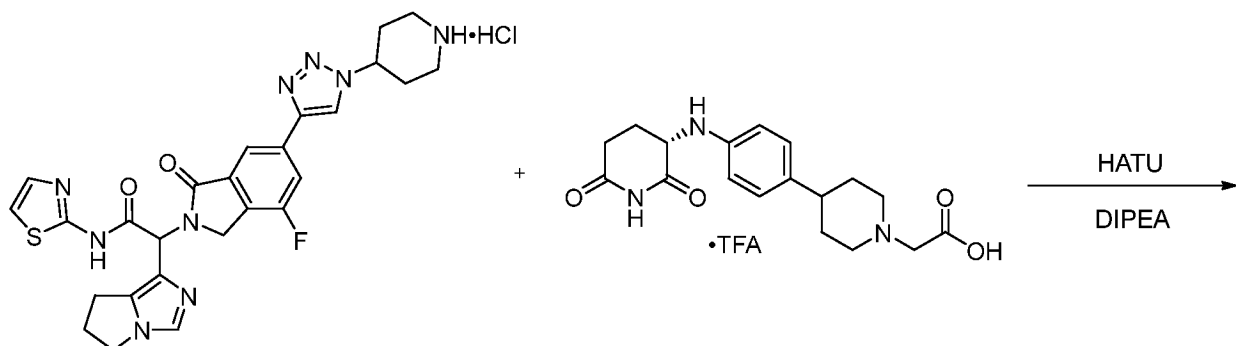
Пентагидрат сульфата меди (II) (651,69 мкг, 2,61 мкмоль) и аскорбат натрия (1,29 мг, 6,53 мкмоль) добавляли к раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-этинил-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (55 мг, 130,50 мкмоль) и (1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)дiazонииазанида (35,44 мг, 156,60 мкмоль) в воде (0,3 мл) и трет-бутаноле (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой/EA и отделенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и неочищенную смесь очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (от 100% дихлорметан до 5:1 дихлорметан:метанол) с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (57 мг, 88,00 мкмоль, 67% выход).

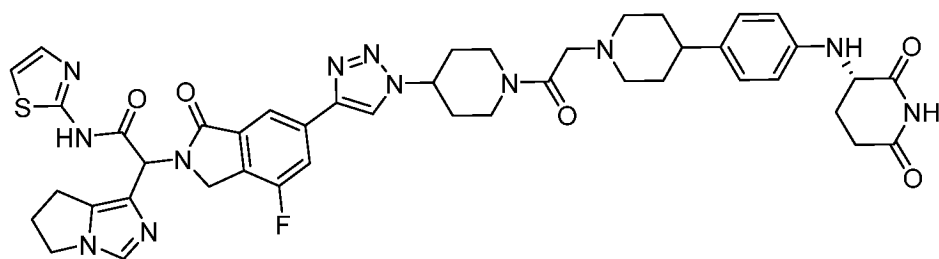
Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



Трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (56 мг, 86,46 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан:метанол и раствор хлороводорода (4,0М в диоксане, 0,15 мл, 0,6 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов, и реакция завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (50 мг, 86,4 мкмоль, количественный выход), в виде плотного беловатого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР+): 548,3 (M+H).

Стадия 7: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



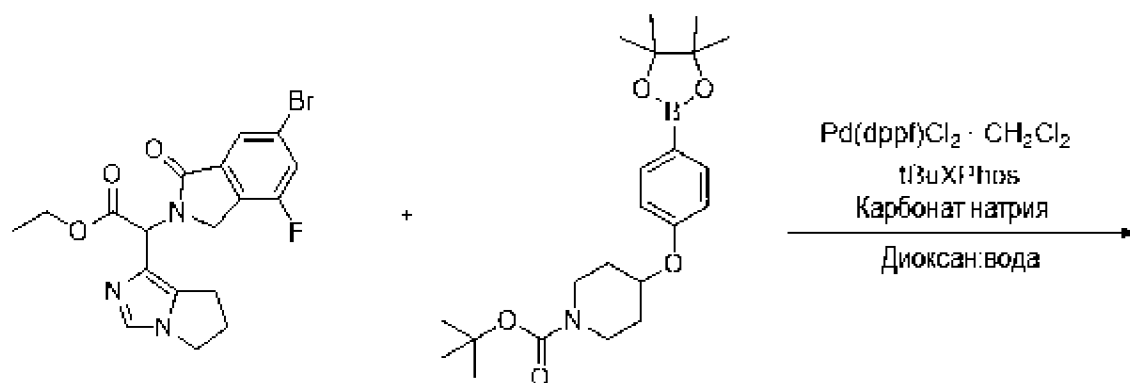


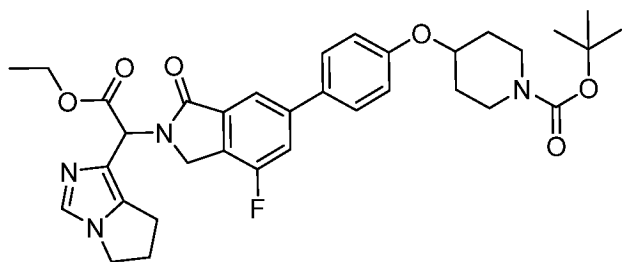
Соединение 30 синтезировали из 5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида с выходом 23,4% в соответствии с методикой, использованной для 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (*Пример 29, стадия 5*). ЖХМС (ИЭР+): 875,6 (М+Н), 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 10,0, 1,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,63 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,93 – 4,79 (m, 2H), 4,46 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 3H), 3,99 (ddt, J = 17,3, 10,9, 6,1 Гц, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,14 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,01 – 2,82 (m, 3H), 2,83 – 2,66 (m, 2H), 2,63 – 2,44 (m, 5H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,22 (q, J = 13,0, 10,9 Гц, 2H), 2,16 – 1,94 (m, 4H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 2H).

Пример 31.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 31

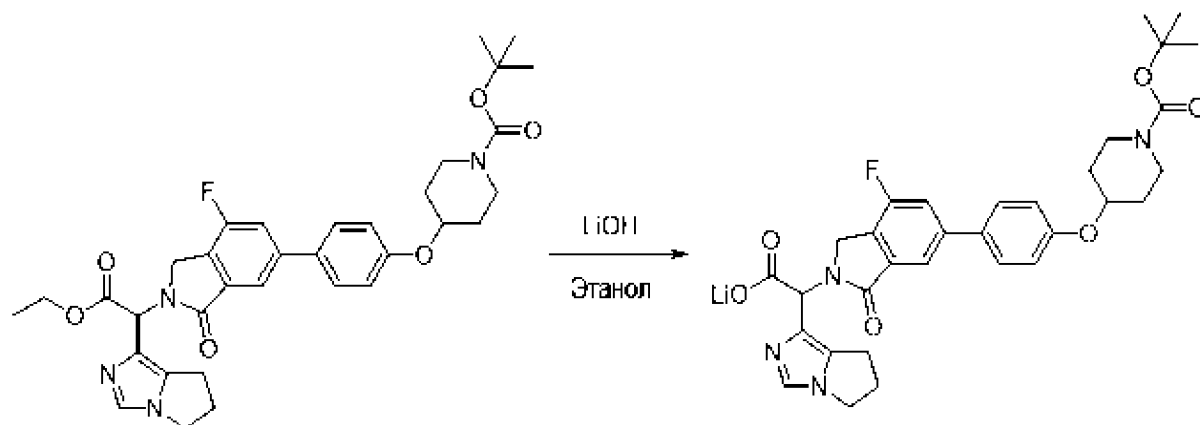
Стадия 1: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилат





В круглодонной колбе емкостью 100 мл этил-2-(6-бром-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (3,1 г, 7,34 ммоль) и трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат (4,00 г, 9,91 ммоль) растворяли в диоксане (44 мл) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (299,77 мг, 367,08 мкмоль) и tBuXPhos (463,44 мг, 734,17 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (1,71 г, 16,15 ммоль) растворяли в воде (11 мл). Смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь закупоривали диафрагмой, оборудовали подводом азота и нагревали при 80 °С в термостате в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и органический слой отделяли от водного слоя, а также твердого осадка. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% Метанол в этилацетате) с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г, 5,82 ммоль, 79,26% выход) в виде бледно-оранжевой пены. ЖХМС: 619,4 (М+Н)

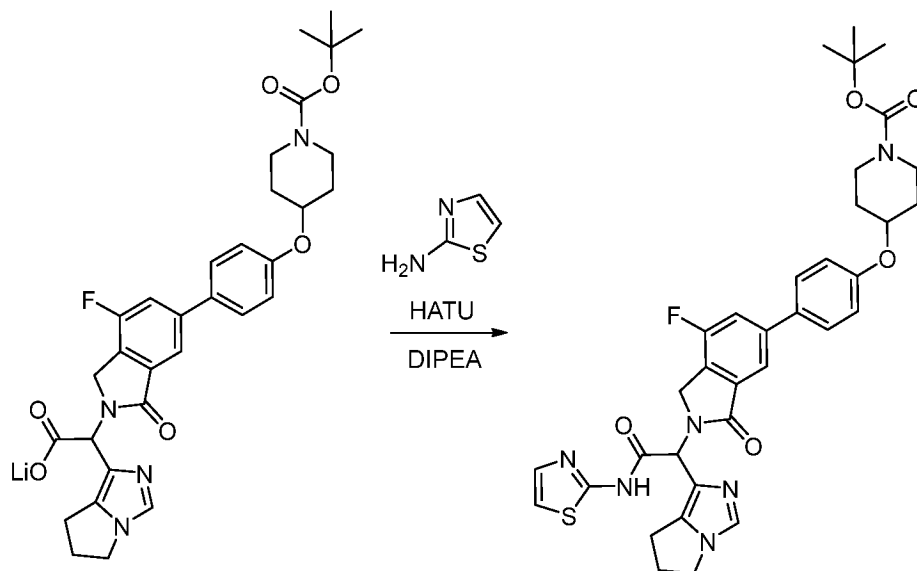
Стадия 2: [2-[6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]



Гидроксид лития (1 М, 5,82 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г, 5,82 ммоль) в этаноле (25 мл). Реакционную смесь нагревали до 40 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, суспендировали в бензоле и упаренный остаток помещали в глубокий вакуум с получением [2-[6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]фенил]-4-фтор-1-

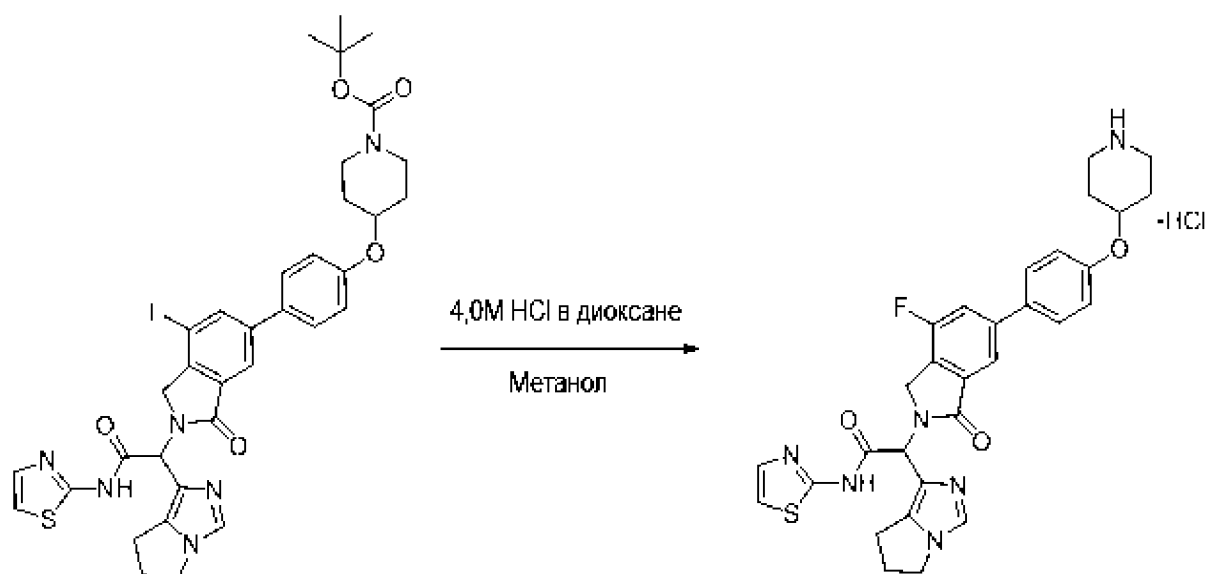
оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (3,47 г, количественный выход). ЖХМС (ИЭР+): 590,9 (М+Н)

Стадия 3: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилат



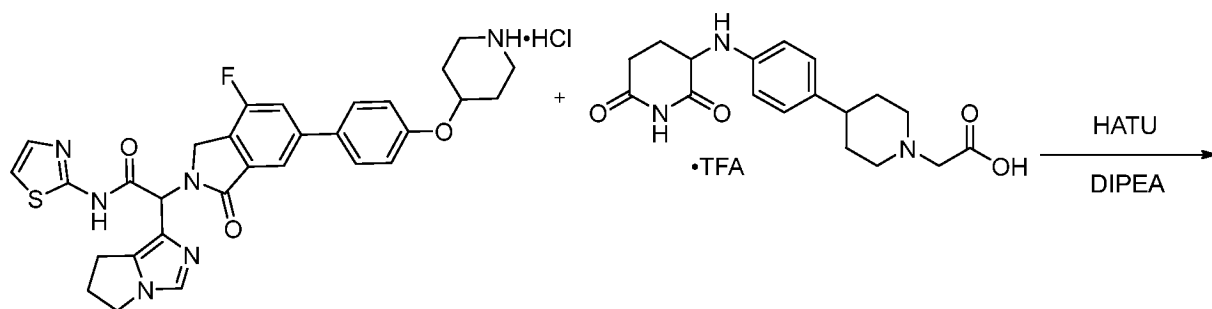
[2-[6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий (3,47 г, 5,82 ммоль) и тиазол-2-амин (640,73 мг, 6,40 ммоль) смешивали в DMF и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (3,01 г, 23,27 ммоль, 4,05 мл) добавляли в реакционную смесь и HATU (2,88 г, 7,56 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2х). Органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (24 г, 0-10% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 4,46 ммоль, 77% выход). ЖХМС (ИЭР+): 673,2 (М+Н)

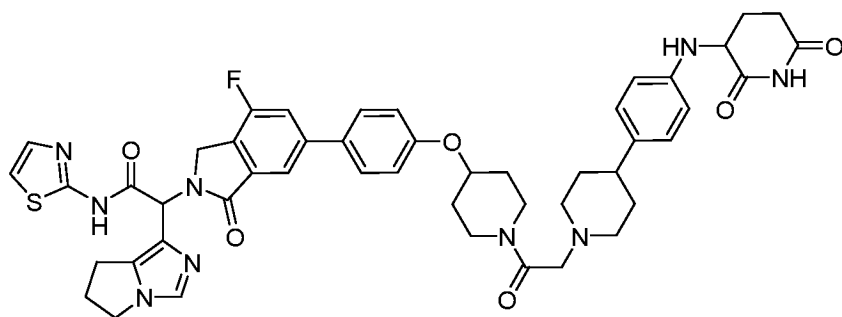
Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



трет-Бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пиперидин-1-карбоксилат (3 г, 4,46 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и метаноле (10 мл). Раствор хлороводорода (4,0М в 1,4-диоксане, 8 мл, 32 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (3,2 г, 5,25 ммоль, количественный выход) в виде плотного твердого вещества.

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

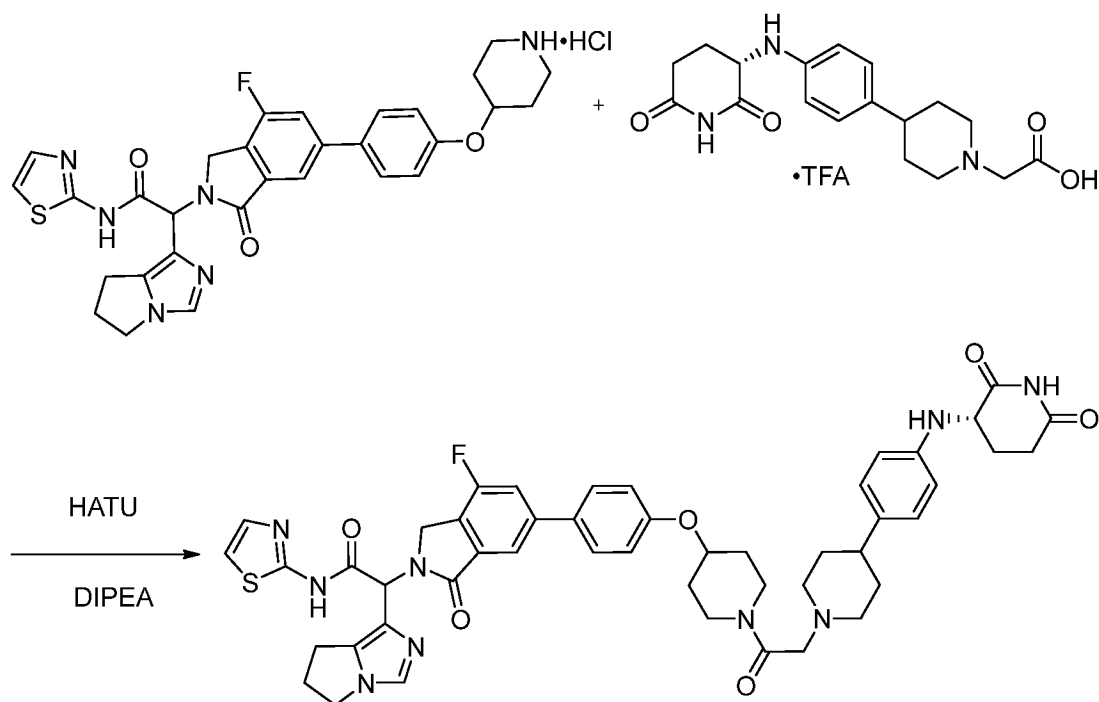




2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (100 мг, 164,17 мкмоль) и трифторацетат 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (98,05 мг, 213,43 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (106,09 мг, 820,87 мкмоль, 142,98 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (81,15 мг, 213,43 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч на ледяной бане. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали дважды смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и ацетонитрил (1 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **31** (62 мг, 68,20 мкмоль, 41% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 900,7 (M+H), 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 3H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 6,66 – 6,59 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,74 (dq, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 2H), 3,99 (dddd, J = 11,2, 8,2, 6,3, 3,1 Гц, 2H), 3,89 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,45 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 3,31 – 3,10 (m, 3H), 2,91 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,75 (ddt, J = 23,3, 11,9, 5,7 Гц, 2H), 2,63 – 2,44 (m, 4H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,16 – 2,00 (m, 4H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,86 (qd, J = 12,2, 4,8 Гц, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 3H), 1,57 (q, J = 12,2 Гц, 3H).

Пример 32.

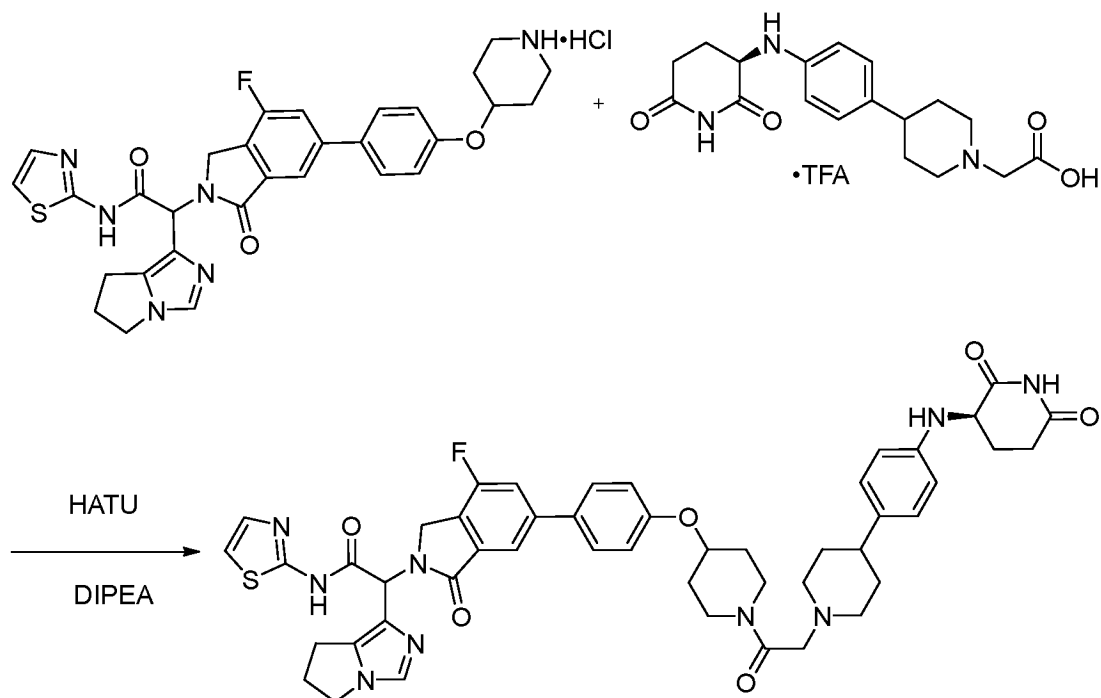
Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 32



Соединение 32 получали с выходом 47% в соответствии с такой же методикой, как описана для 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, с использованием трифторацетата 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты вместо трифторацетата 2-[4-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты. ЖХМС (ИЭР+): 900,3 (M+H), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,62 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,77 – 4,68 (m, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 2H), 4,08 – 3,95 (s, 2H), 3,95 – 3,83 (m, 2H), 3,52 – 3,08 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,83 – 2,67 (m, 2H), 2,64 – 2,42 (m, 4H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 4H), 1,99 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 3H), 1,63-1,50 (m, 3H).

Пример 33.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамида, Соединение 33



Соединение 33 получали с выходом 36% в соответствии с такой же методикой, как описана для 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамида, с использованием трифторацетата 2-[4-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты вместо трифторацетата 2-[4-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты. (54 мг, 59,40 мкмоль, 36,18% выход). ЖХМС (ИЭР+): 900,6 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,62 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,33 – 3,10 (m, 3H), 2,91 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 2,82 – 2,66 (m, 3H), 2,62 – 2,42 (m, 3H), 2,33 (dd, J = 3,8, 1,9 Гц, 1H), 2,17 – 2,01 (m, 4H), 1,88 (ddd, J = 20,1, 15,0, 9,8 Гц, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 3H), 1,64 – 1,49 (m, 3H).

Общая методика А для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений

Соединения синтезировали из 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида в соответствии с методикой, использованной для синтеза соединения согласно Примеру 31, Стадия 5.

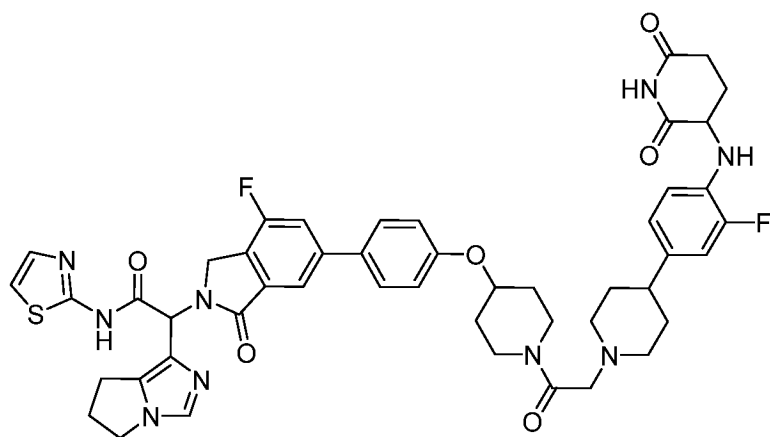
Общая методика В для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений

К раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (1 эквив.) и кислотного промежуточного соединения (1,1 эквив.) в DMF (0,1 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (5 эквив.) с последующим добавлением HATU (1,3 эквив.) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (50 мл). Концентрирование органического слоя в условиях пониженного давления позволяло получить неочищенное вещество. Очищали неочищенное вещество с помощью обращенно-фазовой колонки, элюируя соединение в 40-50% ацетонитрила в воде (с 0,1% TFA модификаторе фаз). Чистые фракции лиофилизировали с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали методом преп. ВЭЖХ. Методика очистки: Колонка: Zorbax Extend C18 (50x4,6 мм) 5 мкм, Подвижная фаза А: 10 мМ Ацетат аммония в воде, Подвижная фаза В: Ацетонитрил. Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 34.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида,

Соединение 34



Синтезировали в соответствии с общей методикой А для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений с выходом 52%.

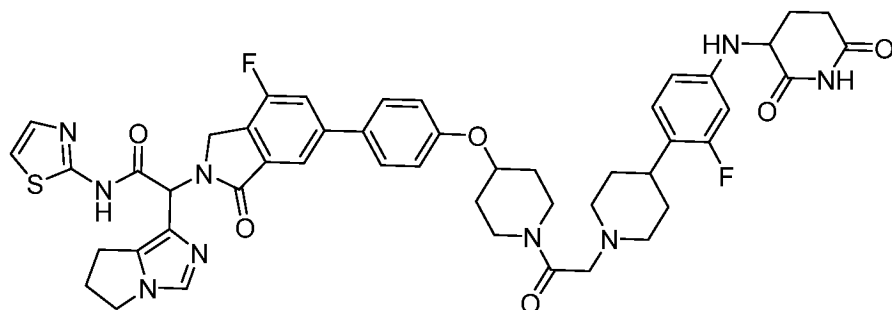
ЖХМС (ИЭР+) 918,7 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,49 – 6,40 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,73 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 4,31 (td, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 3,30 – 3,08 (m, 3H), 2,92 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,83 – 2,66 (m, 2H), 2,62 – 2,41 (m, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 5H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,87 (qd, J = 12,3, 4,6 Гц, 3H), 1,74 – 1,59 (m, 6H), 1,59 – 1,47 (m, 1H).

Пример 35.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида,

Соединение 35



Синтезировали в соответствии с общей методикой А для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-

пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений с выходом 52%.

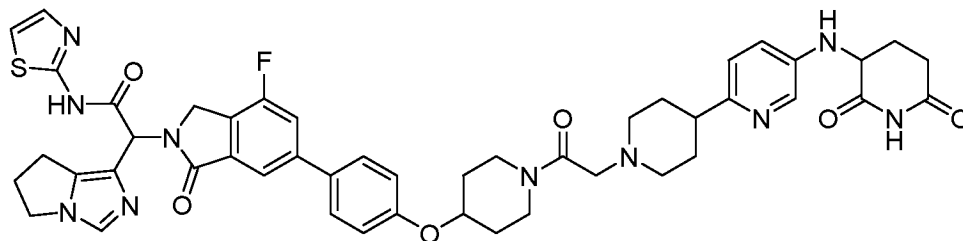
ЖХМС (ИЭР+) 918,7 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,49 – 6,40 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,73 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 4,31 (td, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 3,30 – 3,08 (m, 3H), 2,92 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,83 – 2,66 (m, 2H), 2,62 – 2,41 (m, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 5H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,87 (qd, J = 12,3, 4,6 Гц, 3H), 1,74 – 1,59 (m, 6H), 1,59 – 1,47 (m, 1H).

Пример 36.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида,

Соединение 36



Синтезировали в соответствии с общей методикой А для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений с выходом 30%.

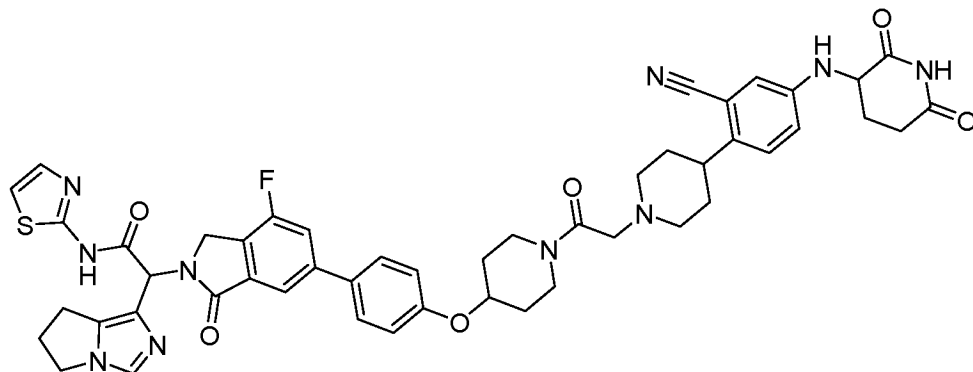
ЖХМС (ИЭР+) 901,5 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,98 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,93 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,78 – 4,69 (m, 1H), 4,34 (ddd, J = 12,2, 7,8, 4,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,06 – 3,84 (m, 4H), 3,45 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 3,31 – 3,07 (m, 2H), 2,91 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,83 – 2,67 (m, 2H), 2,64 – 2,42 (m, 6H), 2,17 – 2,01 (m, 4H), 2,00 – 1,83 (m, 2H), 1,82 – 1,60 (m, 5H), 1,60 – 1,47 (m, 1H).

Пример 37.

Синтез

2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Соединение 37



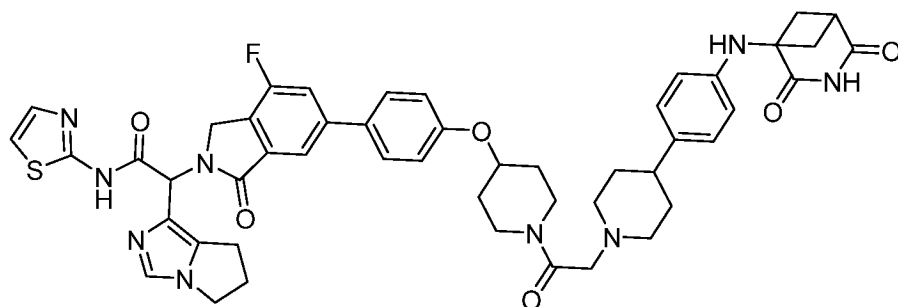
Синтезировали в соответствии с общей методикой А для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений с выходом 46%.

ЖХМС (ИЭР+) 925,5 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,82 – 7,71 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,25 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,82 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,78 – 4,70 (m, 1H), 4,40 (ddd, J = 12,3, 7,9, 4,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,00 (ddt, J = 10,5, 7,5, 4,6 Гц, 2H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 3,46 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 3,30 – 3,13 (m, 3H), 2,96 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 2,83 – 2,64 (m, 3H), 2,64 – 2,45 (m, 3H), 2,20 – 2,02 (m, 4H), 2,02 – 1,83 (m, 2H), 1,70 (s, 5H), 1,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H).

Пример 38.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Соединение 38



Синтезировали в соответствии с общей методикой В для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений с выходом 4,47%.

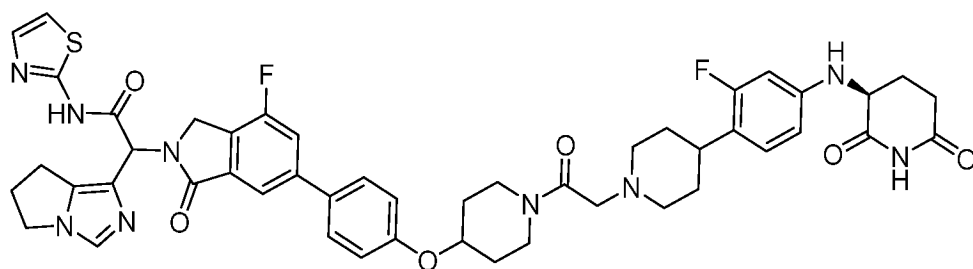
ЖХМС (ИЭР+) 912,2 (М+Н)

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,2, 12,4 Гц, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,40 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,82 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,24 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,28-3,27 (m, 3H), 2,97-2,81 (m, 4H), 2,80-2,71 (m, 3H), 2,15-2,01 (m, 4H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,61-1,49 (m, 4H).

Пример 39.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида,

Соединение 39



Синтезировали в соответствии с общей методикой В для амидного сочетания 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида и кислотных промежуточных соединений с выходом 39%.

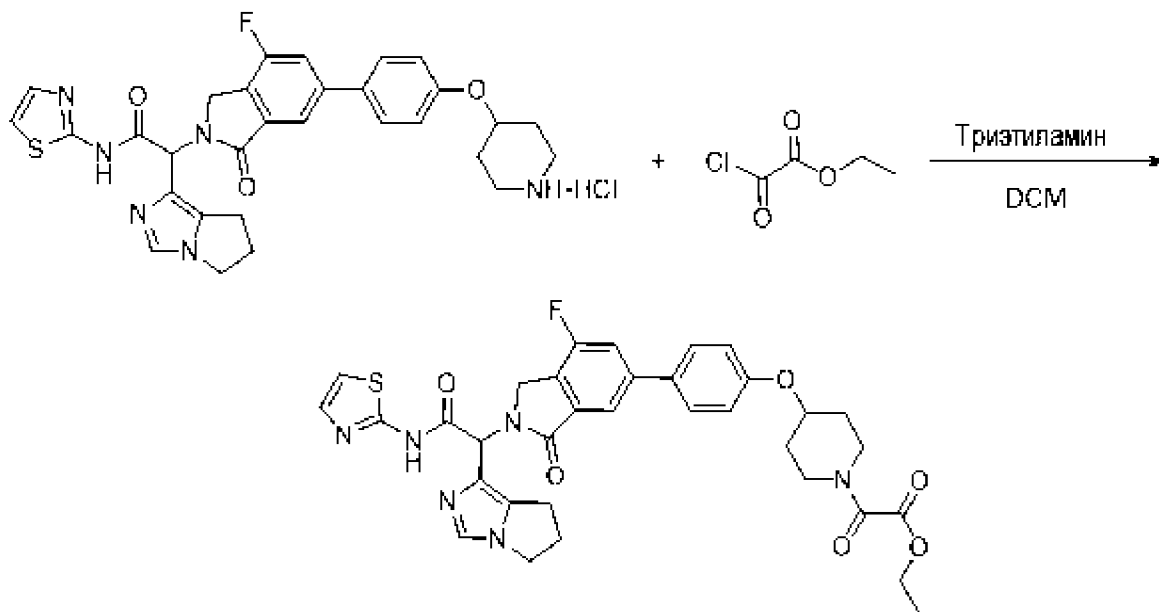
ЖХМС (ИЭР+) 919,0 (М+Н)

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,56 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,47-6,43 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,02 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 4H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,34-3,12 (m, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 3H), 2,11-2,06 (m, 4H), 1,92-1,86 (m, 3H), 1,76-1,51 (m, 7H).

Пример 40.

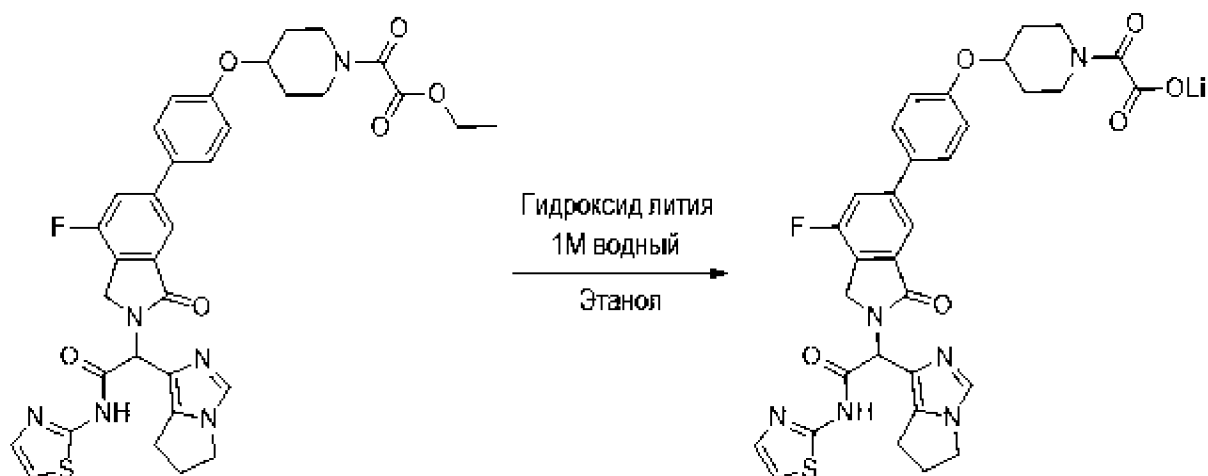
**Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида,
Соединение 40**

Стадия 1: Этил-2-[4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]-1-пиперидил]-2-оксоацетат



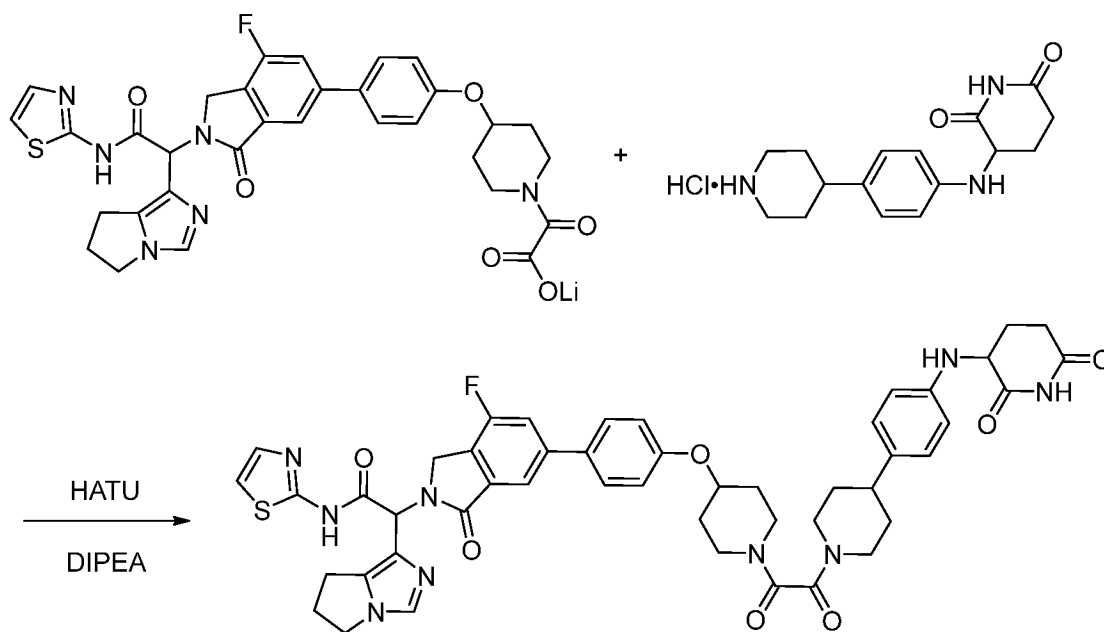
К перемешиваемому раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;гидрохлорида (58 мг, 95,22 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли Триэтиламин (24,09 мг, 238,05 мкмоль, 33,18 мкл) и этил-2-хлор-2-оксоацетат (14,30 мг, 104,74 мкмоль, 11,72 мкл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. По окончании, реакцию смесь разбавляли хлороформом/изопропанолом (4:1) и NaHCO₃ (водным). Отделенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Смесь очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем с использованием градиента элюента 0% - 20% метанол в дихлорметане с получением этил-2-[4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]-1-пиперидил]-2-оксоацетата (37 мг, 55,00 мкмоль, 58% выход). ЖХМС (ИЭР+): 673,2 (M+H).

Стадия 2: 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]-1-пиперидил]-2-оксоацетат лития



К раствору этил-2-[4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(2-тиениламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]-1-пиперидил]-2-оксоацетата (37 мг, 55,08 мкмоль) в этаноле (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (1 М водный раствор, 61 мкмоль, 61 мкл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха в условиях пониженного давления с получением 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]-1-пиперидил]-2-оксоацетата лития (35,9 мг, 55,08 мкмоль, количественный выход). ЖХМС (ИЭР+): 645,2 (M+N).

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



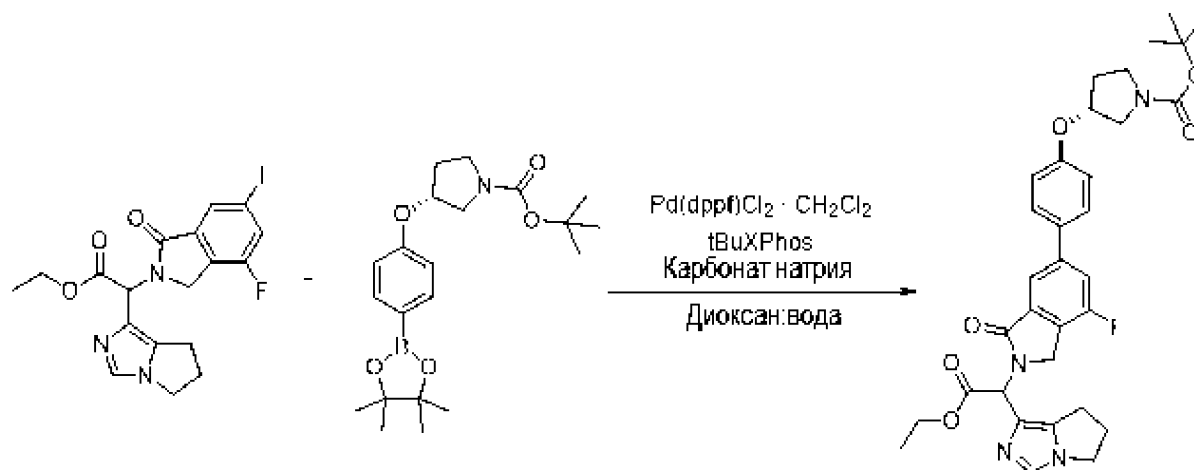
2-[4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]-1-пиперидил]-2-оксоацетат лития (35,9 мг, 55,08 мкмоль) и 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дион; гидрохлорид (21,40 мг, 66,09 мкмоль) смешивали в DMF (0,5 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (35,59 мг, 275,39 мкмоль, 47,97 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (27,23 мг, 71,60 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA) в течение 12 минут). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали дважды смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления, затем растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и (1 мл) ацетонитрил добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **40** (25,7 мг, 27,84 мкмоль, 50% выход). ЖХМС (ИЭР+): 914,3 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 10,82 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,68 (dd, J = 8,7, 2,9 Гц, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,75 (dd, J = 7,5, 3,6 Гц, 1H), 4,94 – 4,79 (m, 2H), 4,48 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,84 (m, 1H), 3,64 (t, J = 14,8 Гц, 2H),

3,57 – 3,34 (m, 3H), 3,28 (t, J = 13,3 Гц, 1H), 2,92 – 2,68 (m, 4H), 2,68 – 2,57 (m, 3H), 2,21 – 2,01 (m, 3H), 1,99 – 1,81 (m, 3H), 1,81 – 1,65 (m, 2H), 1,53 (dd, J = 15,6, 7,9 Гц, 2H).

Пример 41.

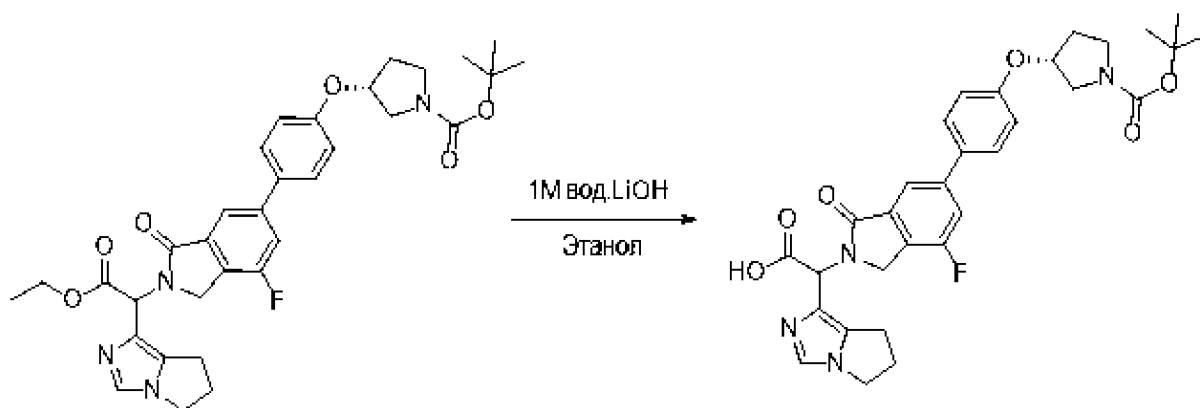
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 41

Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



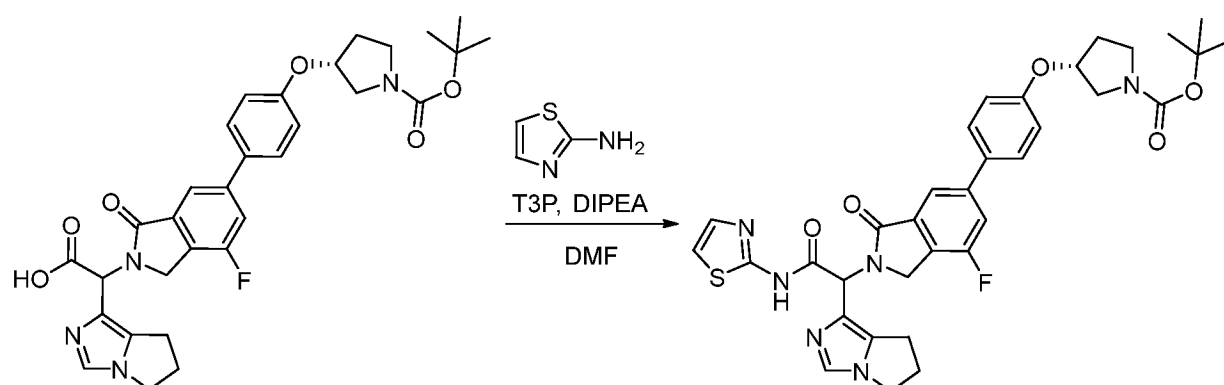
трет-Бутил (3R)-3-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат получали из этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата и трет-бутил-(R)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилата (Cas# 1383793-73-4) с выходом 43% в соответствии с методикой, использованной в примере 31, стадия 1. ЖХМС (ИЭР+): 605,3 (M+H)

Стадия 2: 2-[6-[4-[(3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)уксусная кислота



К раствору трет-бутил (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 992,28 мкмоль) в THF (3 мл) и метаноле (3 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (41,64 мг, 992,28 мкмоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в 5 мл воды и подкисляли солью KHSO_4 (pH 1-2). Раствор фильтровали с получением твердого соединения 2-[6-[4-[(3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (450 мг, 522 мкмоль, 53% выход). ЖХМС (ИЭР+): 577,0 (M+N).

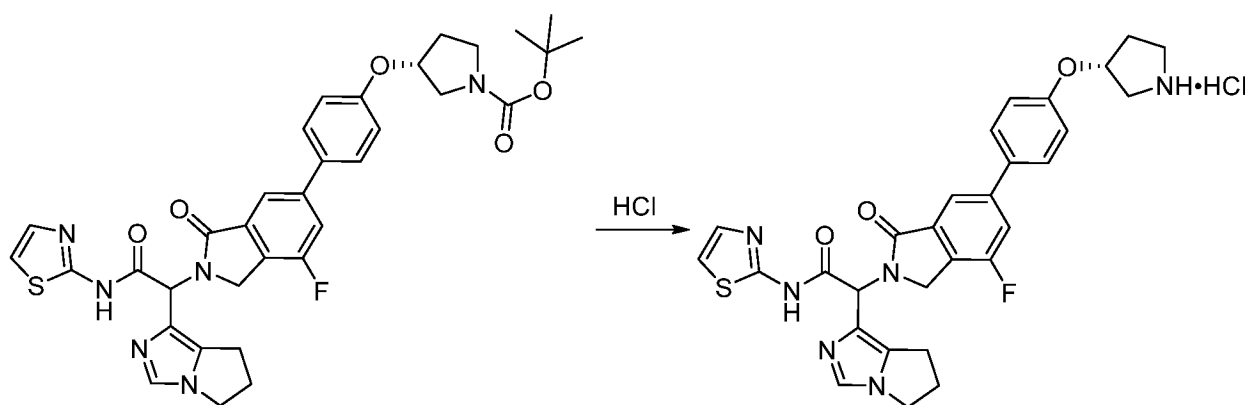
Стадия 3: (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-[6-[4-[(3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (200 мг, 346,85 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (224,14 мг, 1,73 ммоль, 302,08 мкл) и ангидрид пропилфосфоновой кислоты, 50% раствор в этилацетате (220,72 мг, 693,70 мкмоль) при 0 °С. Через 15 мин, тиазол-2-амин (34,73 мг, 346,85 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Воду

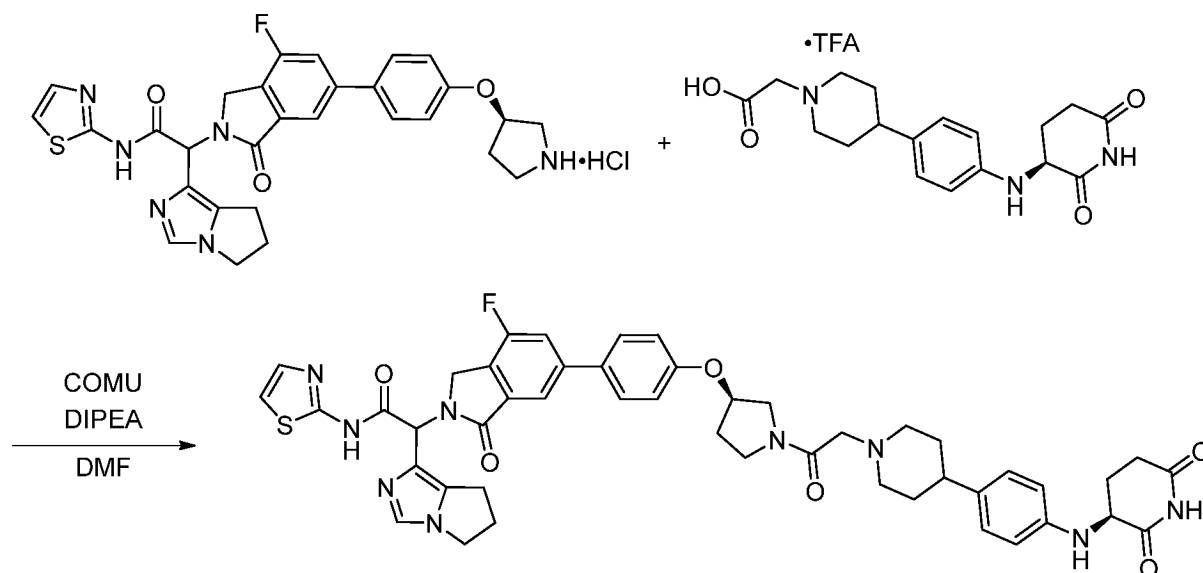
добавляли в реакционную смесь с получением осадка. Осадок собирали путем фильтрования, затем растворяли в дихлорметане и раствор концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии, продукт элюировали 3% метанолом/дихлорметаном. Подходящие фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 111,9 мкмоль, 32% выход). ЖХ-МС (ИЭР+): 659,2 (M+H).

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксифенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



К раствору трет-бутил (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенокси]пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 227,71 мкмоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли раствор хлороводорода (4,0M в диоксане, 426 мкл, 1,71 ммоль) при 0 °С. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и твердый остаток промывали диэтиловым эфиром с получением 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксифенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (140 мг, 174,1 мкмоль, 76,5% выход). ЖХМС m/z 559,2 (M+H)

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

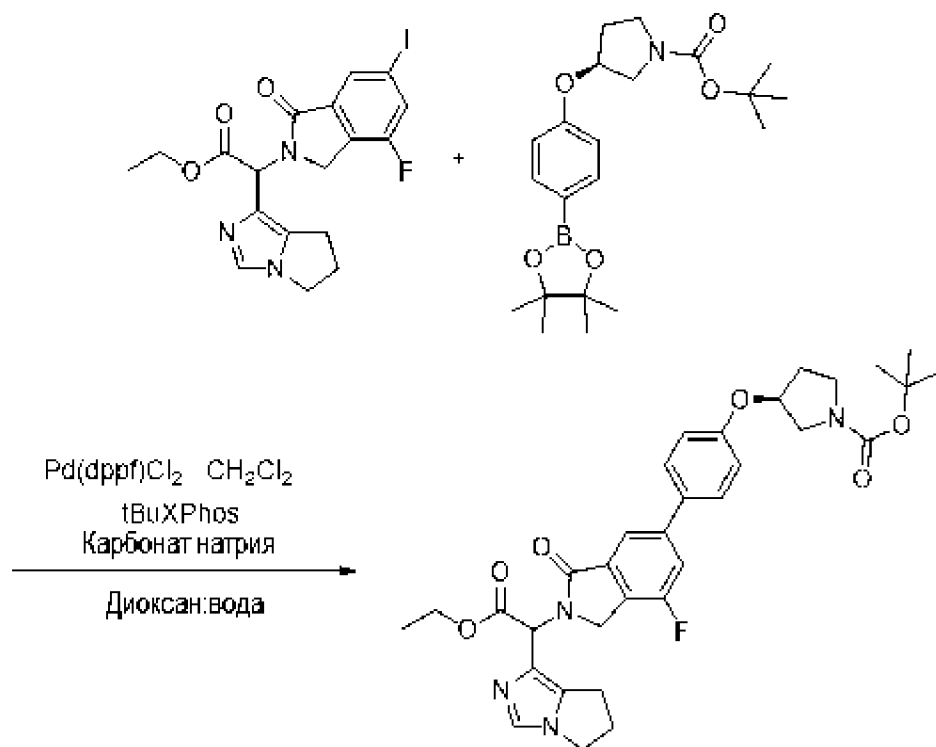


К раствору 2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (63,84 мг, 138,97 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (119,45 мг, 924,24 мкмоль, 160,99 мкл) и COMU (118,75 мг, 277,27 мкмоль) при 0 °С. Через 15 мин, 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксифенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (110 мг, 184,85 мкмоль) добавляли. После перемешивания в течение 1 часа, 5 мл воды добавляли в реакционную смесь, и выпадал твердый осадок. Твердое вещество собирали путем фильтрования, затем растворяли в дихлорметане и раствор концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии C-18 (0-100% 0,1% ацетат аммония в воде и ацетонитриле). Фракции лиофилизировали с получением Соединения **41** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 887,0 (M+H), 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,53 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 4,82 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,44-4,24 (m, 2H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,90-3,61 (m, 3H), 3,61-3,45 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 4H), 3,11-2,88 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,12-2,42 (m, 4H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H)

Пример 42.

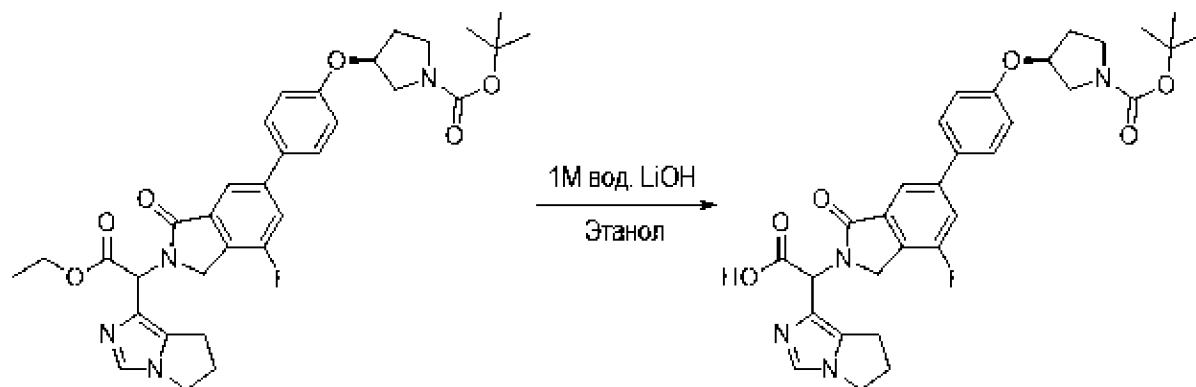
Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 42

Стадия 1: трет-бутил-(3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат



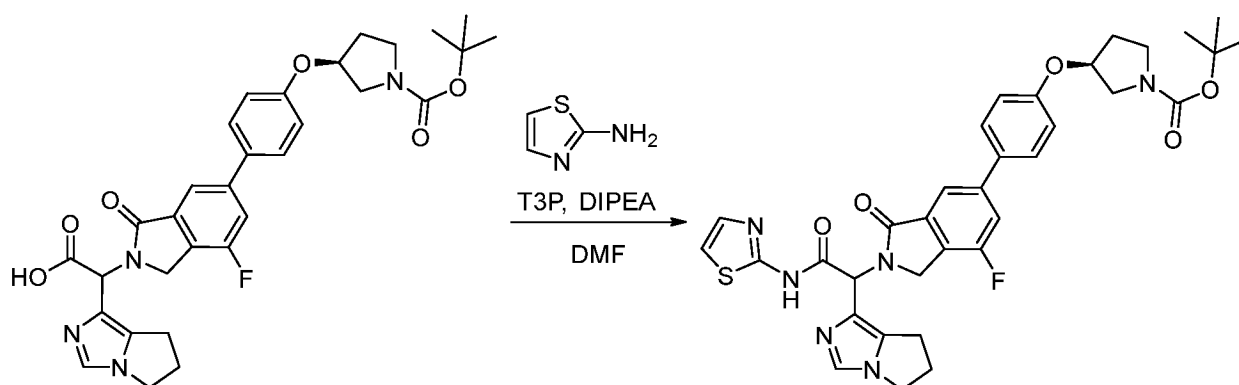
трет-бутил-(3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат получали в 68,5% выходе из этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата и трет-бутил-(S)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилата (CAS# 1383793-75-6) с выходом 43% в соответствии с методикой, использованной в примере 31, стадия 1. ЖХМС (ИЭР+): 605,3 (M+H)

Стадия 2: 2-(6-(4-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



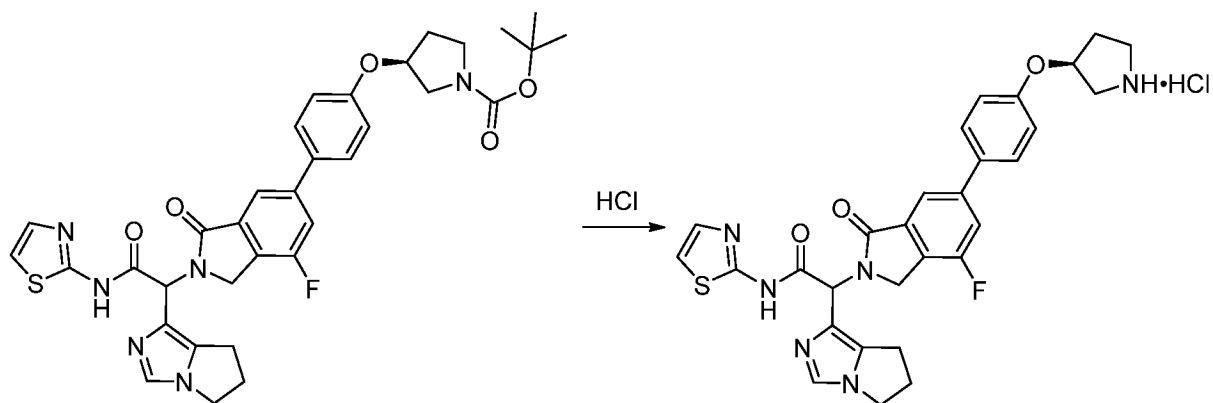
2-(6-(4-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота получали в 84% выходе из трет-бутил-(3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилата в соответствии с такой же методикой, как описана в Примере 41, стадия 2. ЖХМС (ИЭР+): 576,8 (M+H)

Стадия 3: трет-Бутил-(3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат



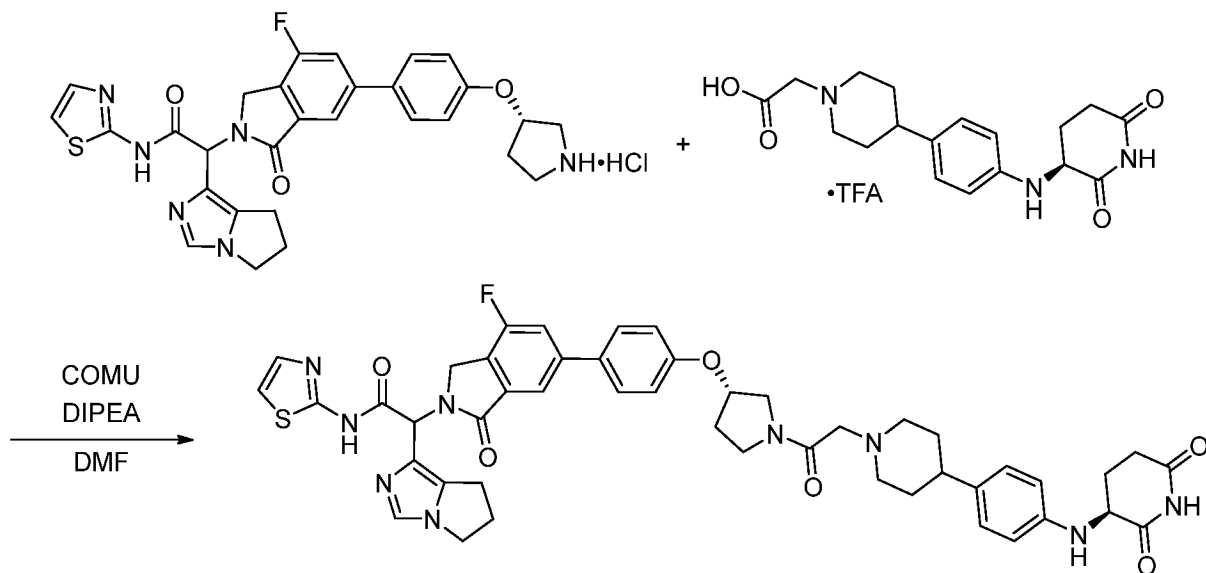
трет-Бутил-(3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенокси)пирролидин-1-карбоксилат синтезировали в 44% выходе из 2-(6-(4-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты в соответствии с такой же методикой, как описана в Примере 41, стадия 3. ЖХМС (ИЭР+): 659,2 (M+H)

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамидгидрохлорид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамидгидрохлорид получали в 94,56% выходе из трет-бутил-(3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)феноксипирролидин-1-карбоксилата в соответствии с такой же методикой, как описана в Примере 41, стадия 4. ЖХМС (ИЭР+): 558,8 (M+H).

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

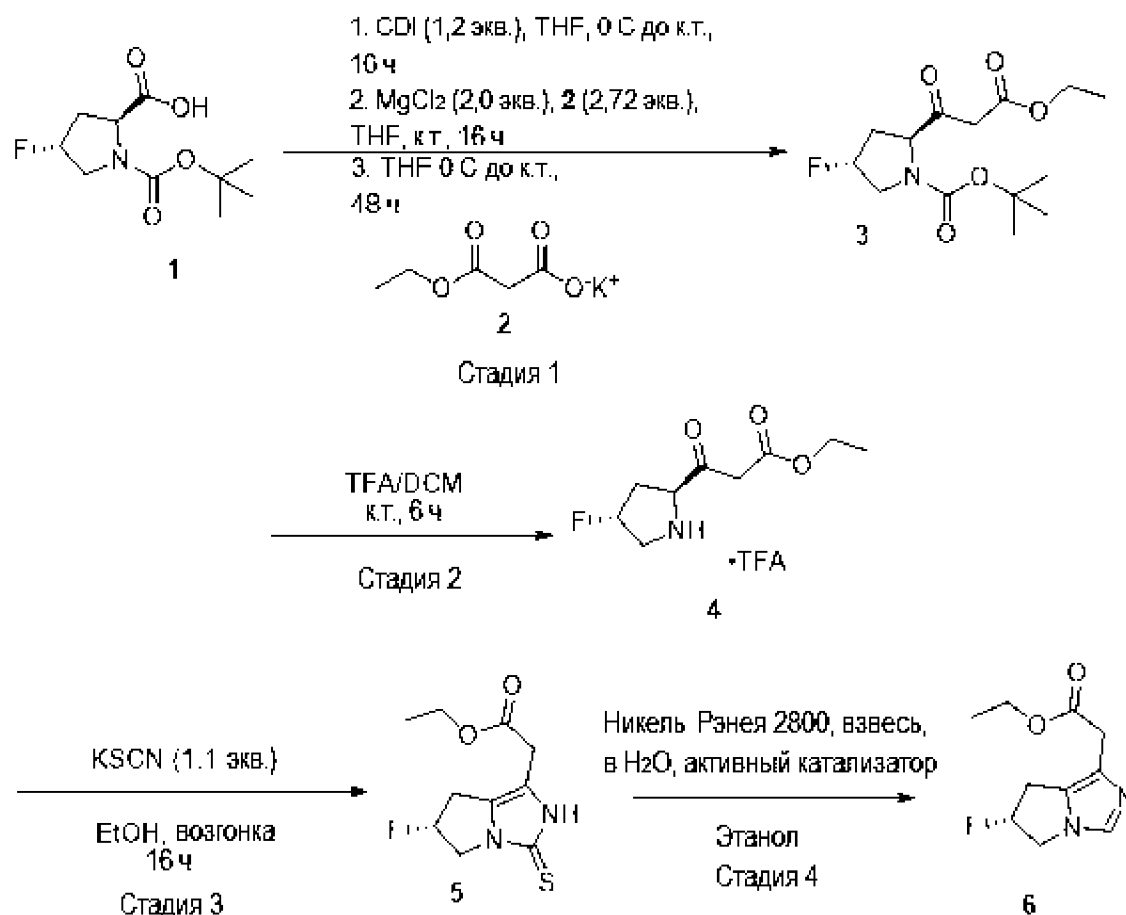


Соединение 42 получали в виде белого твердого вещества в 15,2% выходе из 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-1-оксо-6-(4-(((S)-пирролидин-3-ил)окси)фенил)изоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамидгидрохлорида в соответствии с такой же методикой, как описана в Примере 41, стадия 5. ЖХМС (ИЭР+): 886,2 (M+H), 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 12,53 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H),

6,59 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 5,26-5,16 (m, 1H), 4,82 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 18,0 Гц, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,98-3,97 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 6H), 2,78-2,71 (m, 5H), 2,12-2,05 (m, 5H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 4H)

Пример 43.

Синтез (2RS)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3RS)-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамида,
Соединение 43



Стадия 1: Трет-бутил-(2S,4R)-2-(3-этоксипропанойл)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-(2S,4R)-2-(3-этоксипропанойл)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали в количественном выходе в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для промежуточного соединения Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорида, **Стадия 1**, с использованием (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (CAS# 203866-14-2) вместо трет-бутил-(2S,4R)-2-(3-этоксипропанойл)-пирролидин-1-карбоксилата. ЖХМС (ИЭР+): 304,1 (M+H)

Стадия 2: Этил-3-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)-3-оксопропаноата, трифторацетат

Трет-бутил-(2S,4R)-2-(3-этокси-3-оксопропаноил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (11 грамм, 36 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл) и трифторуксусную кислоту (50 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 22 °С и летучие вещества выпаривали с получением этил-3-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)-3-оксопропаноата, трифторацетата (7,36 г, 36 ммоль, количественный выход). ЖХМС (ИЭР+): 204,1 (M+H).

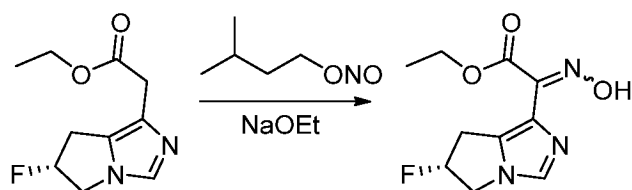
Стадия 3: Этил-(R)-2-(6-фтор-3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат

Этил-(R)-2-(6-фтор-3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат получали в 88% выходе из этил-3-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)-3-оксопропаноата, трифторацетата в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для промежуточного соединения Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорида, Стадия 3. ЖХМС (ИЭР+): 245,1 (M+H)

Стадия 4: Этил-(R)-2-(6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат

Этил-(R)-2-(6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат получали с выходом 47% в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для синтеза промежуточного соединения Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорида, Стадия 4. ЖХМС (ИЭР+) $m/z = 213$ [M+H⁺], ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,51 (br. s, 1H), 5,79 (d, J = 51 Гц, 1H), 4,30-4,09 (m, 4H), 3,59 (br. s, 2H), 3,25-3,02 (m, 2H), 1,28 (t, J = 6,7 Гц, 3H).

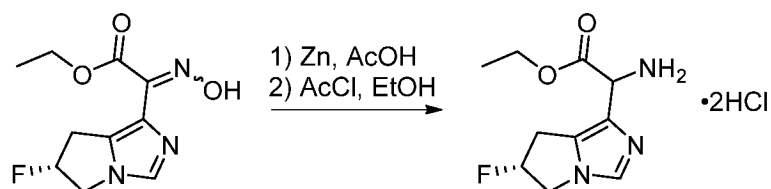
Стадия 5: этил-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-гидроксииминоацетат



Этил-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-гидроксииминоацетат получали в 77,5% выходе из этил-(R)-2-(6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата в соответствии с методикой, сходной с таковой,

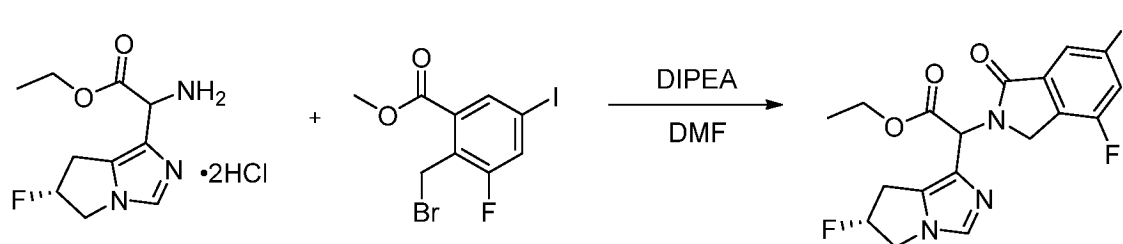
использованной для промежуточного соединения Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорида, Стадия 5. ЖХМС (ИЭР+): 242,1 (M+H⁺)

Стадия 6: этил-2-амино-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетат



Этил-2-амино-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетатдигидрохлорид получали в 29% выходе из этил-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-гидроксиацетата в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для промежуточного соединения Этил-2-амино-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетатдигидрохлорида, Стадия 6. ЖХМС (ИЭР+): 228,1 (M+H).

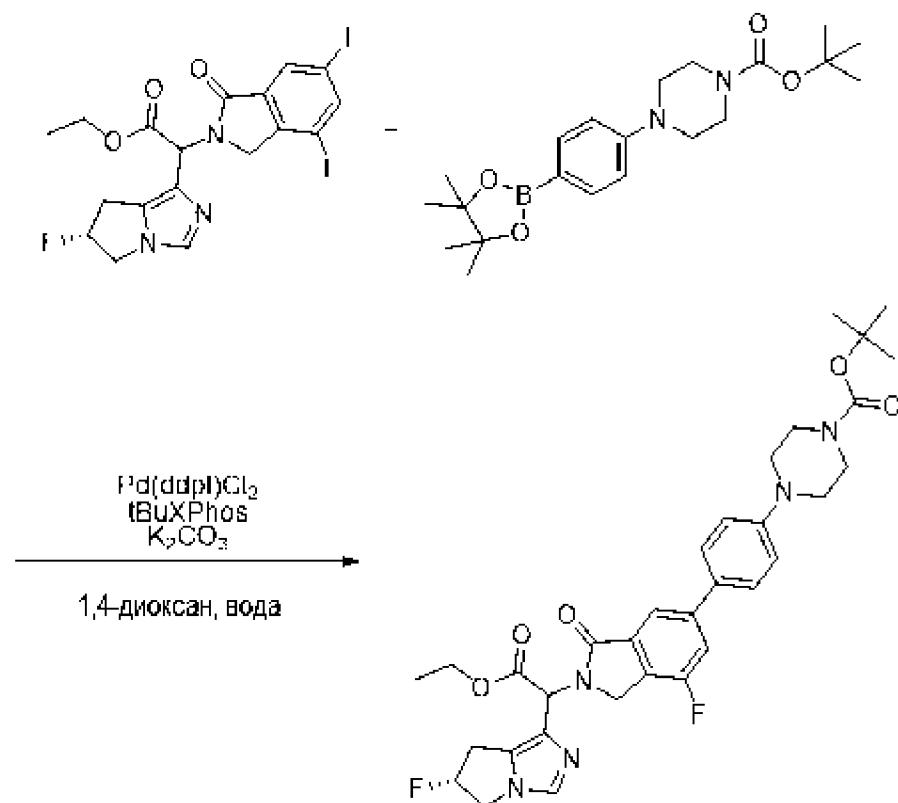
Стадия 7: 2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоиндолин-2-ил)ацетат



Этил-2-амино-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетатдигидрохлорид (3,9 г, 4,02 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Метил-2-(бромметил)-3-фтор-5-йодбензоат (1,20 г, 3,22 ммоль) добавляли, с последующим добавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (2,08 г, 16,08 ммоль, 2,80 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой выделяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0% - 25% метанол в этилацетате). Чистые

фракции выпаривали с получением этил-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (951 мг, 1,95 ммоль, 48,55% выход). ЖХМС: 1,253 мин, MS (ИЭР+): 488 (M+H)

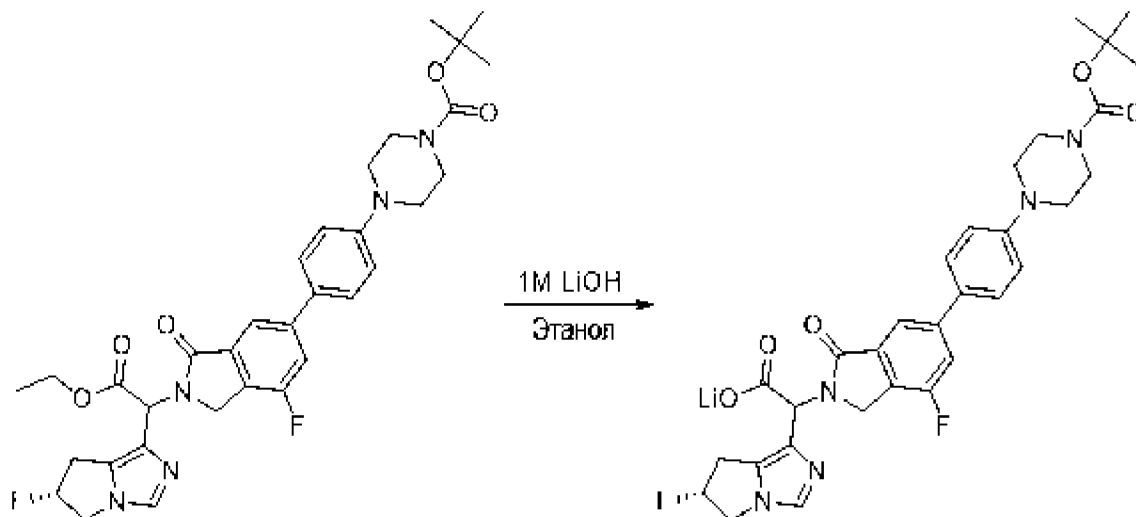
Стадия 8: трет-бутил-4-[4-[2-[2-этокси-1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



Этил-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат (951 мг, 1,95 ммоль) и трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (833,70 мг, 2,15 ммоль) смешивали в воде (2,5 мл) и 1,4-диоксане (7,5 мл). Pd(dppf)Cl₂ (99,97 мг, 136,63 мкмоль) и Карбонат калия (269,75 мг, 1,95 ммоль, 117,80 мкл) добавляли и реакционную смесь дегазировали азотом при облучении ультразвуком в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0% - 20% метанол в этилацетате). Чистые фракции выпаривали с получением трет-бутил-4-[4-[2-[2-этокси-1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-

ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (436 мг, 701,33 мкмоль, 35,93% выход). ЖХМС (ИЭР+): 622,2 (M+H) / 522 (M-Вос+H)

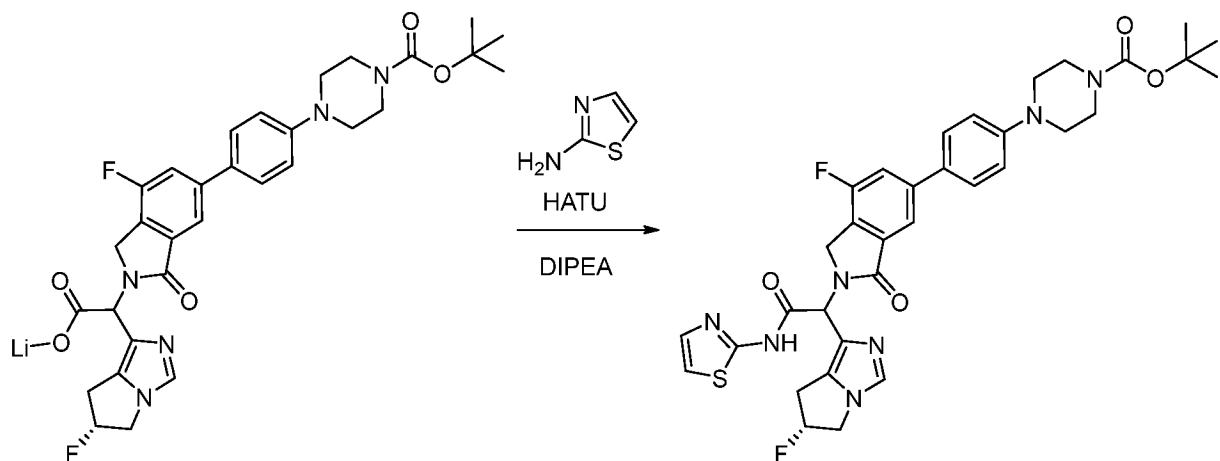
Стадия 9: [2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетил]оксилитий



Трет-бутил-4-[4-[2-[2-этоксипиперазин-1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (435 мг, 699,73 мкмоль) растворяли в этаноле (5 мл), охлаждали до 0 °С и гидроксид лития, 1М (1 М, 699,73 мкл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов.

Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане с 0,5 мл бензола и выпаривали в условиях пониженного давления, затем помещали в глубокий вакуум с получением [2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетил]оксилития (410 мг, 683,84 мкмоль, 97,73% выход). ЖХМС (ИЭР+): 594,2 (M+H, свободная кислота).

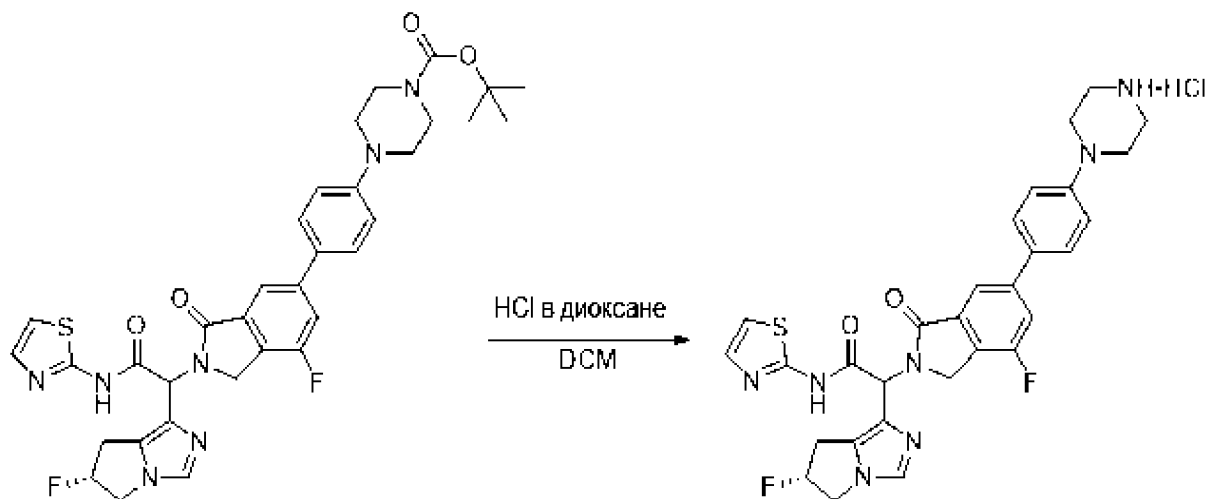
Стадия 10: трет-бутил-4-[4-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



[2-[6-[4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетил]оксилитий (410 мг, 683,84 мкмоль) и тиазол-2-амин (82,18 мг, 820,61 мкмоль) смешивали в DMF и охлаждали до 0 °С. N,N-диизопропилэтиламин (265,15 мг, 2,05 ммоль, 357,34 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (312,02 мг, 820,61 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали с получением трет-бутил-4-[4-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (315 мг, 419,54 мкмоль, 61,35% выход). ЖХМС (ИЭР+): 676,2 (M+H).

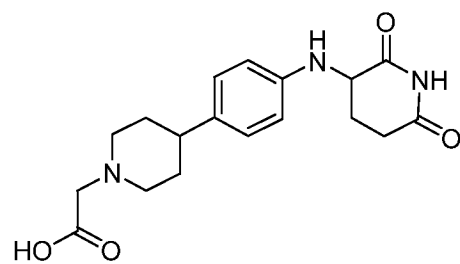
Стадия 11: 2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;гидрохлорид

Стадия 11: (2RS)-2-[(6R)-6-Фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



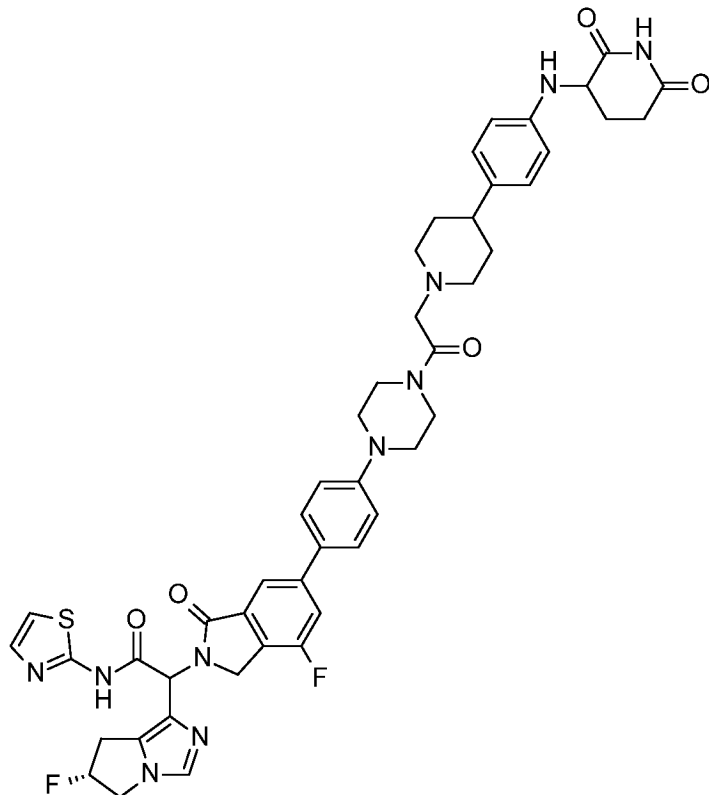
К раствору трет-бутил-4-[4-[7-фтор-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (25 мг, 37 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли HCl 4M в диоксане (46,2 мкл, 185 мкмоль, эквив.: 5). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного (2RS)-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (22,6 мг, 36,9 мкмоль, 99,7 %) в виде беловатого твердого вещества. . MS: $m/e = 576,4$ ($[M+H]^+$).

Стадия 12: гидрохлорид 2-(4-(4-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты



К раствору трет-бутил-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетата (543 мг, 1,35 ммоль, эквив.: 1) в этилацетате (8 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (6,3 г, 6 мл, 24 ммоль, эквив.: 17,7) при комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение выходных. Продукт собирали путем фильтрования, промывали этилацетатом и сушили в глубоком вакууме с получением гидрохлорида 2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (537 мг, 1,27 ммоль, 93,6 % выход) в виде светло-красного твердого вещества. MS: $m/e = 346,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 13: (2RS)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

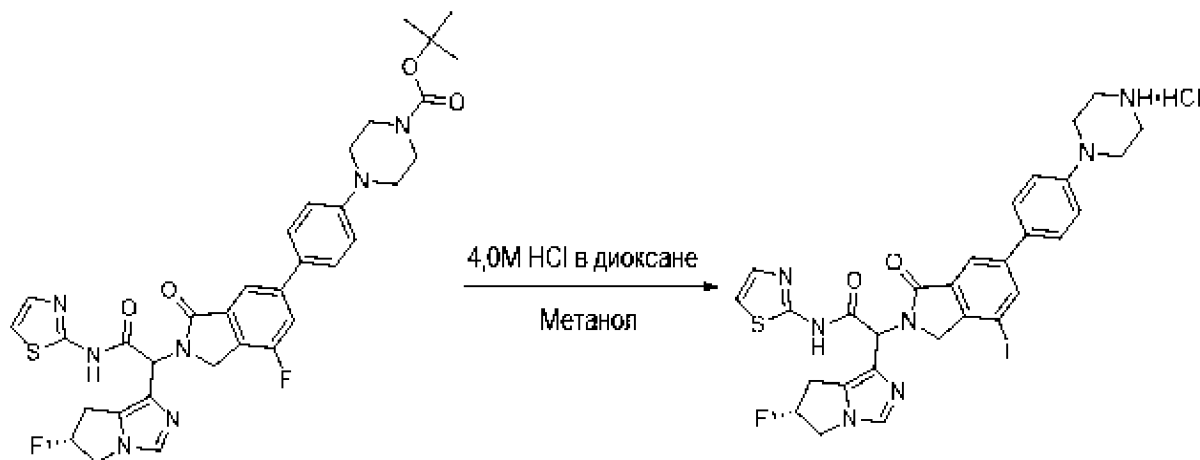


Указанное в заголовке соединение, **Соединение 43**, получали в виде светло-желтого твердого вещества, МС: $m/e = 903,7$ ($[M+H]^+$), в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 1, стадия 6, с использованием в качестве исходных веществ (2RS)-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (Пример 10, стадия 1) и гидрохлорида 2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (Пример 10, стадия 2).

Пример 44.

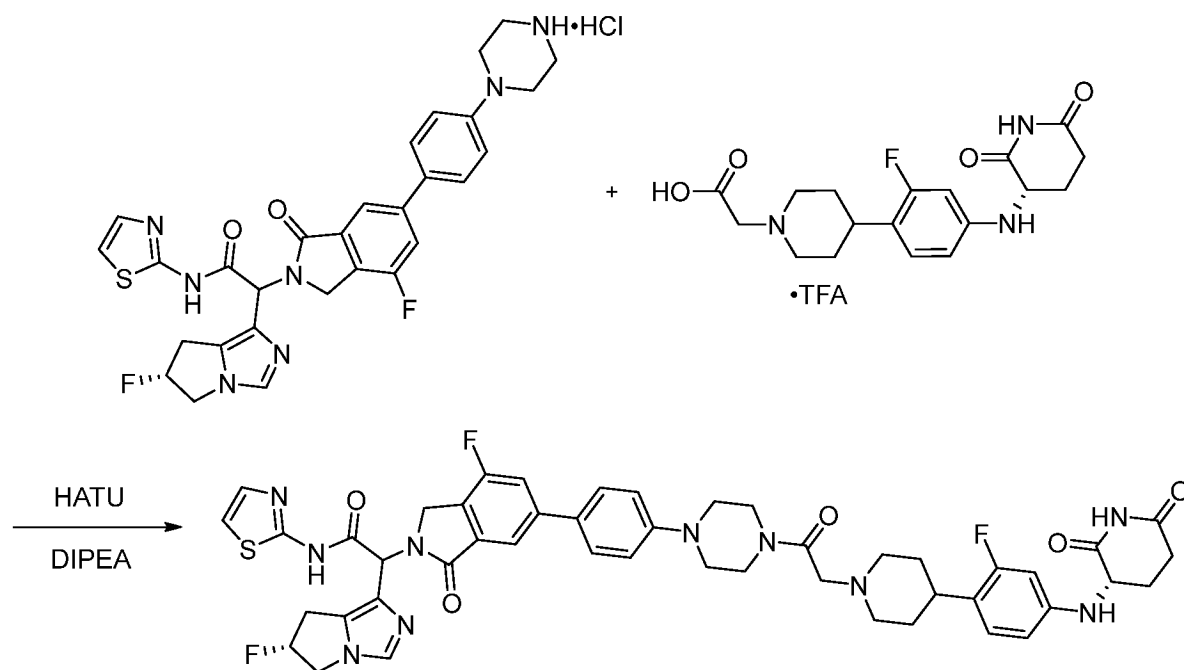
Синтез 2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 44

Стадия 1: 2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



трет-Бутил-4-[4-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (315 мг, 466,15 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл) и раствор хлороводорода 4,0М в диоксане (4 М, 5,6 ммоль, 1,40 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов, и реакция завершалась. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением 2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (237 мг, 387,20 мкмоль, 83,06% выход). ЖХМС (ИЭР+): 576,2 (M+H)

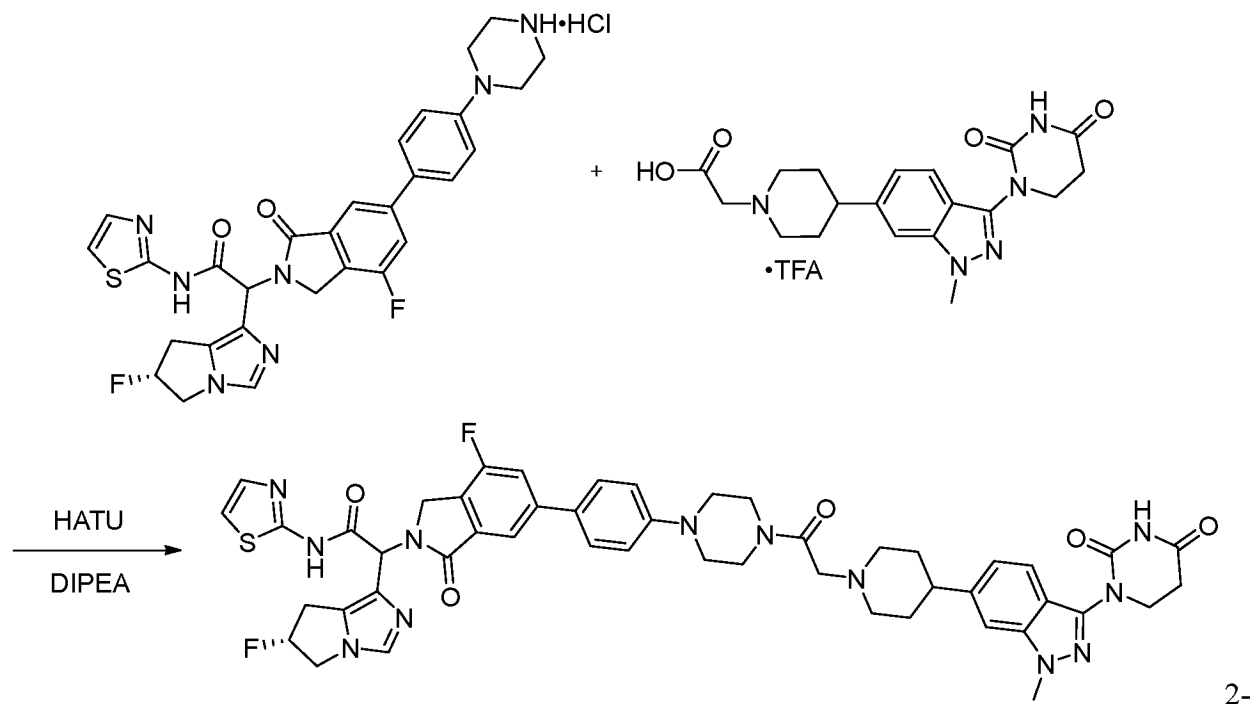
Стадия 2: 2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-[(6R)-6-Фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;гидрохлорид (63 мг, 102,93 мкмоль) и 2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (51,59 мг, 108,07 мкмоль) смешивали в DMAc (0,6 мл) и охлаждали до 0°C. N,N-диизопропилэтиламин (66,51 мг, 514,63 мкмоль, 89,64 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (50,88 мг, 133,80 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при нагревании в течение 4 часов. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде + 0,1% TFA в воде. Желаемые фракции объединяли и делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в этилацетате). Чистые фракции выпаривали; твердое вещество растворяли в ацетонитриле:воде (1:1), замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **44** (22 мг, 23,41 мкмоль, 22,74% выход). ЖХМС (ИЭР+): 921,2 (M+N). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 7,49 (dd, *J* = 3,6, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, *J* = 3,6, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,56 – 6,31 (m, 2H), 6,17 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,99 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 51,1 Гц, 1H), 4,82 (dd, *J* = 17,6, 6,0 Гц, 1H), 4,45 – 4,16 (m, 4H), 4,08 (q, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,26 – 3,18 (m, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 3H), 3,01 – 2,83 (m, 2H), 2,82 – 2,52 (m, 2H), 2,26 – 2,01 (m, 4H), 1,85 (qd, *J* = 12,1, 4,6 Гц, 1H), 1,65 (m, 4H).

Пример 45.

Синтез 2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[[6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 45



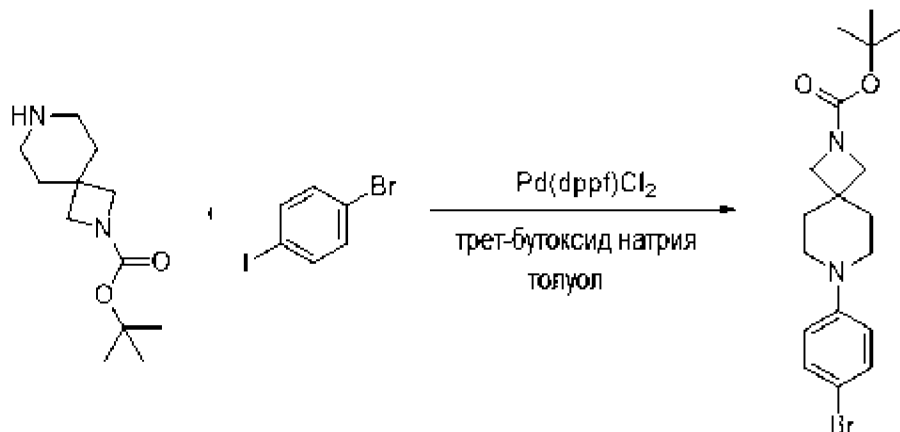
2-[[6R)-6-Фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (120 мг, 196,05 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-3a,7a-дигидроиндазол-6-ил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (83,10 мг, 196,05 мкмоль) смешивали в DMF (1,2 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-диизопропилэтиламин (170,74 мкл, 980,24 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и HATU (96,91 мг, 254,86 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при нагревании в течение 4 ч. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Желаемые фракции объединяли и делили между этилацетатом и водным насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в этилацетате). Чистые фракции выпаривали с получением Соединения 45 (49 мг, 50,92 мкмоль, 25,97% выход). ЖХМС (ИЭР+): 943,3 (M+H⁺), ЖХМС (ИЭР-): 941,1 (M-H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,55 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 7,99 – 7,61 (m, 5H), 7,56

(d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,04 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,95 – 5,66 (m, 1H), 4,86 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,47 – 4,07 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,29 – 3,08 (m, 4H), 3,13 – 2,84 (m, 3H), 2,75 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,72 – 2,55 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 10,9$ Гц, 2H), 1,97 – 1,55 (m, 4H).

Пример 46.

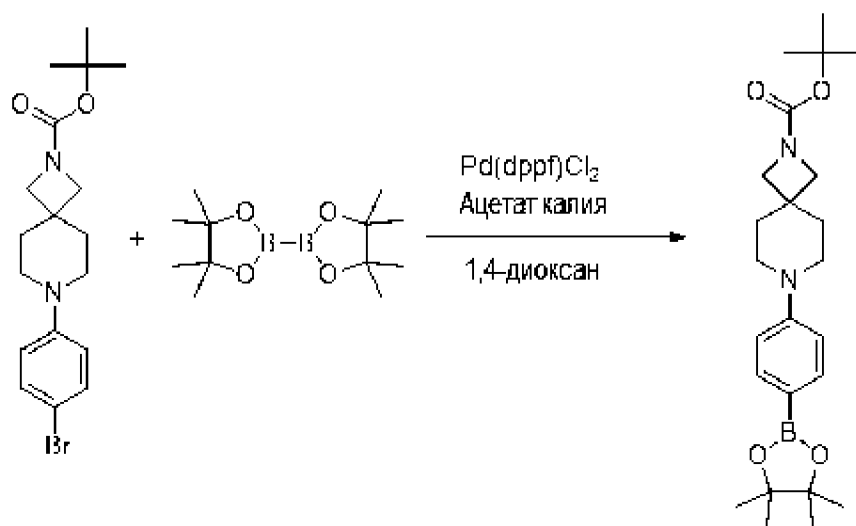
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Соединение 46

Стадия 1: трет-бутил-7-(4-бромфенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат



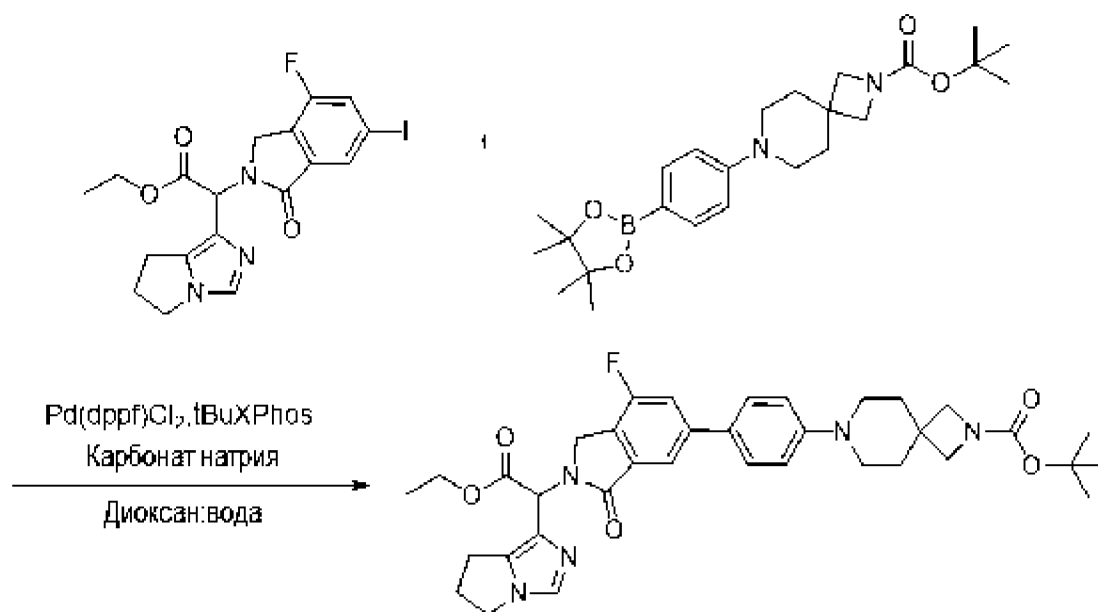
1-Бром-4-йодбензол (1,25 г, 4,40 ммоль) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (453 мг, 2,00 ммоль) смешивали в толуоле (10 мл). трет-Бутоксид натрия (423,19 мг, 4,40 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (146,46 мг, 200,16 мкмоль) добавляли и реакционную смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 60 часов. Реакционную смесь наносили на сухой силикагель и продукт очищали с использованием градиента 0% - 100% этилацетат:гексаны. Чистые фракции выпаривали с получением трет-бутил-7-(4-бромфенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (452 мг, 1,19 ммоль, 59,22% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 381,1 / 383,1 (M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br).

Стадия 2: трет-бутил-7-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат



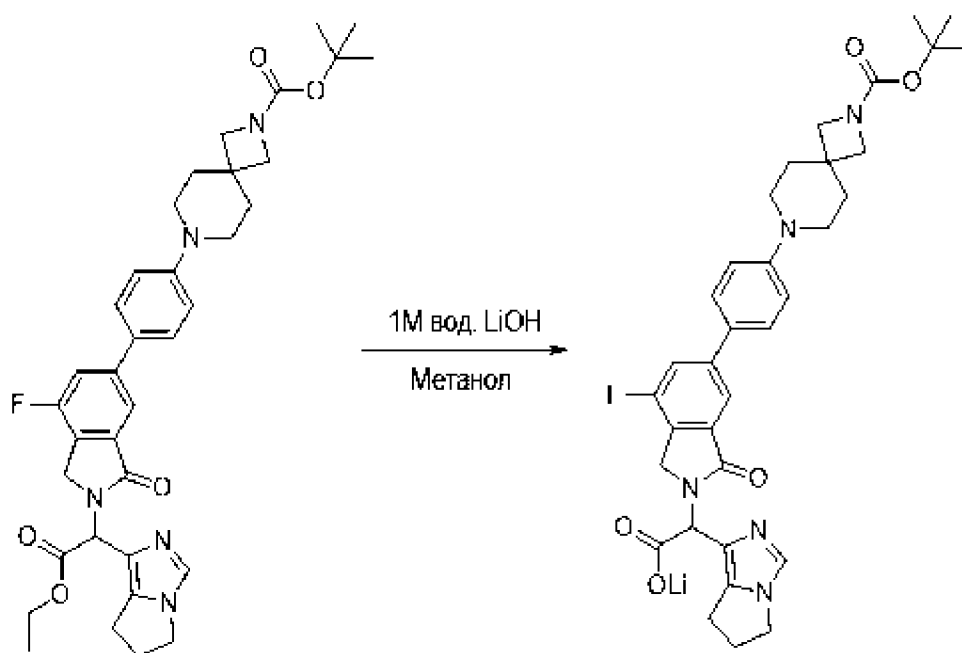
В круглодонной колбе трет-бутил-7-(4-бромфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (452,00 мг, 1,19 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (391,32 мг, 1,54 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (6 мл). Реакционную смесь дегазировали потоком азота и ацетат калия (349,01 мг, 3,56 ммоль, 222,30 мкл) и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (48,40 мг, 59,27 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь помещали в атмосфере азота и нагревали при перемешивании в течение 16 часов при 80 °С. Реакционную смесь охлаждали, выпаривали в условиях пониженного давления и неочищенный остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (градиент элюента 5% - 50% этилацетат в гексанах). Желаемые фракции выпаривали с получением трет-бутил-7-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (321 мг, 749,35 мкмоль, 63,22% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 428,4 / 429,4 / 430,4 (M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br).

Стадия 3: трет-бутил-7-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат



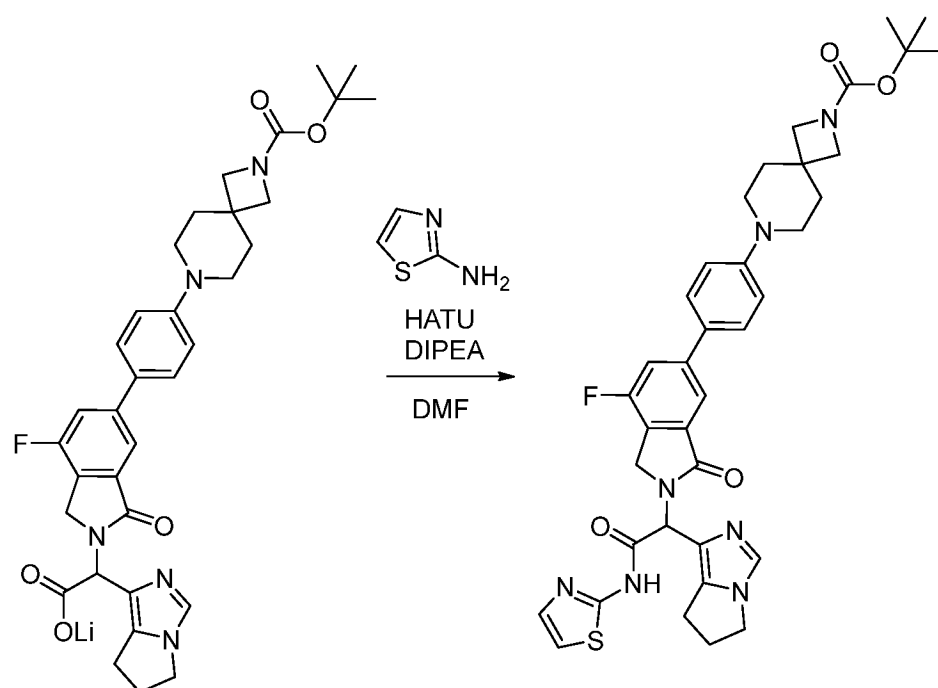
трет-Бутил-7-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат получали из этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата в соответствии с методикой, сходной с таковой примера 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-7-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата вместо трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата. ЖХМС (ИЭР+): 644,2 (M+H⁺)

Стадия 4: 2-(6-(4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат лития



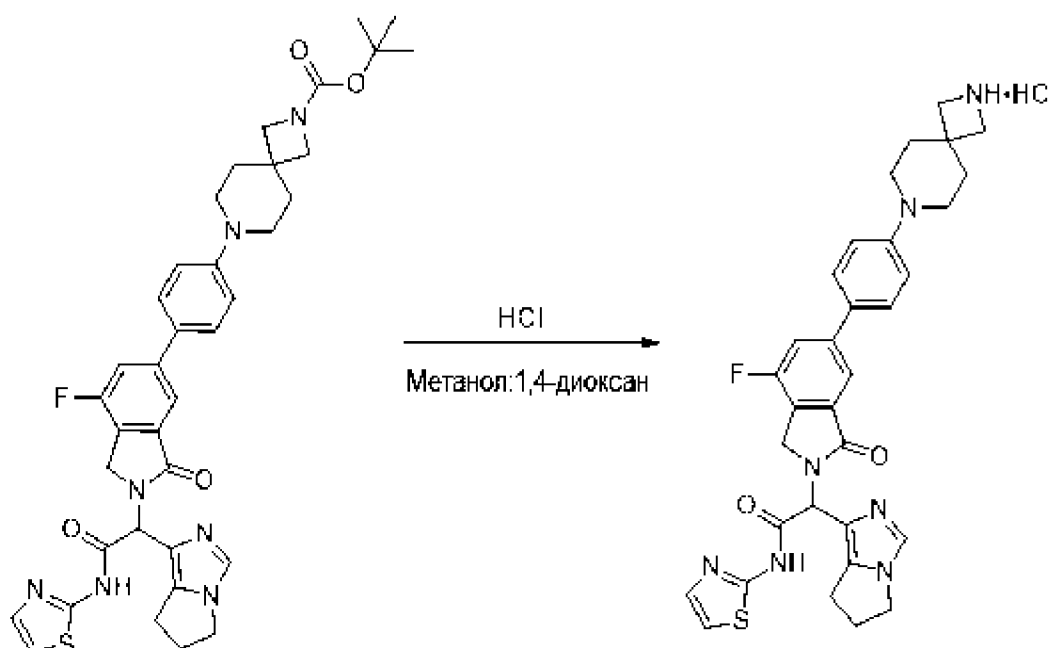
2-(6-(4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат лития получали из трет-бутил-7-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в соответствии с методикой, сходной с таковой примера 5, Стадия 2. ЖХМС (ИЭР+): 616,2 (M+H).

Стадия 5: трет-бутил-7-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат



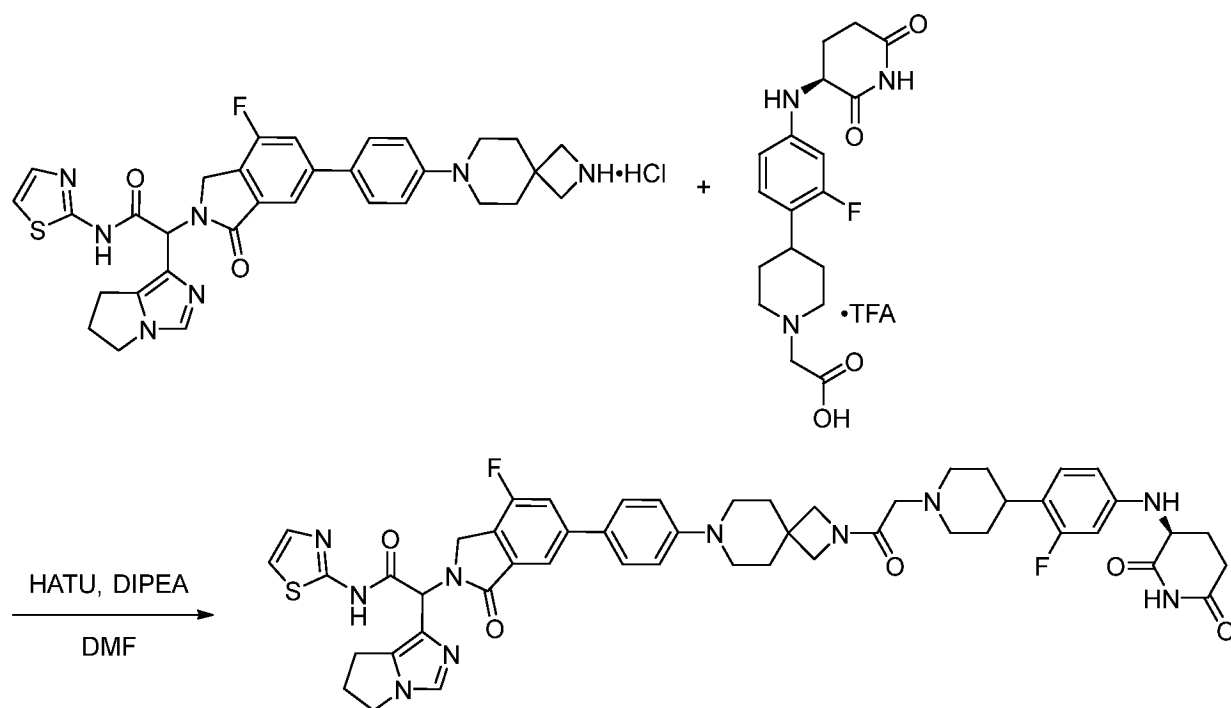
трет-Бутил-7-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат получали из 2-(6-(4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата лития в соответствии с методикой, сходной с таковой примера 5, Стадия 3. ЖХМС (ИЭР+): 698,3 (М+Н).

Стадия 6: 2-(6-(4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамидгидрохлорид



2-(6-(4-(2,7-Дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамидгидрохлорид получали в соответствии со методикой, сходной с таковой, использованной для Примера 5, стадия 4. ЖХМС (ИЭР+): 598,2 (М+Н⁺)

Стадия 7: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

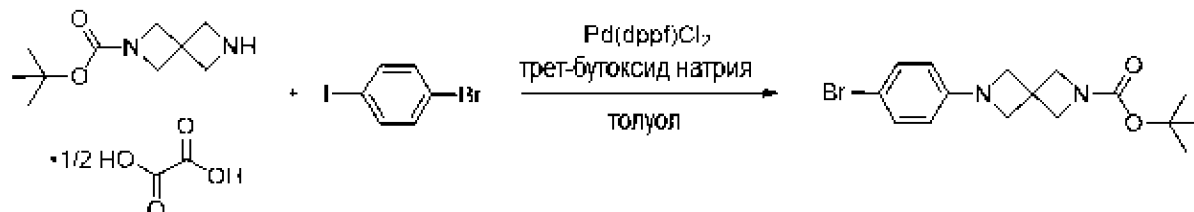


2-[6-[4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (0,117 г, 184,49 мкмоль) и 2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусную кислоту (77,10 мг, 212,17 мкмоль) смешивали в DMF (2 мл) и охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (119,22 мг, 922,47 мкмоль, 160,67 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (98,21 мг, 258,29 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в этилацетате). Чистые фракции выпаривали; твердое вещество растворяли в ацетонитриле:воде (1:1), замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **46** (36 мг, 21% выход). ЖХМС (ИЭР+): 943,2 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,00 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 – 6,32 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,00 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 1H), 4,23 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (s, 5H), 3,01 (s, 2H), 2,92 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,84 – 2,62 (m, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,09 (d, J = 11,6 Гц, 4H), 1,95 – 1,72 (m, 5H), 1,72 – 1,50 (m, 4H).

Пример 47.

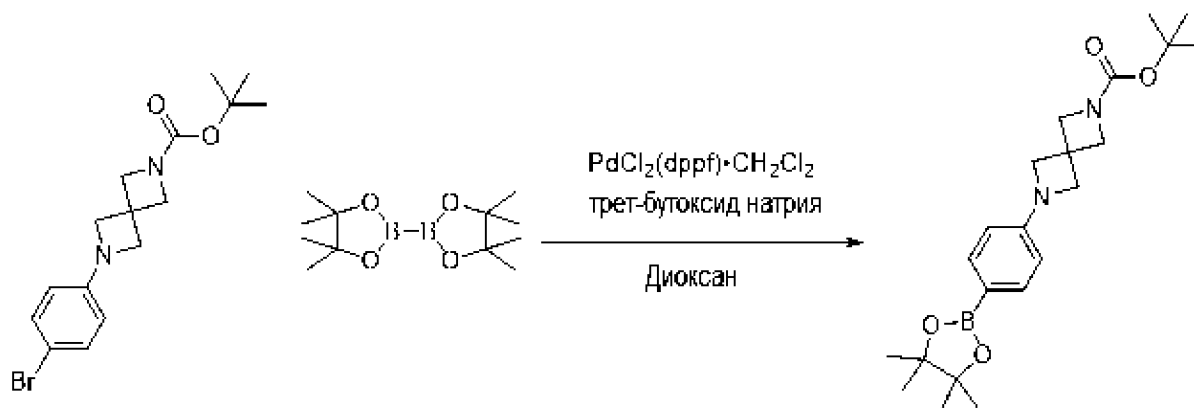
Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 47

Стадия 1: трет-бутил-6-(4-бромфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



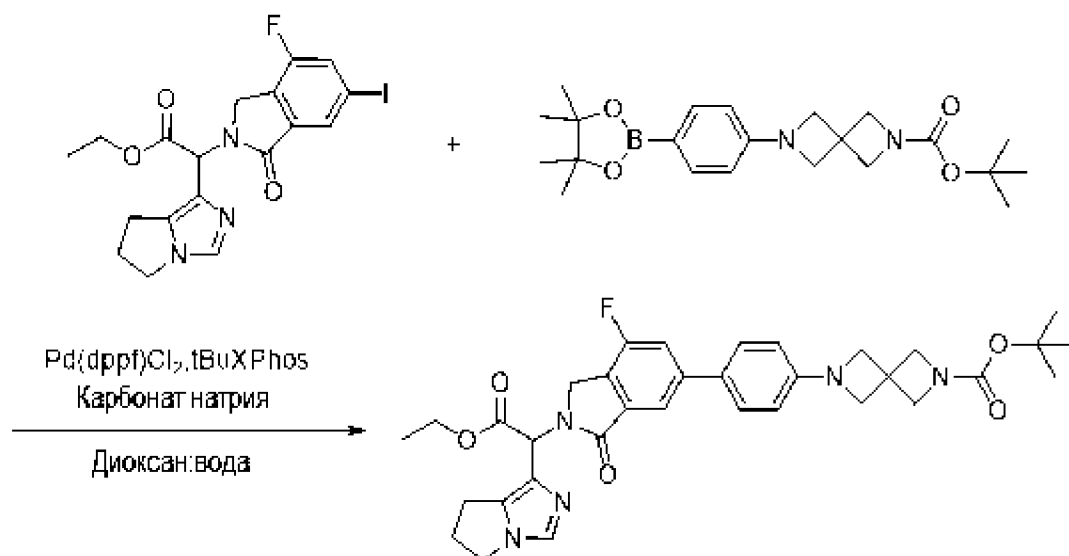
1-Бром-4-йодбензол (9,06 г, 32,01 ммоль) и трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгемииоксалат (6,49 г, 13,34 ммоль) суспендировали в толуоле (48 мл) и реакционную смесь дегазировали потоком азота. трет-Бутоксид натрия (12,82 г, 133,39 ммоль) добавляли и реакционную смесь облучали ультразвуком, в атмосфере азота, до тех пор, пока твердое вещество в основном не растворялось и пока раствор не становился гомогенным. Дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (1,95 г, 2,67 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 90 °С в течение 16 часов. Раствор фильтровали через целит, промывали этилацетатом и фильтрат выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием градиента элюента 0% - 50% этилацетат в гексанах с получением трет-бутил-6-(4-бромфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (6,25 г, 17,69 ммоль, 66,32% выход). ЖХМС (ИЭР+): 353 / 355 (M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,34 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,96 (s, 4H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К раствору трет-бутил-6-(4-бромфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (6,2 г, 17,55 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,79 г, 22,82 ммоль) и ацетата калия (5,17 г, 52,65 ммоль, 3,29 мл) в 1,4-диоксане (48 мл) добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (716,65 мг, 877,56 мкмоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали и фильтровали через слой целита, затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 50% Этилацетат в гексанах) с получением трет-бутил-6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (6,32 г, 15,79 ммоль, 89,95% выход). ЖХМС (ИЭР+): MS (ИЭР+): 400,3 / 401,3 / 402,3 (M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов бора); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,38 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,96 (s, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,26 (s, 12H).

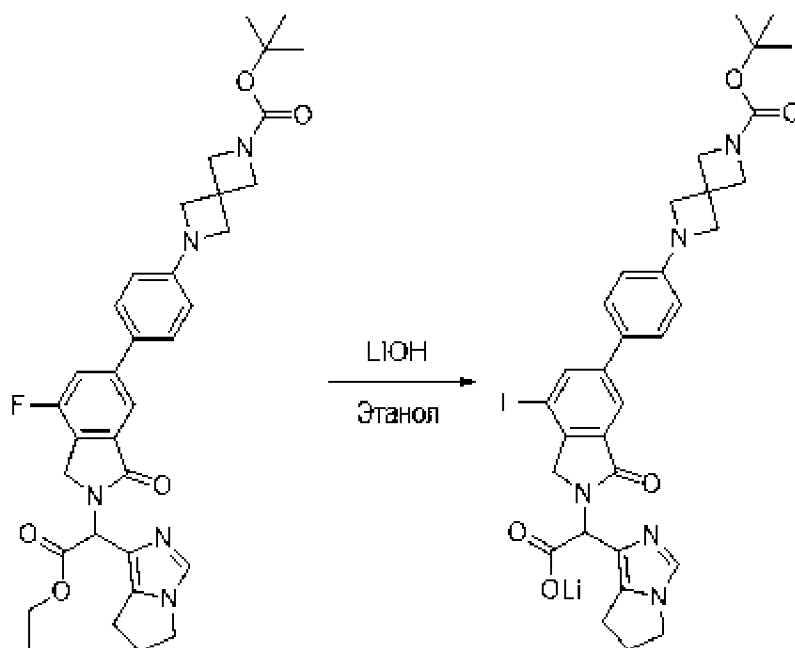
Стадия 3: трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат (1,57 г, 3,35 ммоль) и трет-бутил-6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,74 г, 4,35 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и tBuXPhos (422,40 мг, 669,16 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (780,16 мг, 7,36 ммоль), растворенного в воде (2,5 мл). Смесь дегазировали аргоном и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (293,69 мг, 401,49 мкмоль) добавляли.

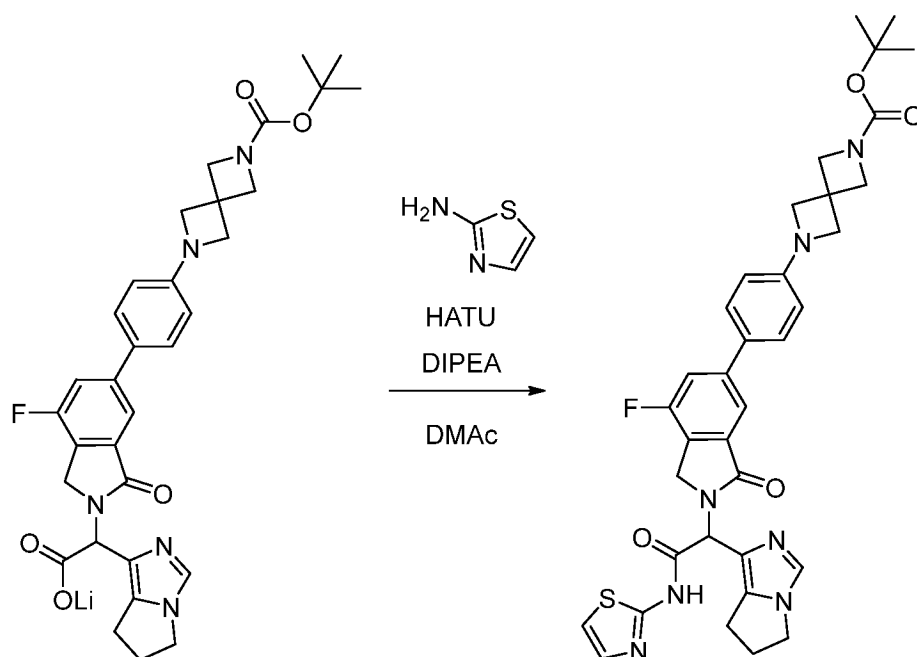
Реакционную смесь укупоривали и нагревали при 80 °С в термостате в течение 4 часов. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,8 г, 2,92 ммоль, 87,38% выход) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР+): 616,2 (М+Н)

Стадия 4: [2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий



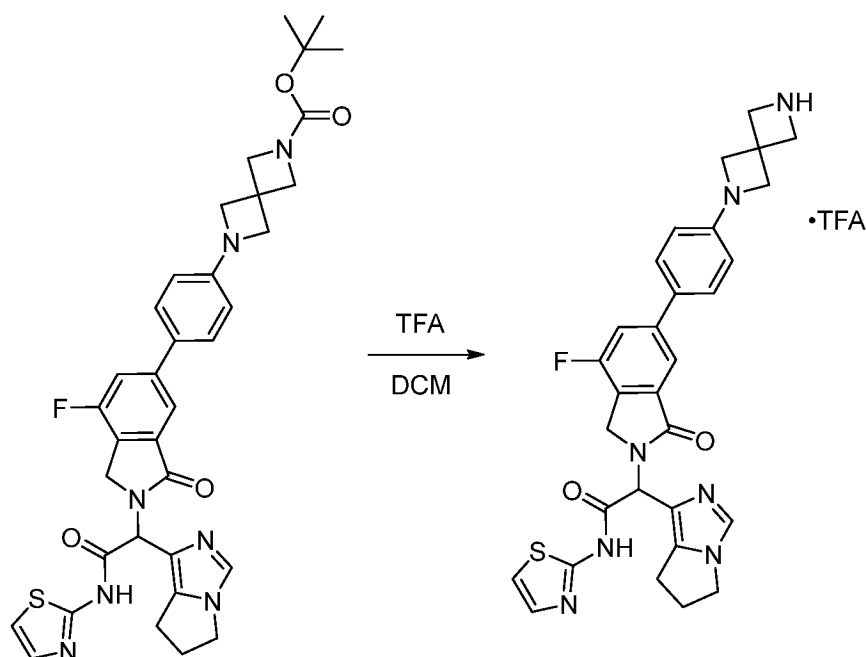
[2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий получали в количественном выходе в соответствии с методикой, сходной с таковой Примера 5, стадия 2). ЖХМС (ИЭР+): 588,3 (М+Н)

Стадия 5: трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



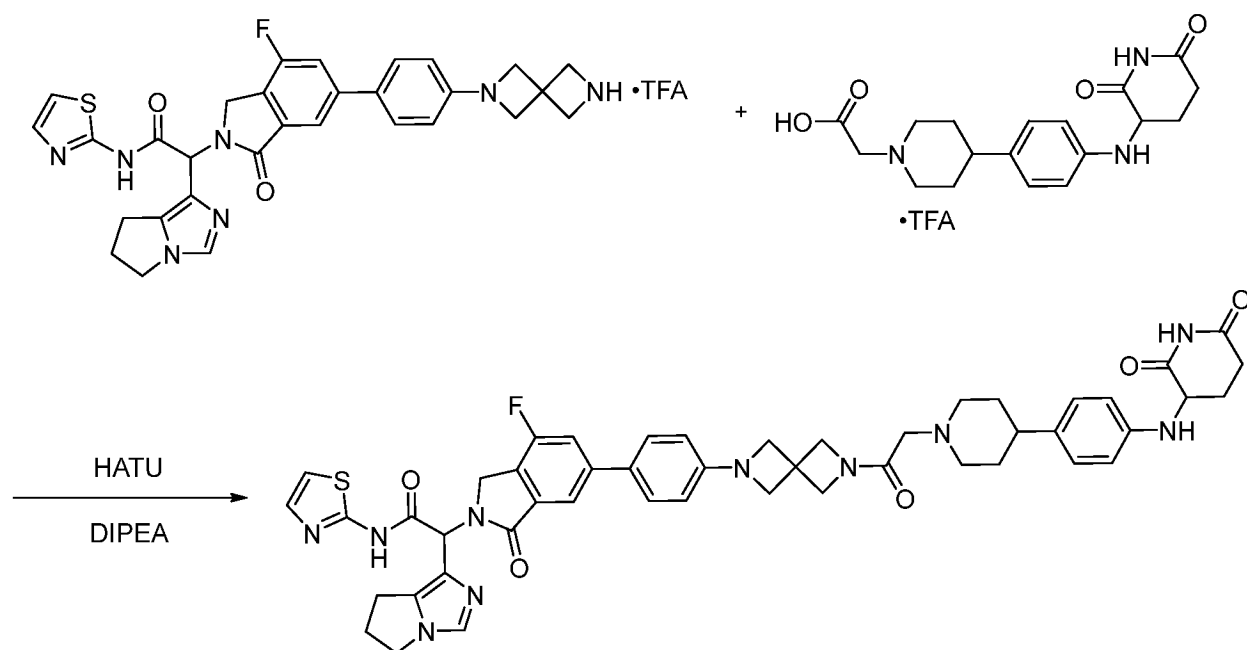
Тиазол-2-амин (106,29 мг, 1,06 ммоль) и [2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий (600 мг, 1,01 ммоль) смешивали в DMAc (5 мл) и охлаждали до 0 °С. *N,N*-Диизопропилэтиламин (522,56 мг, 4,04 ммоль, 704,26 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (499,65 мг, 1,31 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (0-20% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (630 мг, 940,63 мкмоль, 93,06% выход). ЖХМС (ИЭР+): 670,3 (M+H).

Стадия 6: 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, трифторацетат



трет-Бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (86 мг, 128,40 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (585,64 мг, 5,14 ммоль, 395,70 мкл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли капельно при перемешивании к МТВЕ (10 мл). Осадку позволяли осесть и супернатант декантировали и отбрасывали. Полученное твердое вещество помещали в глубокий вакуум с получением 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (107 мг, 134,14 мкмоль, количественный выход). ЖХМС (ИЭР+): 564,2 (M+N)

Стадия 7: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

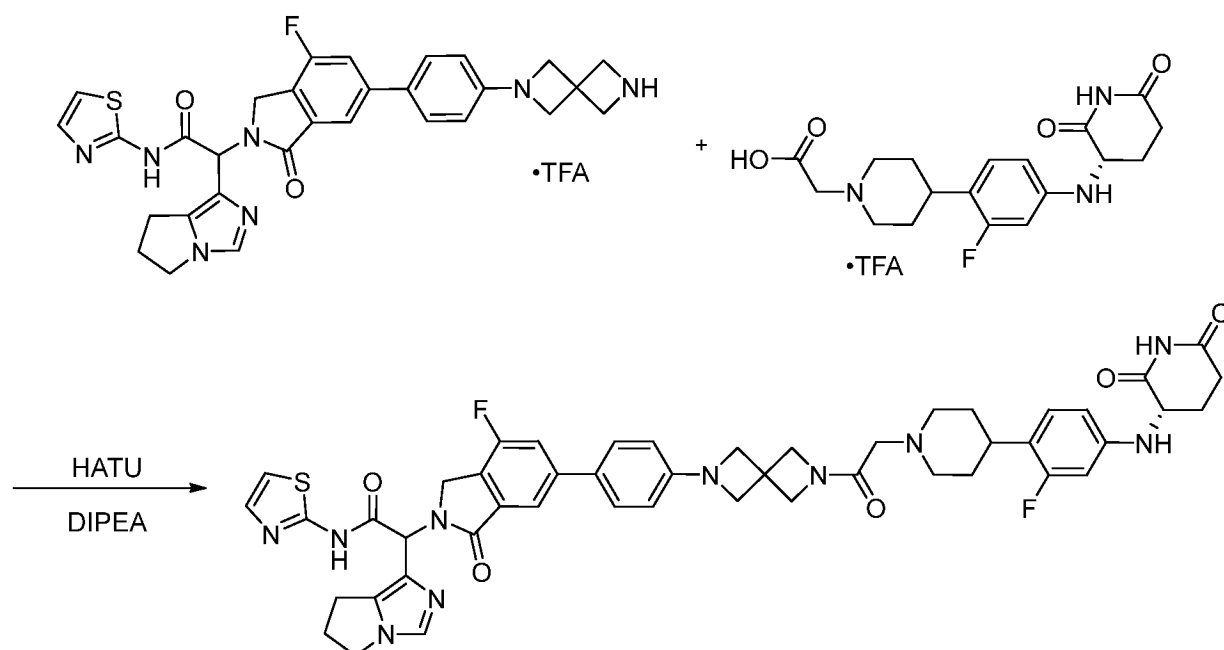


2-[6-[4-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (113 мг, 165,28 мкмоль) и 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (91,12 мг, 198,34 мкмоль) смешивали в DMF и охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (106,81 мг, 826,42 мкмоль, 143,94 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (81,70 мг, 214,87 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA) в течение 12 минут). Желаемые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл) и экстрагировали смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления, затем растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. 4 мл воды + 4 мл ацетонитрила добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения 47 (56 мг, 59,31 мкмоль, 35,88% выход). ЖХМС (ИЭР+): 897,4 (М+Н), ЖХМС (ИЭР-): 895,3 (М-Н), ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 10,7 Гц, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, *J* =

3,5 Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,54 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,47 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,57 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,30 – 4,07 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,91 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,76 – 2,58 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (m, 4H).

Пример 48.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 48

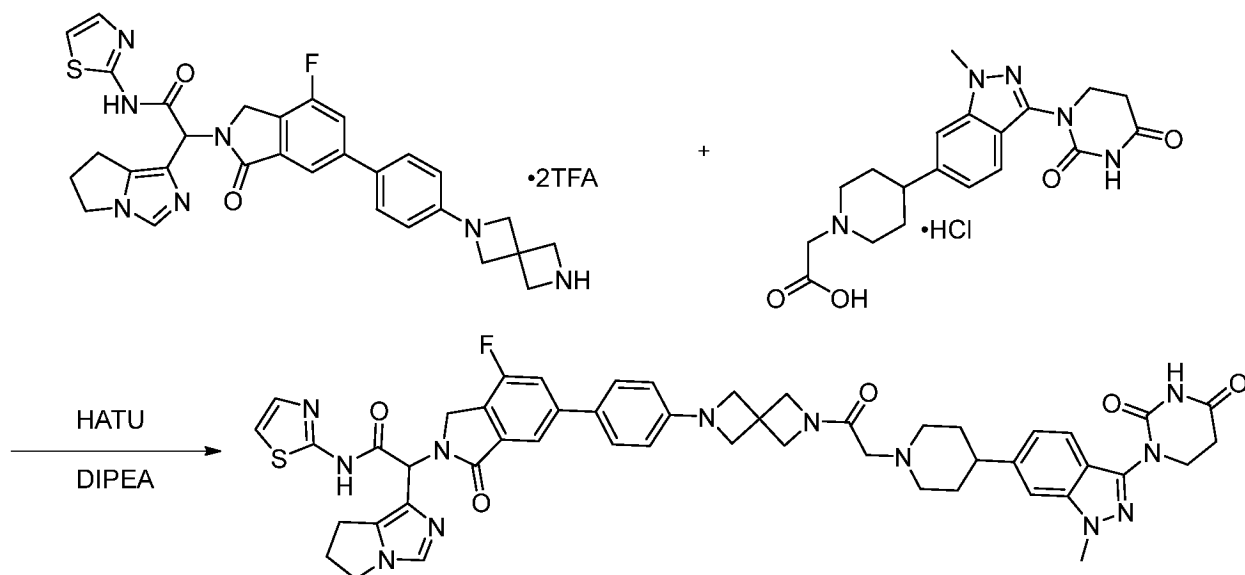


2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторацетат (40 мг, 58,51 мкмоль) и трифторацетат 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (33,52 мг, 70,21 мкмоль) смешивали в DMF и охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (37,81 мг, 292,54 мкмоль, 50,95 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (28,92 мг, 76,06 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA) в течение 12 минут). Желаемые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали дважды смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и очищали методом

хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления, затем растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и ацетонитрил (1 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **48** (27,9 мг, 30,19 мкмоль, 51,59% выход). ЖХМС (ИЭР+): 915,3 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J = 10,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,01 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,50 – 6,34 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,30 (ddd, $J = 12,1, 7,7, 4,8$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,16 – 2,83 (m, 4H), 2,83 – 2,64 (m, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,22 – 1,97 (m, 3H), 1,86 (qd, $J = 12,0, 4,5$ Гц, 1H), 1,65 (s, 4H).

Пример 49.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 49

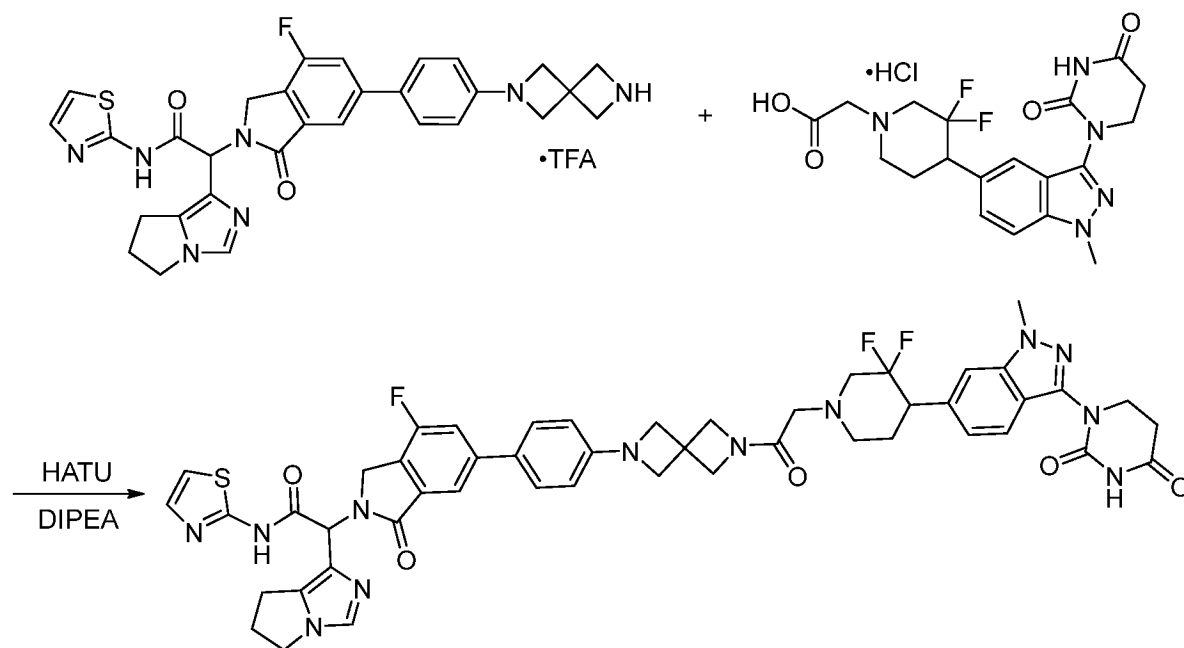


Гидрохлорид 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (52,89 мг, 125,36 мкмоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и охлаждали до 0 °С. N,N-диизопропилэтиламин (40,50 мг, 313,40 мкмоль, 54,59 мкл) добавляли в реакционную смесь. HATU (35,75 мг, 94,02 мкмоль) добавляли и

реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 10 минут. Раствор охлаждали до 0 °С и 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид-бис-трифторацетат (50 мг, 62,68 мкмоль, 062) добавляли. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде + 0,1% TFA в воде. Желаемые фракции объединяли и делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали с получением Соединения **49** (35 мг, 37,35 мкмоль, 59,59% выход). ЖХМС (ИЭР+): 937,2 (M+N), ЖХМС (ИЭР-): 935,2 (M-N), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,72 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,15 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97 – 3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,03 – 2,79 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,6 Гц, 3H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,19 – 2,02 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,73 (s, 5H).

Пример 50.

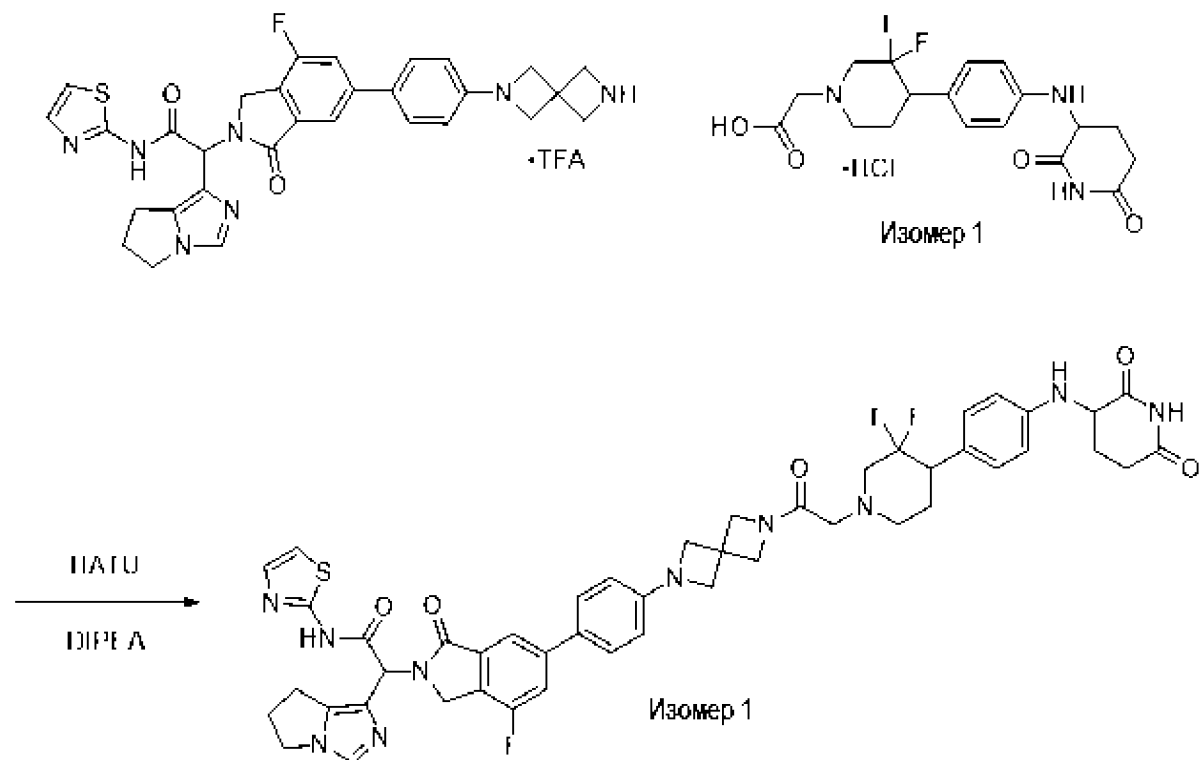
Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 50



N,N-Диизопропилэтиламин (47,26 мг, 365,67 мкмоль, 63,69 мкл) добавляли к раствору гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-5-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты (43,53 мг, 95,07 мкмоль) в DMF (0,8 мл) при 0 °С. HATU (30,59 мг, 80,45 мкмоль) добавляли при 0 °С и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Затем 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторацетат (50 мг, 73,13 мкмоль), растворенный в DMF (0,4 мл), добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде + 0,1% TFA в воде. Желаемые фракции объединяли и делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали с получением Соединения **50** (30,3 мг, 29 мкмоль, 41% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 973,2 (M+H), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 10,6, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,51 – 6,46 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,72 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,15 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 6H), 3,96 – 3,88 (m, 5H), 3,85 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 4H), 2,92 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 3H), 2,20 (dd, J = 27,1, 14,4 Гц, 1H), 1,77 (m, 1H).

Пример 51.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Изомера 1, Соединение 51

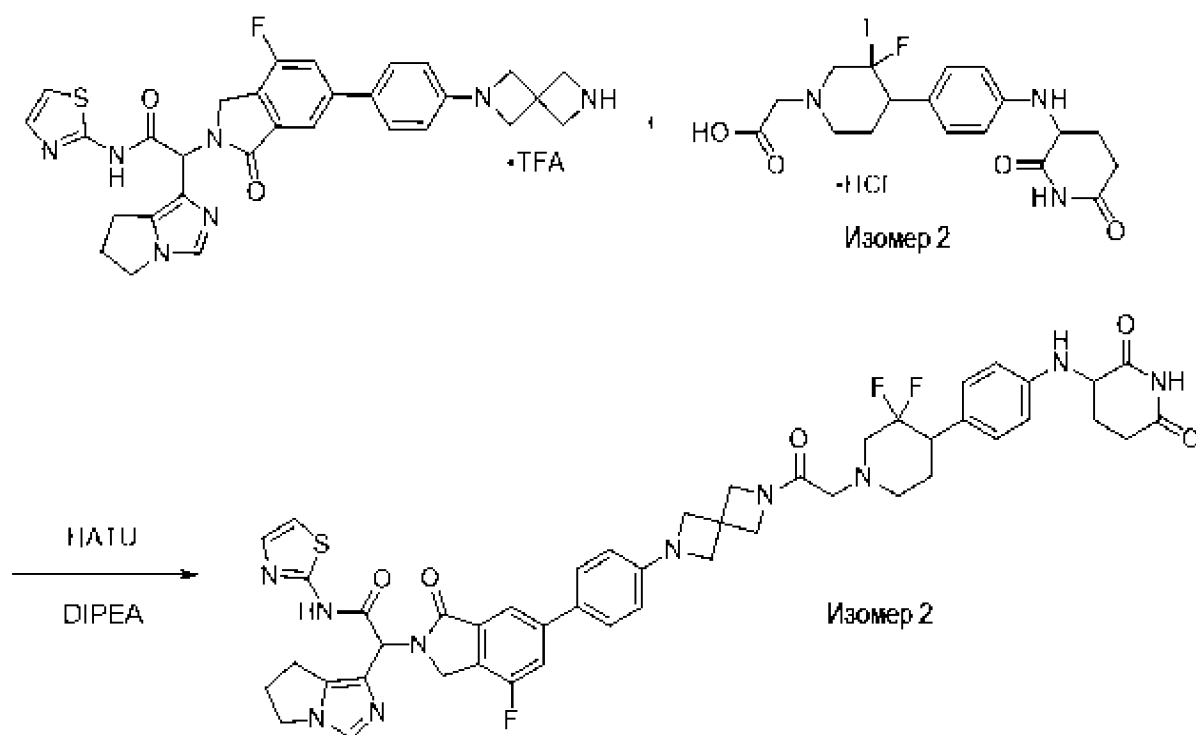


N,N-Диизопропилэтиламин (56,71 мг, 438,81 мкмоль, 76,43 мкл) добавляли к раствору изомера 1 гидрохлорида 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты (47,67 мг, 114,09 мкмоль) (47,67 мг, 114,09 мкмоль) в DMF (0,8 мл). HATU (36,71 мг, 96,54 мкмоль) добавляли при 0 °С и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторацетат (60 мг, 87,76 мкмоль), растворенный в DMF (0,4 мл), добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде + 0,1% TFA в воде. Желаемые фракции объединяли и делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в этилацетате). Желаемые фракции выпаривали и твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрил:вода (1:1, 2 мл).

Раствор замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **51** (19,2 мг, 20,37 мкмоль, 23,2%). ЖХМС (ИЭР+): 933,3 (M+H), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,81 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (ddd, J = 12,0, 7,5, 4,8 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,07 – 3,93 (m, 6H), 3,21 – 3,08 (m, 3H), 2,97 – 2,87 (m, 2H), 2,88 – 2,67 (m, 3H), 2,67 – 2,44 (m, 4H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 2H), 1,89 (tt, J = 12,1, 6,2 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 13,1 Гц, 1H).

Пример 52.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Изомера 2, Соединение 52



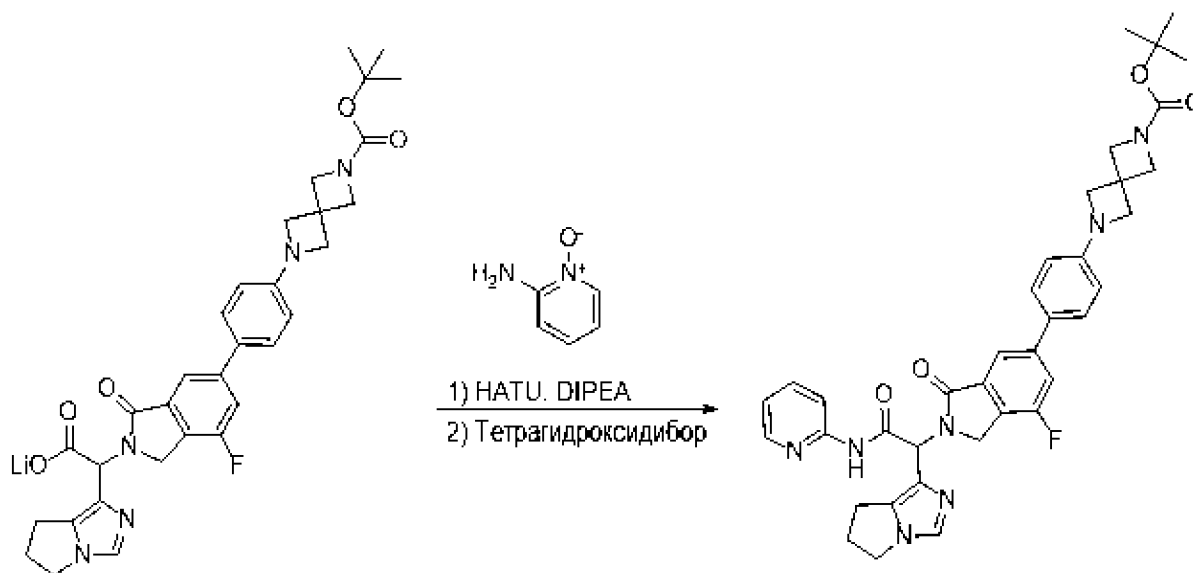
Соединение 52 синтезировали в 19,5% в соответствии с такой же методикой, как описана для 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Изомера 1 (Пример 51), с использованием гидрохлорида 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 2

вместо гидрохлорида 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1. ЖХМС (ИЭР+): 933,4 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,80 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (ddd, J = 12,0, 7,6, 4,9 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,07 – 3,93 (m, 6H), 3,23 – 3,07 (m, 3H), 2,97 – 2,87 (m, 2H), 2,88 – 2,67 (m, 3H), 2,67 – 2,44 (m, 4H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 2H), 1,88 (qd, J = 12,2, 4,8 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 13,3 Гц, 1H).

Пример 53

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамида, Соединение 53

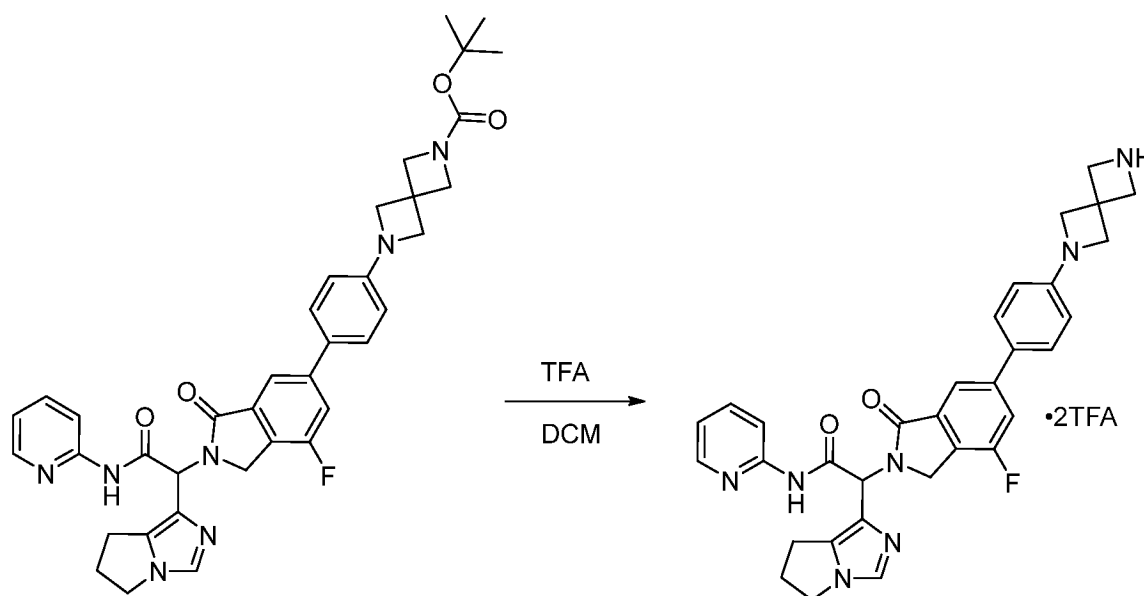
Стадия 1: трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(2-пиридиламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К раствору 1-оксидопирдин-1-ий-2-амина (43,67 мг, 396,58 мкмоль) и [2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (214 мг, 360,53 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (186,38 мг, 1,44 ммоль, 251,18 мкл) и HATU (178,21 мг, 468,69 мкмоль) при температуре окружающей среды.

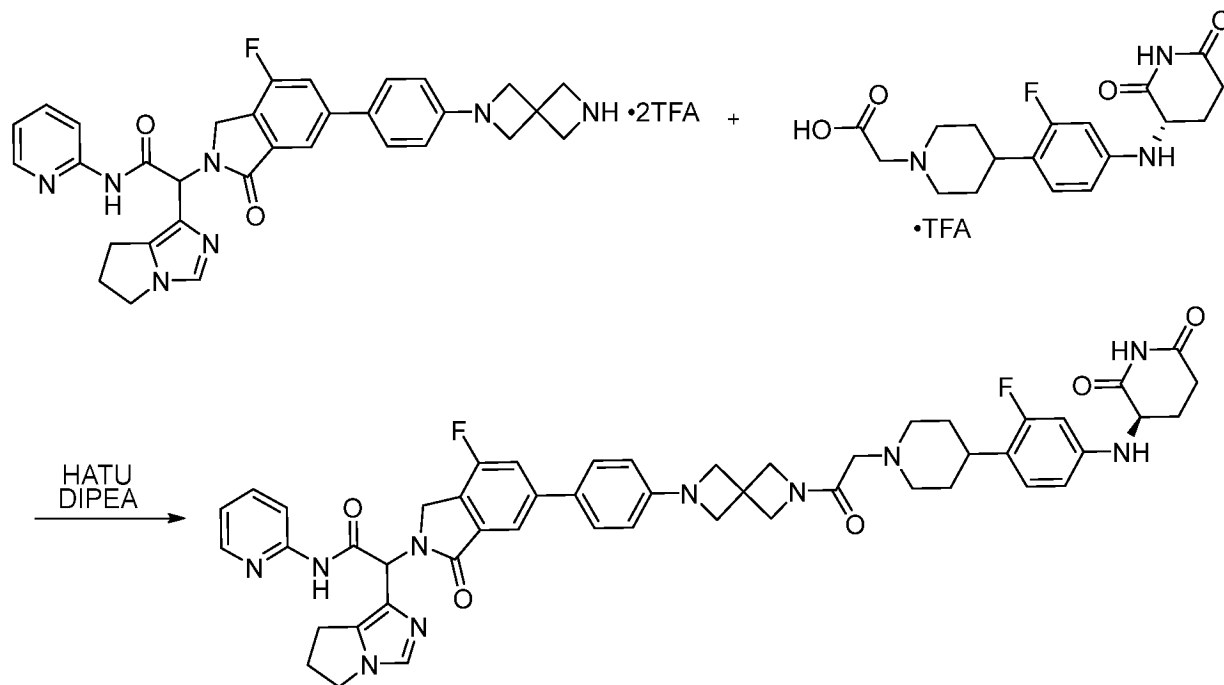
Через 15 минут, тетрагидроксибор (96,96 мг, 1,08 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли смесью вода:насыщенный солевой раствор (1:1), экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (24 грамм, 0% - 20% Метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(2-пиридиламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (175 мг, 263,66 мкмоль, 73,13% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 664,3 (M+H) / 608,3 (M-tBu+H)

Стадия 2: 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(2-пиридил)ацетамид, бис-трифторацетат



трет-Бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(2-пиридиламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (120 мг, 180,79 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Трифторуксусную кислоту (278 мкл, 3,61 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь выпаривали в условиях пониженного давления, замораживали и помещали в глубокий вакуум с получением 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(2-пиридил)ацетамида, бис-трифторацетата (144 мг, 181,89 мкмоль, количественный выход). ЖХМС (ИЭР+): 564,3 (M+H)

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид

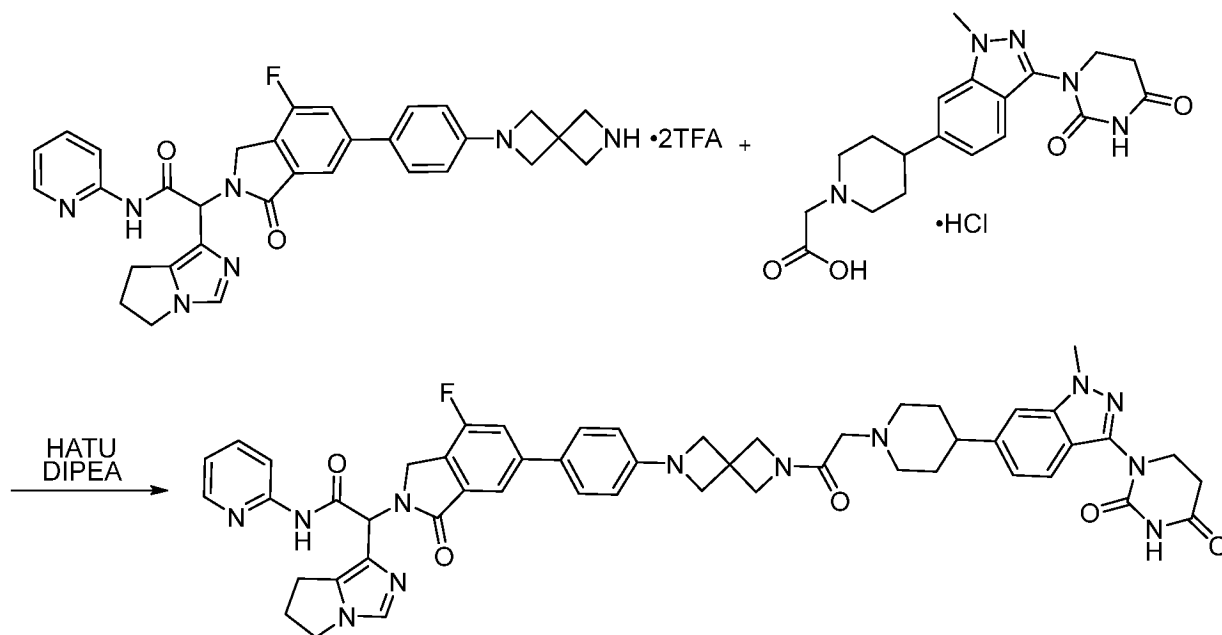


2-[6-[4-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(2-пиридил)ацетамид-бис-трифторацетат (111 мг, 163,80 мкмоль) и трифторацетат 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (93,84 мг, 196,56 мкмоль) смешивали в DMF и охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (105,85 мг, 819,01 мкмоль, 142,65 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (80,97 мг, 212,94 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Желаемые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл) и экстрагировали 1:4 изопропанолом:хлороформом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и ацетонитрил (1 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию

замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **53** (4 мг, 4,18 мкмоль, 2,55% выход, 95% чистота). ЖХМС (ИЭР+): 909,4 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 10,71 (s, 2H), 8,37 – 8,09 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,89 – 7,31 (m, 7H), 7,05 (dd, $J = 7,3, 4,8$ Гц, 1H), 6,92 (q, $J = 11,4, 10,2$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,43 – 6,21 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,94 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,72 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (dt, $J = 12,2, 6,8$ Гц, 1H), 4,14 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,95 – 3,77 (m, 1H), 3,11 – 2,46 (m, 4H), 2,20 – 1,87 (m, 2H), 1,88 – 1,24 (m, 7H).

Пример 54.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамида, Соединение 54

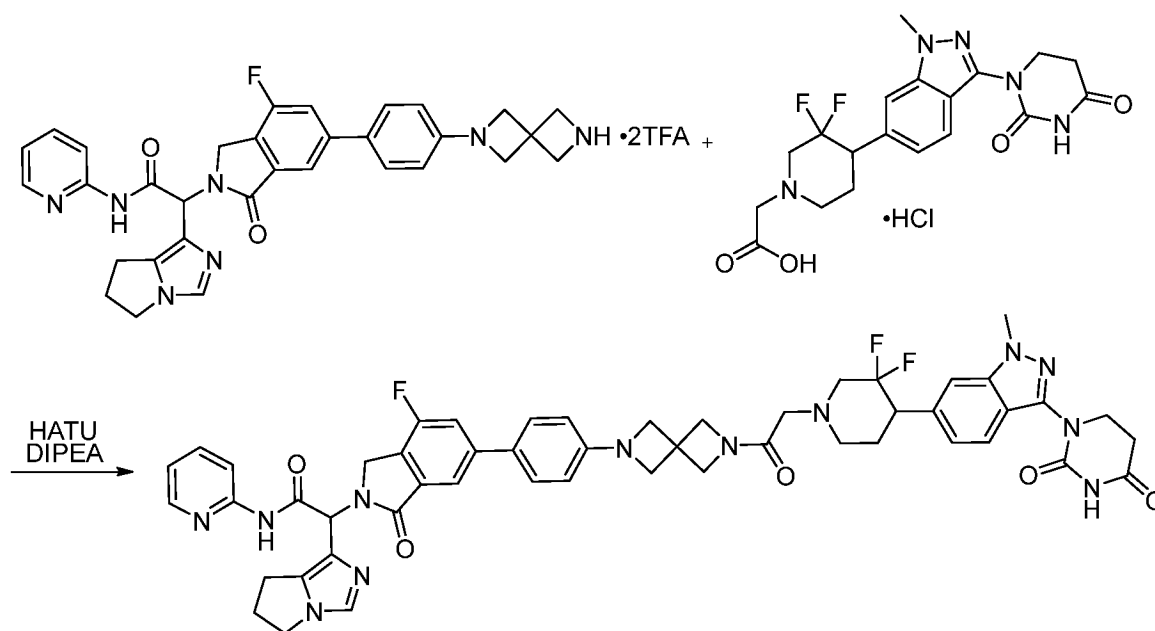


Гидрохлорид 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (28,61 мг, 67,87 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-диизопропилэтиламин (22,04 мг, 170,53 мкмоль, 29,70 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (19,45 мг, 51,16 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-N-(2-пиридил)ацетамид, бис-трифторацетат (27 мг, 34,11 мкмоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при нагревании до 20 °С. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100%

ацетонитрил в воде + 0,1% TFA в воде. Желаемые фракции нейтрализовывали раствором бикарбоната натрия (водный, водный) и водную смесь экстрагировали дважды смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане) с получением Соединения **54** (16 мг, 16,33 мкмоль, 47,87% выход). ЖХМС (ИЭР+): 931,3 (М+Н), ЖХМС (ИЭР-): 929,3 (М-Н), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,32 (ddd, $J = 4,9, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 10,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (ddd, $J = 7,4, 4,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,68 – 6,36 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,79 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,21 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,18 – 2,87 (m, 4H), 2,87 – 2,70 (m, 3H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 5H), 2,31 – 2,08 (m, 2H), 1,92 – 1,60 (m, 4H).

Пример 55.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамида, Соединение **55**



N,N-диизопропилэтиламин (53,06 мг, 410,55 мкмоль, 71,51 мкл) добавляли к гидрохлориду 2-[4-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты (45,11 мг, 98,53 мкмоль) (55,64 мг, 82,11 мкмоль)

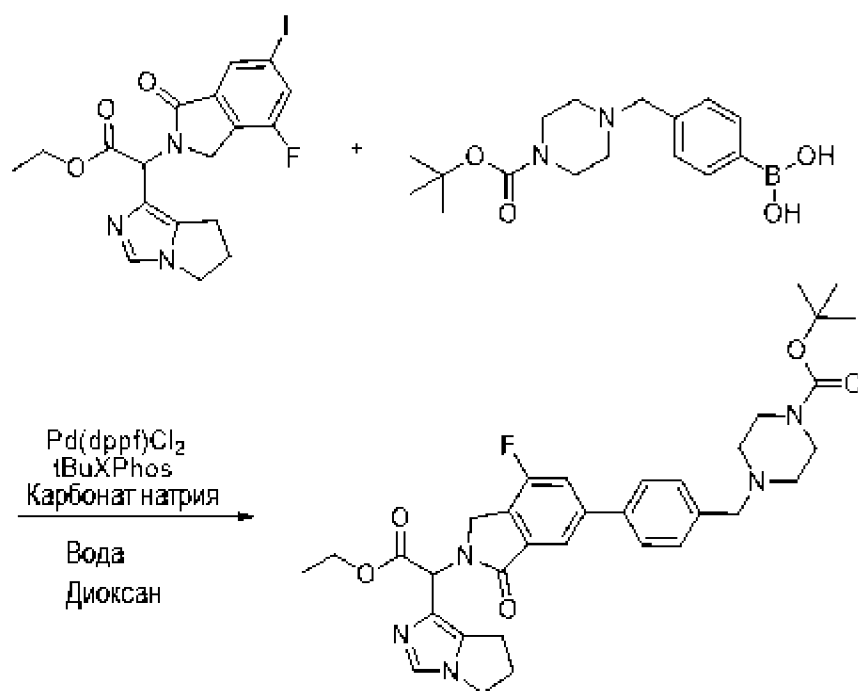
в DMF (0,5 мл). NHTU (34,34 мг, 90,32 мкмоль) добавляли при 0 °С и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(2-пиридил)ацетамид; трифторацетат в DMF (0,4 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при нагревании до 20 °С. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде + 0,1% TFA в воде. Желаемые фракции нейтрализовывали раствором бикарбоната натрия (водный, водный) и водную смесь экстрагировали дважды смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в этилацетате) с получением Соединения **55** (47,3 мг, 48,42 мкмоль, 58,98% выход). ЖХМС (ИЭР+): 967,3 (M+H), 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,96 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 5,3, 1,9 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,8, 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 6,64 – 6,59 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,86 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (d, J = 5,9 Гц, 4H), 4,08 – 4,02 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,33 – 3,21 (m, 4H), 3,06 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 3H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,64 – 2,46 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 1,91 (d, J = 12,5 Гц, 1H).

Пример 56.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида,

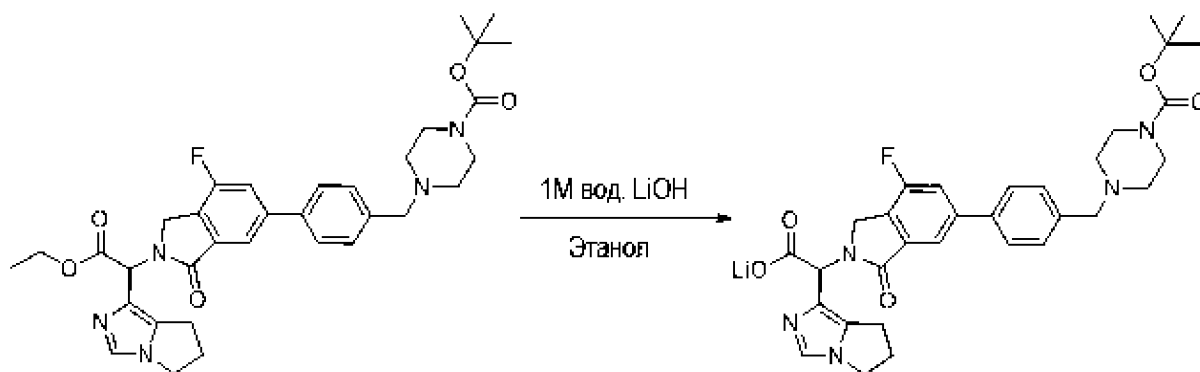
Соединение 56

Стадия 1: трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилат



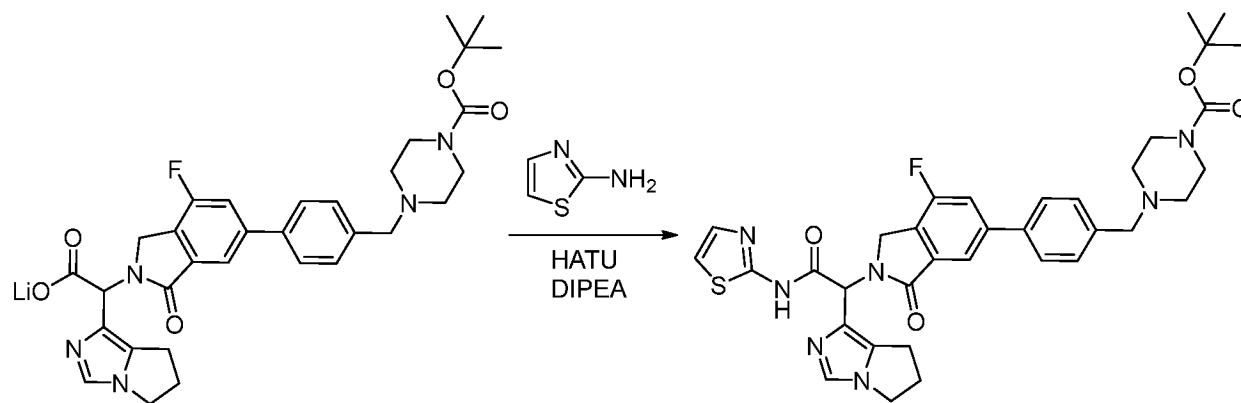
Этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат (260,05 мг, 554,18 мкмоль) и [4-[(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метил]фенил]бороновую кислоту (239,55 мг, 748,14 мкмоль) растворяли в диоксане (3,2 мл) и tBuXPhos (34,98 мг, 55,42 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (139 мг, 1,31 ммоль), растворенного в воде (0,8 мл). Смесь дегазировали аргоном и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (22,30 мг, 30,48 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при 80 °С в термостате в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане). Желаемые фракции концентрировали и повторно очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в этилацетате) с получением трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (243 мг, 393,39 мкмоль, 70,99% выход). ЖХМС (ИЭР+): 618,5 (M+H⁺).

Стадия 2: [2-[6-[4-[(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий



трет-Бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилат (243 мг, 393,39 мкмоль) растворяли в этаноле (3 мл), охлаждали до 0 °С и водный раствор гидроксида лития (1 М, 393,39 мкл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Дихлорметан и 0,5 мл бензола добавляли и смесь концентрировали с получением [2-[6-[4-[(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (215 мг, 360,99 мкмоль, 91,76% выход). ЖХМС (ИЭР⁺): 590,4 (M+H⁺).

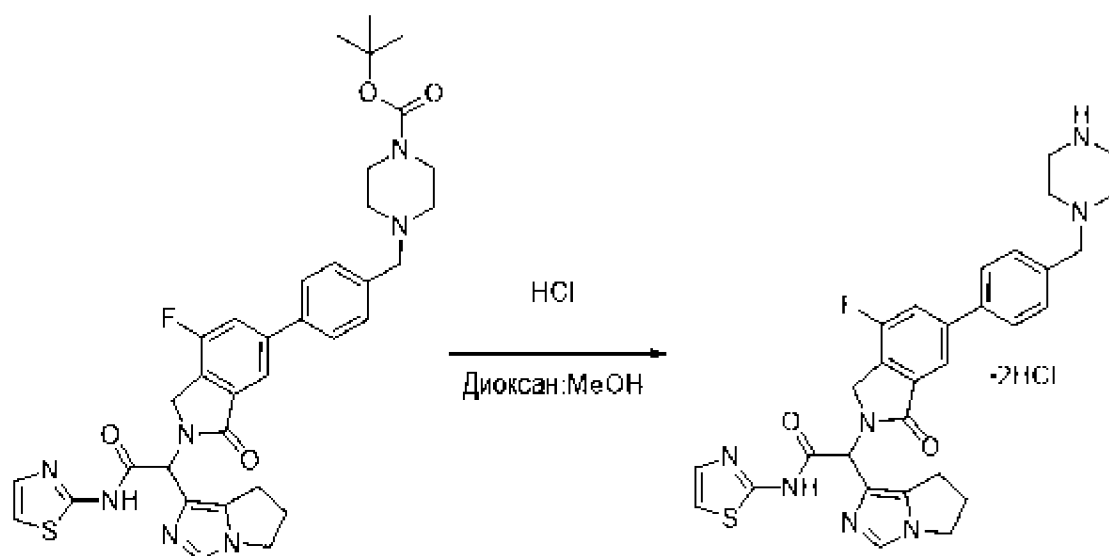
Стадия 3: трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилат



[2-[6-[4-[(4-трет-Бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий (260 мг, 440,94 мкмоль) и тиазол-2-амин (44,16 мг, 440,94 мкмоль) смешивали в DMF и охлаждали до 0 °С. N,N-диизопропилэтиламин (142,47 мг, 1,10 ммоль, 192,01 мкл) и HATU (201,19 мг, 529,12 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, водный). Органический слой промывали насыщенным

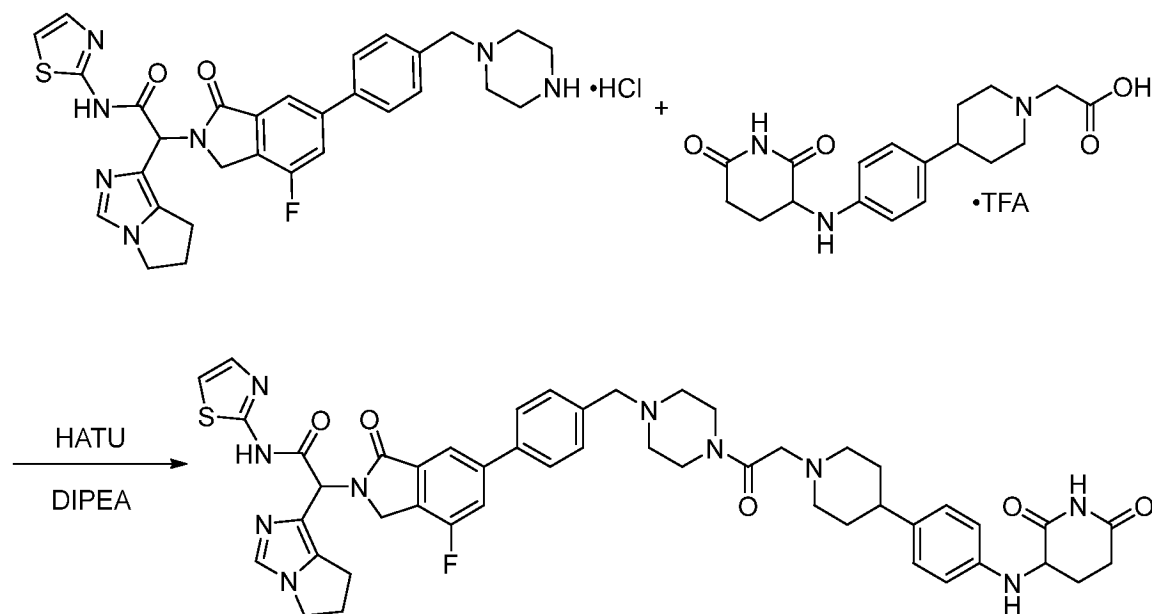
солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (211 мг, 314,09 мкмоль, 71,23% выход). ЖХМС (ИЭР+): 672,2 (M+H⁺).

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамиддигидрохлорид



2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамиддигидрохлорид получали в количественном выходе из трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилата в соответствии с такой же методикой, как описана в Примере 5, стадия 2. ЖХМС (ИЭР+): 572,1 (M+H)

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

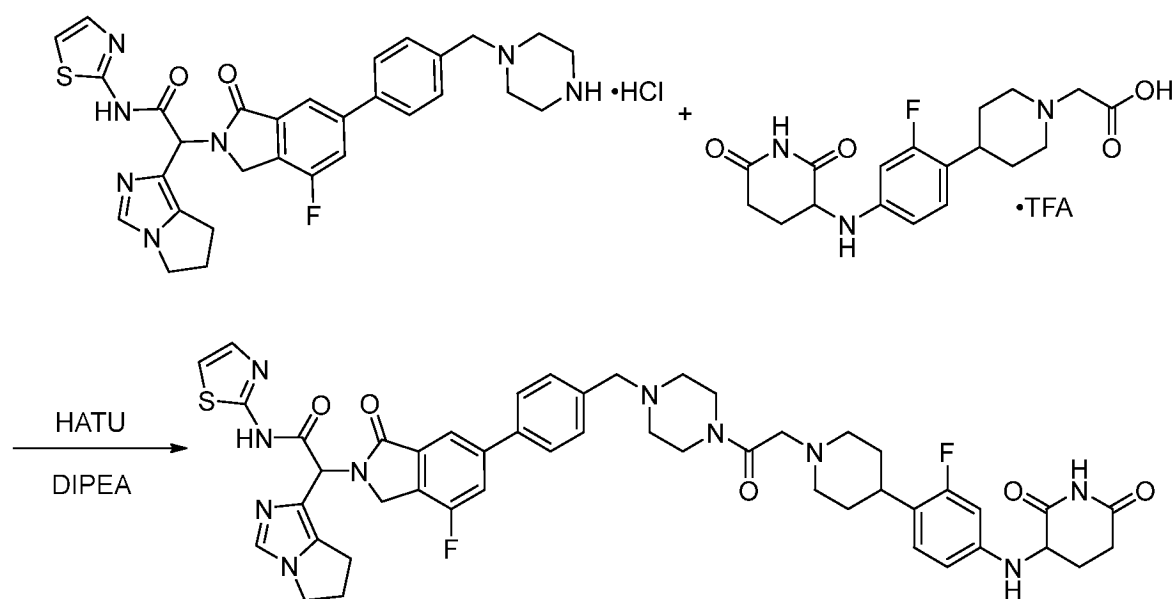


2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамиддигидрохлорид (60 мг, 93,08 мкмоль, 022) и 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (42,76 мг, 93,08 мкмоль) смешивали в DMF, реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (60,15 мг, 465,41 мкмоль, 81,06 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (46,01 мг, 121,01 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки с использованием градиента элюента 5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и ацетонитрил (1 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **56** (10,5 мг, 11,21 мкмоль, 12,05% выход, 96% чистота). ЖХМС (ИЭР+): 899,4 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,98 – 7,70 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,64 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,41 – 4,16 (m, 2H), 4,15 – 3,87 (m,

3H), 3,74 – 3,52 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,88 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 2,84 – 2,64 (m, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,48 – 2,19 (m, 4H), 2,22 – 1,94 (m, 3H), 1,95 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 2H), 1,63 – 1,42 (m, 1H).

Пример 57.

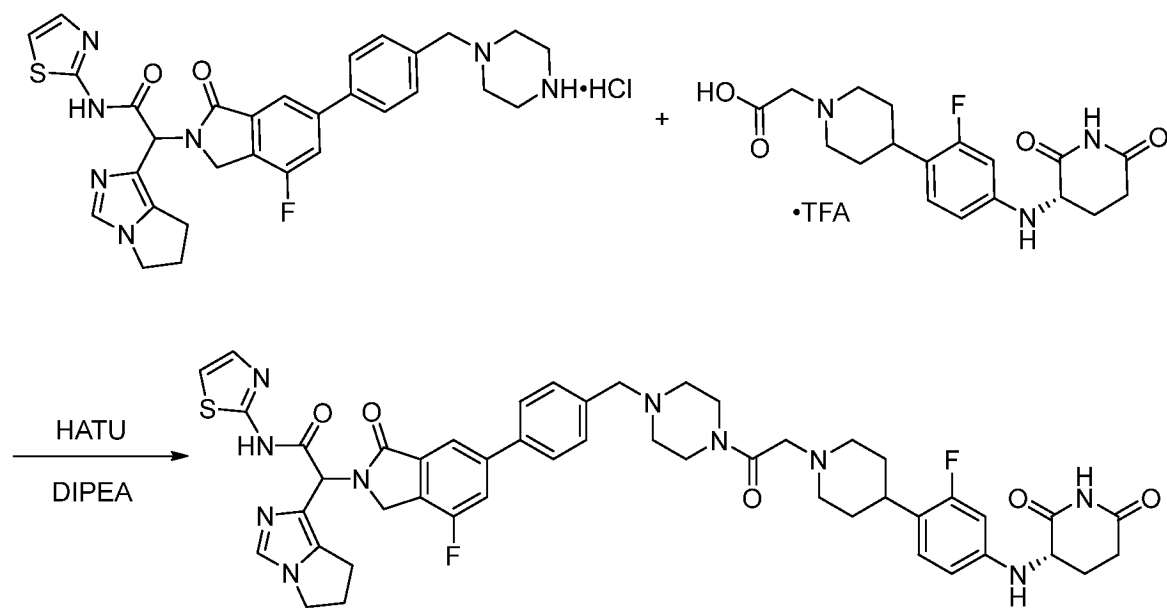
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида,
Соединение 57



Соединение 57 получали в 23% выходе в соответствии с такой же методикой, как описана в Примере 56, стадия 5 (2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид), с использованием 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата вместо 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата. ЖХМС (ИЭР+): 917,2 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,19 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,91 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,48 – 6,27 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 7,9, 3,6 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 3,60 – 3,31 (m, 6H), 3,12 (s, 2H), 2,89 – 2,63 (m, 4H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,48 – 2,22 (m, 7H), 2,07 (m, 3H), 1,95 – 1,74 (m, 1H), 1,65 – 1,40 (m, 4H).

Пример 58.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида,
Соединение 58



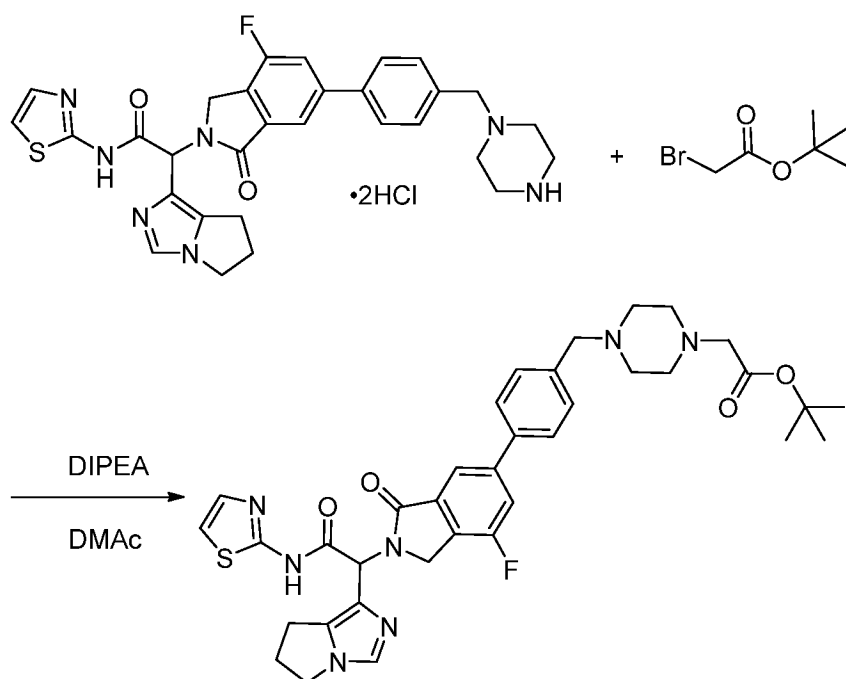
2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид; дигидрохлорид (48 мг, 74,47 мкмоль) и 2-[4-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксо-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид; трифторацетат (42,66 мг, 89,36 мкмоль) смешивали в DMF (0,5 мл), реакцию смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (57,74 мг, 446,80 мкмоль, 77,82 мкл) добавляли в реакцию смесь и HATU (36,81 мг, 96,81 мкмоль) добавляли и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил (+0,1% TFA) в воде (+0,1% TFA) в течение 12 минут). Чистые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали дважды смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. 1 мл воды + 1 мл

ацетонитрила добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **58** (19,2 мг, 20,73 мкмоль, 27,84% выход). ЖХМС (ИЭР+): 917,2 (M+H), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,50 – 6,40 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,00 (td, J = 14,1, 11,6, 6,5 Гц, 2H), 3,58 (d, J = 13,2 Гц, 5H), 3,47 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,88 (d, J = 10,9 Гц, 3H), 2,83 – 2,41 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,16 – 1,99 (m, 4H), 1,87 (ddd, J = 25,0, 12,1, 4,1 Гц, 1H), 1,72 – 1,51 (m, 4H).

Пример 59.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида,
Соединение 59

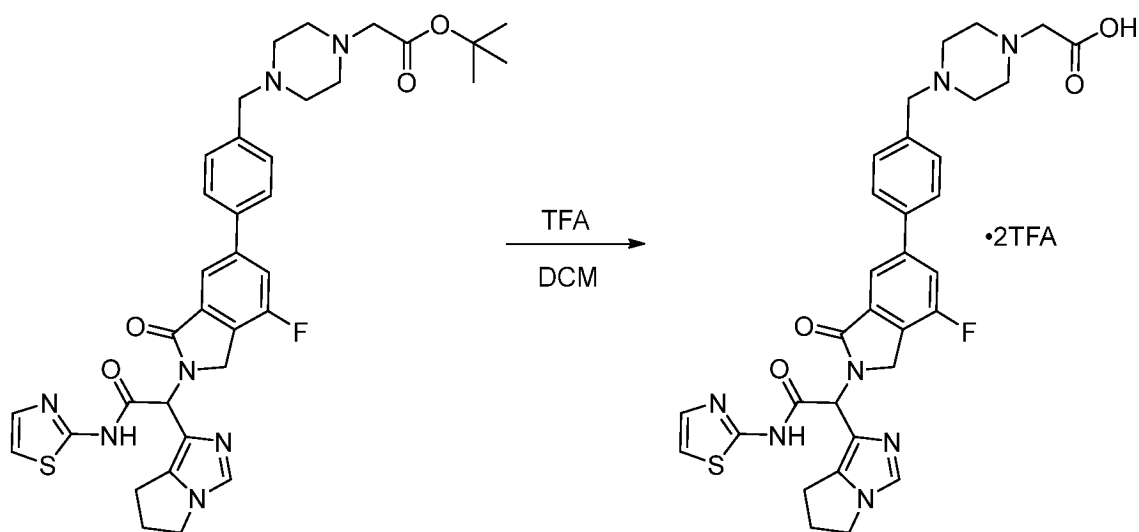
Стадия 1: трет-бутил-2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]ацетат



К перемешиваемому раствору 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-

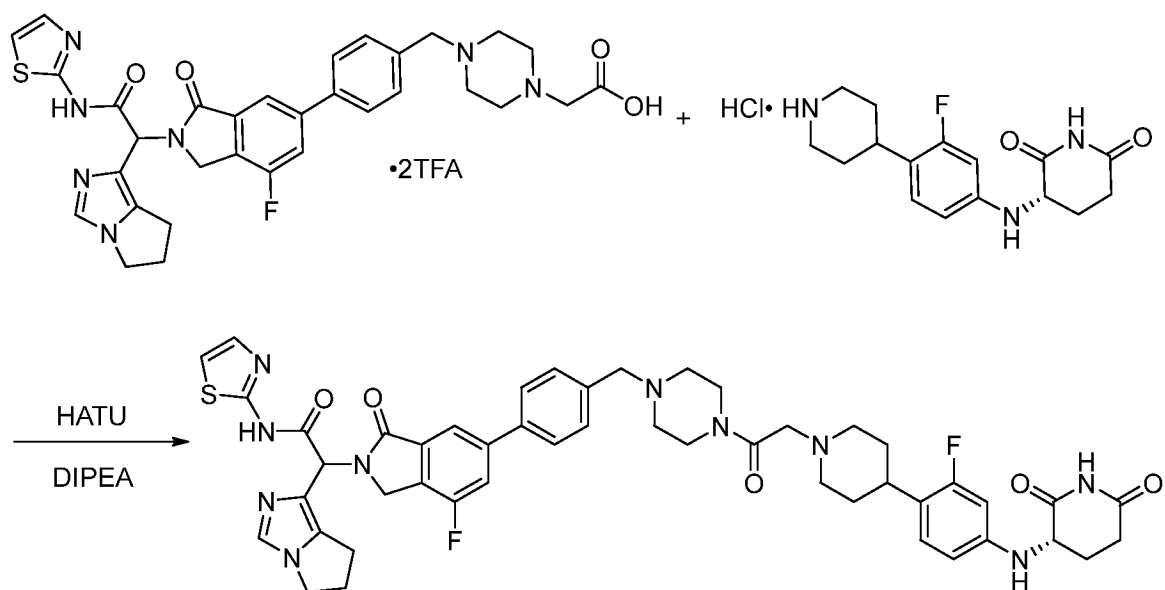
илацетамиддигидрохлорида (109,5 мг, 160,78 мкмоль) в DMAc (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (72,73 мг, 562,73 мкмоль, 98,02 мкл) и трет-бутил-2-бромацетат (34,50 мг, 176,86 мкмоль, 25,94 мкл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. По окончании, реакционную смесь разбавляли хлороформом/изопропанолом (4:1) и водный раствор бикарбоната натрия добавляли. Органические слои разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Смесь очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол) с получением трет-бутил-2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]ацетата (64 мг, 93,32 мкмоль, 58% выход). ЖХМС (ИЭР+): 686,3 (M+H)

Стадия 2: 2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты, бис-трифторацетат



2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-Дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты, бис-трифторацетат получали из трет-бутил-2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]ацетата в количественном выходе в соответствии с методикой, сходной с таковой примера 10 **стадия 3**. ЖХМС (ИЭР+): 630,3 (M+H)

Стадия 3: N2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



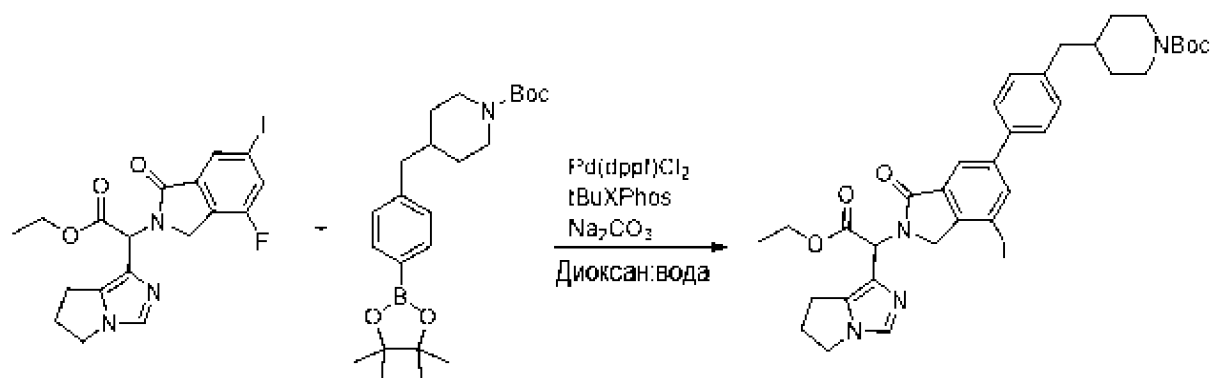
2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-Дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты, трифторацетат (78,79 мг, 91,86 мкмоль) и (3S)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дион;гидрохлорид (37,68 мг, 110,23 мкмоль) смешивали в DMF и охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (83,10 мг, 643,00 мкмоль, 112,00 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (45,40 мг, 119,41 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в ОФ С18 колонку (50 г С18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил в воде +0,1% TFA в течение 12 минут). Желаемые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали 1:4 изопропанол:хлороформ смесь X2. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. 1 мл воды + 1 мл ацетонитрила добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **59** (45 мг, 48,58 мкмоль, 52,89% выход). ЖХМС (ИЭР+): 917,3 (M+H), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,26 (d, J =

3,6 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,45 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,03 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 2H), 3,59 – 3,46 (m, 3H), 3,44 – 3,23 (m, 2H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,88 (t, J = 10,8 Гц, 2H), 2,82 – 2,36 (m, 10H), 2,14 – 2,03 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,77 – 1,57 (m, 4H), 1,42 (m, 1H).

Пример 60.

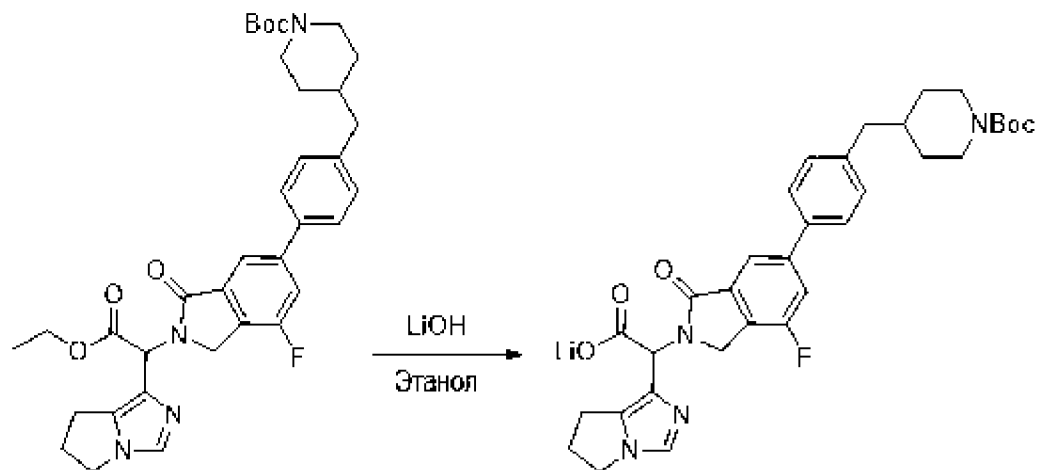
Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамида,
Соединение 60

Стадия 1: трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилат



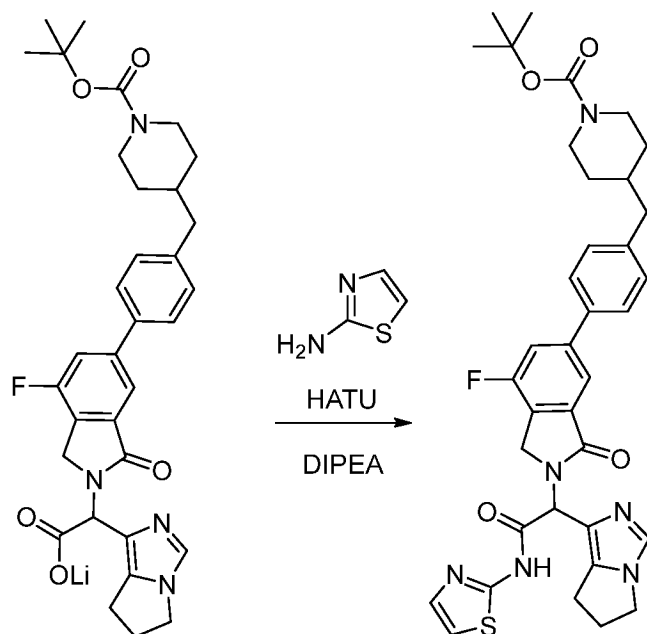
Этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат (400 мг, 852,43 мкмоль) и трет-бутил-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилат (461,86 мг, 1,15 ммоль) растворяли в диоксане (4,8 мл) и tBuXPhos (53,81 мг, 85,24 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (198,77 мг, 1,88 ммоль, 78,56 мкл), растворенного в воде (1,2 мл). Смесь дегазировали аргоном и Pd(dppf)Cl₂ (31,18 мг, 42,62 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при 80 °С в термостате в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при (0-100% этилацетат в гексане). Желаемые фракции концентрировали и повторно очищали методом хроматографии на силикагеле (0-20% метанол в этилацетате) с получением трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 616,16 мкмоль, 72,28% выход). ЖХМС (ИЭР+): 617,3 (M+H)

Стадия 2: [2-[6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий



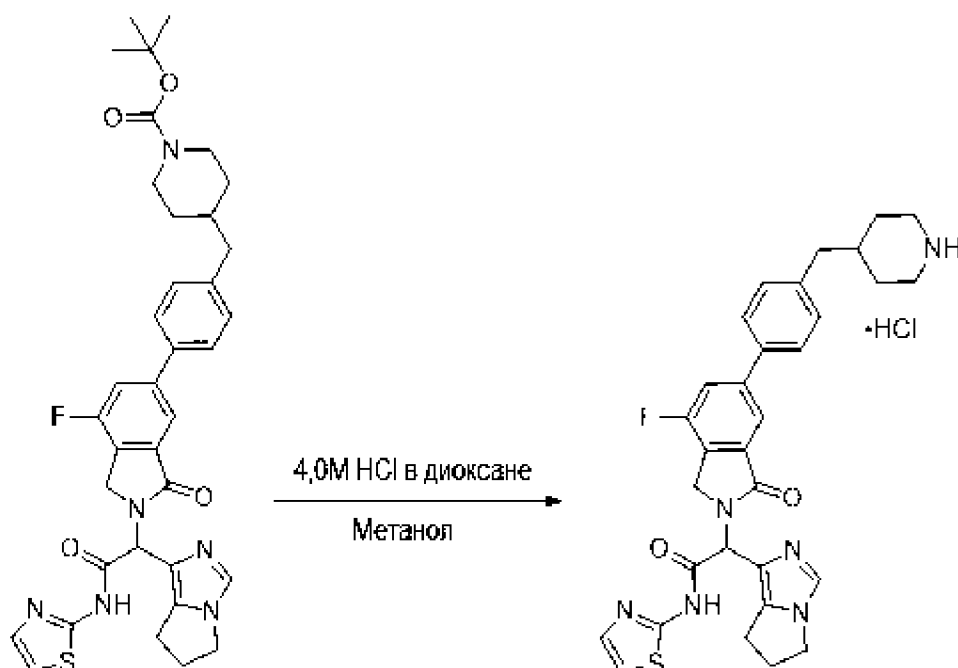
К раствору трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 616,16 мкмоль) в этаноле (2,8 мл) добавляли гидроксид лития (1 М водный раствор, 678 мкмоль, 678 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением [2-[6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (366 мг, 616 мкмоль) в виде желтого твердого вещества в количественном выходе. ЖХМС (ИЭР+): 589,2 (M+N)

Стадия 3: трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилат



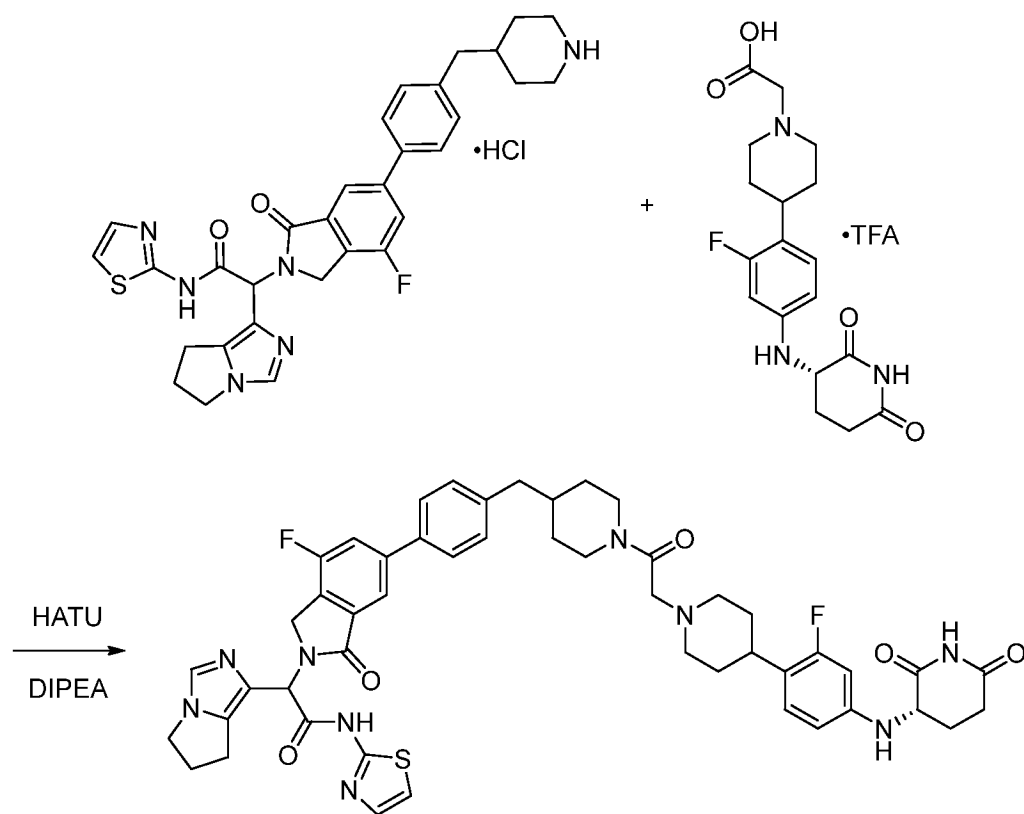
[2-[6-[4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий (366,37 мг, 616,16 мкмоль) и тиазол-2-амин (64,79 мг, 646,97 мкмоль) смешивали в DMF, реакцию смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (318,53 мг, 2,46 ммоль, 429,29 мкл) добавляли в реакцию смесь и HATU (304,57 мг, 801,01 мкмоль) добавляли и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-4-[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 372,69 мкмоль, 60,49% выход) ЖХМС (ИЭР+): 671,2 (M+H).

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



трет-Бутил-4-[[[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 372,69 мкмоль), растворенный в метаноле, (3 мл) и раствор хлороводорода (4,0М в диоксане, 652,67 мкл, 2,62 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 4 часов. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум, замораживали до -78 °С и оттаивали с получением плотного твердого вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью колонки ISCO (дихлорметан:метанол = 100:0 --> 50:50) с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (157 мг, 258,59 мкмоль, 69,38% выход). ЖХМС (ИЭР+): 571,2 (M+H)

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилметил)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид; гидрохлорид (47 мг, 77,41 мкмоль) и 2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (44,35 мг, 92,89 мкмоль) смешивали в DMF и охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (50,02 мг, 387,06 мкмоль, 67,42 мкл) добавляли в реакционную смесь и HATU (38,26 мг, 100,64 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями TFA и вводили непосредственно в C18 колонку (50 г C18) для очистки (5% - 100% ацетонитрил в воде + 0,1% TFA). Желаемые фракции нейтрализовывали водным раствором NaHCO₃ (около 60 мл), экстрагировали дважды смесью 1:4 изопропанол:хлороформ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (0% - 20% метанол в дихлорметане). Желаемые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и ацетонитрил (1 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения 60 (44,9 мг, 48,52 мкмоль, 62,68% выход). ЖХМС (ИЭР+): 916,3 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, J = 10,4 Гц,

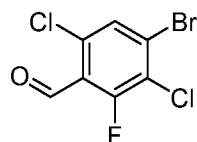
1H), 7,72 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,50 – 6,40 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 2H), 4,25 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 3H), 3,21 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,10 – 2,84 (m, 4H), 2,82 – 2,66 (m, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 6H), 2,07 (d, J = 10,7 Гц, 3H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,54 (m, 6H), 1,30 – 1,13 (m, 2H), 1,02 (m, 1H).

Пример 61.

Синтез (2RS)-2-[4,7-Дихлор-6-[4-[4-[2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида,

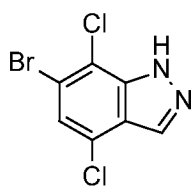
Соединение 61

Стадия 1: 4-Бром-3,6-дихлор-2-фторбензальдегид



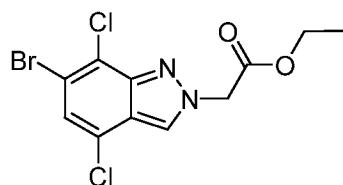
Раствор 1-бром-2,5-дихлор-3-фторбензола (*CAS 202865-57-4*) (9,414 г, 38,6 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл) охлаждали на бане сухой лед/ацетон. LDA, 2 моль/л в THF (21,2 мл, 42,5 ммоль, эквив.: 1,1) добавляли и смесь перемешивали при $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин. N,N-диметилформамид (2,82 г, 2,99 мл, 38,6 ммоль, эквив.: 1) добавляли капельно и перемешивали в течение 1 часа. Раствор уксусной кислоты в диэтиловом эфире (1:1, 10 мл) добавляли. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. Воду добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 4-бром-3,6-дихлор-2-фторбензальдегида (11,3 г, 41,6 ммоль, $> 100\%$) в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2: 6-Бром-4,7-дихлор-1H-индазол



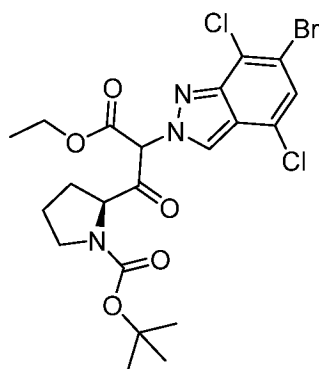
К раствору 4-бром-3,6-дихлор-2-фторбензальдегида (*Пример 61, стадия 1*) (10,5 г, 38,6 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли гидразингидрат (*CAS 10217-52-4*) (3,86 г, 3,78 мл, 77,2 ммоль, эквив.: 2,0). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Гидразингидрат (3,86 г, 3,78 мл, 77,2 ммоль, эквив.: 2,0) добавляли и смесь нагревали до 70 °С в течение 7 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования. К твердому веществу добавляли небольшое количество ацетонитрила и перемешивали в течение 2 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали небольшим количеством ацетонитрила и сушили с получением 6-бром-4,7-дихлор-1H-индазола (7,84 г, 29,5 ммоль, 76,4%) в виде беловатого твердого вещества. МС: $m/e = 267,0$ ($[M+H]^+$).

Стадия 3: Этил-2-(6-бром-4,7-дихлор-2H-индазол-2-ил)ацетат



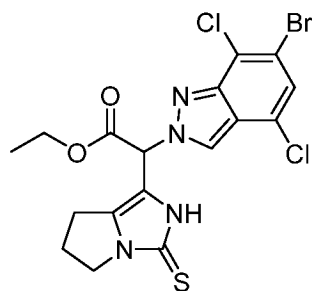
Смесь 6-бром-4,7-дихлор-1H-индазола (*Пример 61, step2*) (7,84 г, 29,5 ммоль) и этил-2-бромацетата (*CAS 105-36-2*) (9,85 г, 6,53 мл, 59 ммоль, эквив.: 2) в N,N-диметилацетамиде (11,5 мл) нагревали до 100° С в течение 25 часов. После охлаждения до комнатной температуры, лед добавляли и выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой. Неочищенное вещество растворяли в кипящем этаноле. После охлаждения твердое вещество отфильтровывали, промывали этанолом и сушили с получением этил-2-(6-бром-4,7-дихлор-2H-индазол-2-ил)ацетата (7,511 г, 21,3 ммоль, 70,9%) МС: $m/e = 267,0$ ($[M+H]^+$).

Стадия 4: трет-Бутил-(2S)-2-[(2RS)-2-(6-бром-4,7-хлор-индазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилат



Раствор (трет-бутоксикарбонил)-L-пролина (CAS 15761-39-4) (4,93 г, 22,9 ммоль, эквив.: 1,55) в тетрагидрофуране (25 мл) охлаждали на ледяной бане. Карбонилдиимидазол (3,71 г, 22,9 ммоль, эквив.: 1,55) добавляли. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение 3 ч с получением раствора А. Раствор этил-2-(6-бром-4,7-дихлор-2H-индазол-2-ил)ацетата (Пример 61, стадия 3) (5,2 г, 14,8 ммоль, эквив.: 1) в тетрагидрофуране (7,5 мл) охлаждали до -75°C . LDA, 2 моль/л в THF (11,4 мл, 22,9 ммоль, эквив.: 1,55) добавляли капельно в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -75°C . Раствор А добавляли капельно в течение 5 мин. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры на охлаждающей бане в течение ночи. После добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl , смесь экстрагировали дважды этилацетатом. Органические слои промывали водой, объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением трет-бутил-(2S)-2-[(2RS)-2-(6-бром-4,7-хлор-индазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилата (10,06 г >100 %) который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС: $m/e = 550,2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

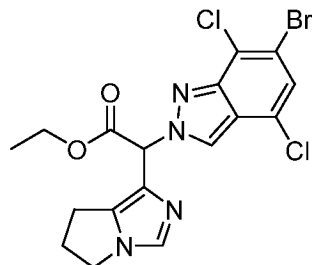
Стадия 5: Этил-(2RS)-2-(6-бром-4,7-дихлор-индазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



Раствор трет-бутил-(2S)-2-[(2RS)-2-(6-бром-6,7-хлор-индазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилата (Пример 61, стадия 4) (10 г, 18,2 ммоль) в HCl , 4M в диоксане (31,9 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в этаноле (87,5 мл), тиоцианат калия (2,35 г, 24,2 ммоль, эквив.: 1,33) и HCl , 0,5 M в этаноле (36,4 мл, 18,2 ммоль, эквив.: 1) добавляли и перемешивали в течение 36 часов. Воду добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и сушили с получением этил-(2RS)-2-(6-бром-4,7-дихлор-индазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-

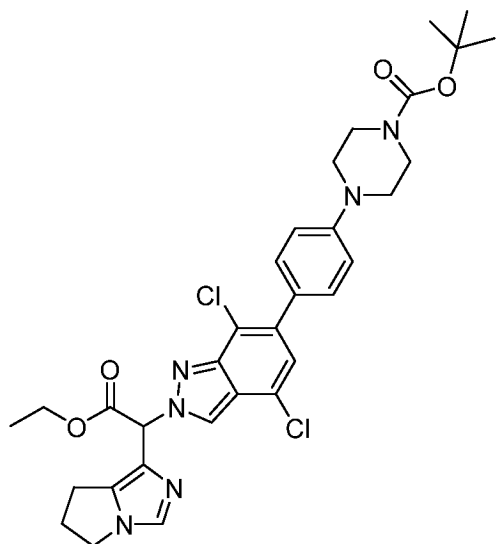
ил)ацетата (8,534 г, 17,4 ммоль, 95,6%) который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС: $m/e = 491,1$ ($[M+H]^+$).

Стадия 6: Этил-(2RS)-2-(6-бром-4,7-дихлор-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



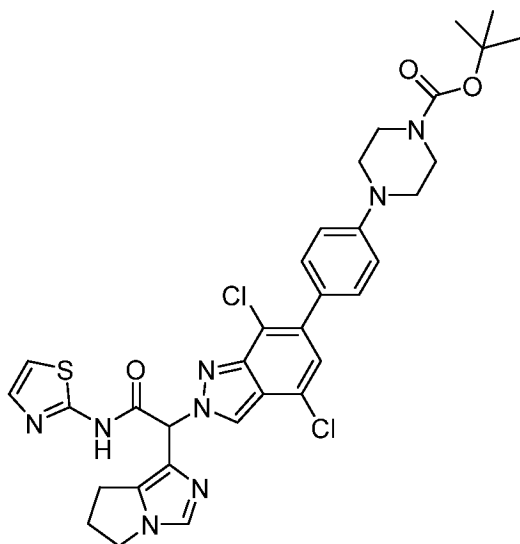
Раствор этил-(2RS)-2-(6-бром-4,7-дихлор-индазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (*Пример 61, step5*) (8,53 г, 17,4 ммоль) в АсОН (32,2 мл) при 40°C. После охлаждения до комнатной температуры, пероксид водорода 35% (6,76 г, 6,09 мл, 69,6 ммоль, эквив.: 4) добавляли капельно. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Избыток пероксида водорода устраняли путем добавления насыщенного раствора сульфита натрия. После добавления некоторого количества воды (достаточного только для растворения всех солей) и этилацетата смесь доводили до pH 9 путем осторожного добавления твердого карбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии (SiO_2 , 0-100% этилацетат в гептан) с получением этил-(2RS)-2-(6-бром-4,7-дихлор-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (3,21 г, 6,67 ммоль, 40,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: $m/e = 457,1$ ($[M+H]^+$).

Стадия 7: трет-Бутил-4-[4-[4,7-дихлор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]индазол-6-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



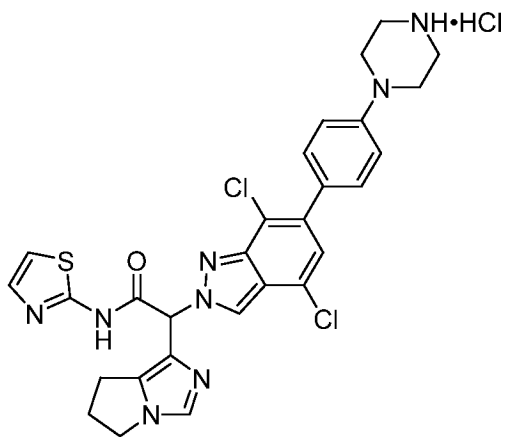
(2RS)-2-(6-Бром-4,7-дихлор-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (*Пример 61, стадия 6*) (200 мг, 437 мкмоль) и (4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)фенил)бороновую кислоту (*CAS 457613-78-4*) (401 мг, 1,31 ммоль, эквив.: 3) смешивали с толуолом (5,3 мл), дегазировали путем барботирования аргона через смесь при обработке ультразвуком. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (31,9 мг, 43,7 мкмоль, эквив.:0,1) добавляли и смесь перемешивали в течение 40 мин при 115°C в герметично закрытой пробирке. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали полунасыщенным раствором карбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (SiO₂, 0% - 100% этилацетат:метанол 3:2 в этилацетате) с получением трет-бутил-4-[4-[4,7-дихлор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]индазол-6-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилата (191,5 мг, 29,9 ммоль, 63,1%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: m/e= 639,5 ([M+H]⁺).

Стадия 8: трет-Бутил-4-[4-[4,7-дихлор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]индазол-6-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат



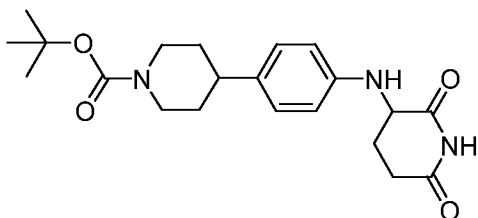
трет-Бутил-4-[4-[4,7-дихлор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этоксид-2-оксоэтил]индазол-6-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (*Пример 61, стадия 7*) (190 мг, 0,297 ммоль) растворяли в 3 мл THF. LiOH (1M в воде) (0,45 мл, 0,446 ммоль, 1,5 эквив.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 3 мл N,N-диметилформамида. Тиазол-2-амин (36 мг, 0,356 ммоль, 1,2 эквив.) и основание Хунига (0,156 мл, 0,89 ммоль, 3 эквив.) добавляли с последующим добавлением HATU (136 мг, 0,356 ммоль, 1,2 эквив.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:метанол 100:0 - 70:30 с получением желаемого продукта (94 мг, 44 % выход) в виде светло-коричневого твердого вещества, MS: m/e = 691,5 ([M+H]⁺).

Стадия 9: (2RS)-2-[4,7-Дихлор-6-(4-пиперазин-1-илфенил)индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



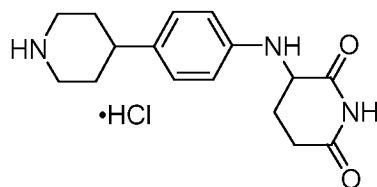
трет-Бутил-4-[4-[4,7-дихлор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]индазол-6-ил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (Пример 61, стадия 9) (92 мг, 0,133 ммоль) и HCl (4 М в диоксане) (1,7 мл, 6,63 ммоль, 50 эквив.) объединяли с 3 мл дихлорметана и 1,8 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без дальнейшей очистки. Желаемый продукт (93 мг, количественный выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества, МС: $m/e = 591,4$ ($[M+H]^+$).

Стадия 10: трет-Бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилат (CAS 170011-57-1) (798 мг, 2,89 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила. Бикарбонат натрия (485 мг, 5,77 ммоль, 2 эквив.) добавляли с последующим добавлением 3-бромпиперидин-2,6-диона (CAS 62595-74-8) (610 мг, 3,18 ммоль, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, адсорбировали на isolute® и очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 30:70 - 100:0. Желаемый трет-бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (850 мг, 76 % выход) получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 359,4$ ($[M-tBu+H]^+$).

Стадия 11: (3RS)-3-[4-(4-Пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



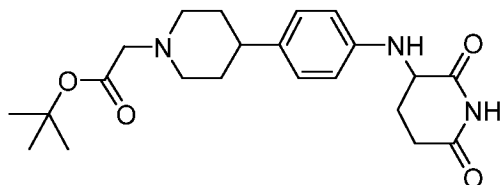
трет-Бутил-4-[4-[[**(3RS)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (*Пример 61, стадия 10*) (850 мг, 2,19 ммоль) и HCl (4 М в диоксане) (5,48 мл, 21,9 ммоль, 10 эквив.) объединяли с 10 мл метанола при 0-5°C на ледяной бане.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без дальнейшей очистки.

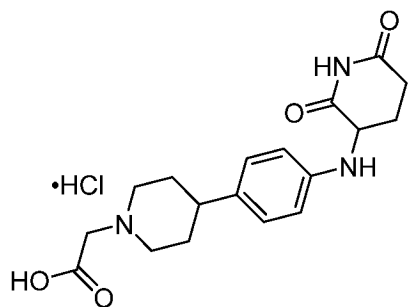
Желаемый **(3RS)**-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид (818 мг, количественный выход, чистота = 87%) получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 286,1$ ($[M+H]^+$).

Стадия 12: трет-Бутил-2-[4-[4-[[(3RS)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат**



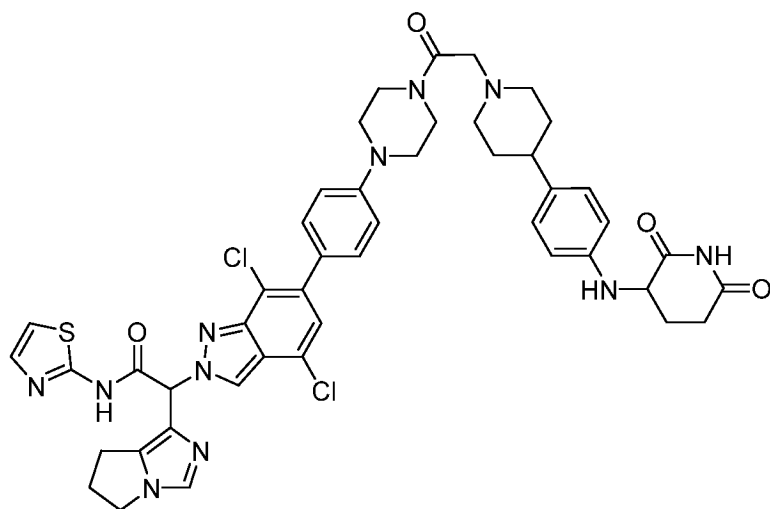
Смесь **(3RS)**-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (*Пример 61, стадия 11*) (200 мг, 0,618 ммоль), трет-бутил-2-бромацетата (*CAS 5292-43-3*) (157 мг, 0,119 ммоль, 0,803 эквив., 1,3 эквив.) и основания Хунига (399 мг, 0,539 ммоль, 3,09 эквив.) в 4,0 мл N,N-диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 50:50 - 100:0. Желаемый трет-бутил-2-[4-[4-[[**(3RS)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (164 мг, 66 % выход) получали в виде белого твердого вещества, МС: $m/e = 402,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 13: гидрохлорид 2-[4-[4-[[(3RS)**-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты**



К раствору трет-Бутил-2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата (*Пример 61, стадия 12*) (543 мг, 1,35 ммоль, эквив.: 1) в этилацетате (8 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (6,3 г, 6 мл, 24 ммоль, эквив.: 17,7) при комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение выходных. Продукт собирали путем фильтрования, промывали этилацетатом и сушили в вакууме. Желаемую 2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусную кислоту (537 мг, 1,27 ммоль, 93,6 % выход) получали в виде светло-красного твердого вещества. МС: $m/e = 346,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 14: (2RS)-2-[4,7-Дихлор-6-[4-[4-[2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



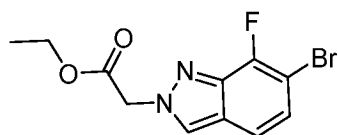
(2RS)-2-[4,7-Дихлор-6-(4-пиперазин-1-илфенил)индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (*Пример 61, стадия 9*) (50 мг, 0,08 ммоль) и гидрохлорид 2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (*Пример 61, стадия 13*) (30 мг, 0,08 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в 0,5 мл N,N-диметилформамида. Основание Хунига (0,07 мл, 0,4 ммоль, 5 эквив.) добавляли с последующим добавлением НАТУ (45 мг, 0,12 ммоль, 1,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 и трижды смесью

дихлорметан:метанол (9:1). Органические слои промывали водой. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 80:20 с получением Соединения **61** (17 мг, 23 % выход) в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 920,5$ ($[M+H]^+$).

Пример 62.

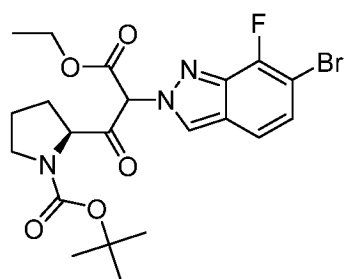
Синтез (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[7-фтор-6-[6-[4-[4-оксо-4-[4-[1-оксо-2-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-4-ил]окси-1-пиперидил]бутил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 62

Стадия 1: Этил-2-(6-бром-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)ацетат



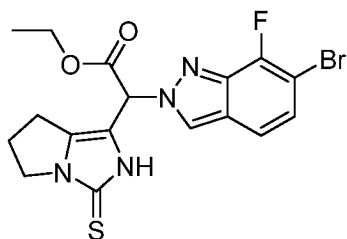
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, МС: $m/e = 302,9$ ($[M+H]^+$), в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 1, стадия 3 с использованием в качестве исходных веществ 6-бром-7-фтор-1Н-индазола.

Стадия 2: трет-Бутил-(2S)-2-[(2RS)-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилат



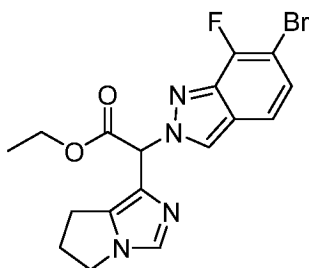
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, МС: $m/e = 498,2/500,2$ ($[M+H]^+$), в соответствии с естественным соотношением изотопов Вг, в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 61, стадия 4 с использованием в качестве исходных веществ этил-2-(6-бром-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)ацетата (Пример 62, стадия 1).

Стадия 3: Этил-(2RS)-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



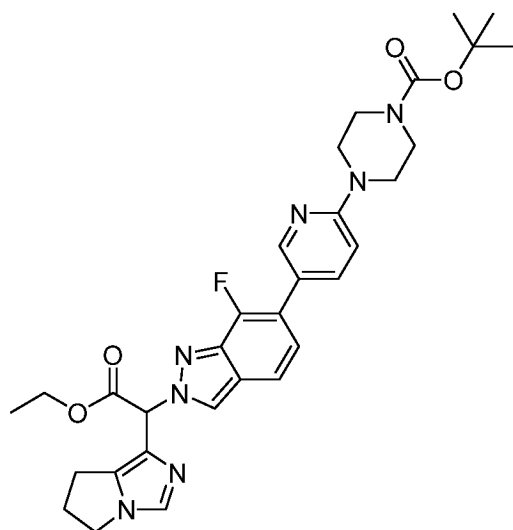
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, МС: $m/e = 439,2/441,2$ ($[M+H]^+$, в соответствии с естественным соотношением изотопов брома) в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 62, стадия 5, с использованием в качестве исходных веществ трет-бутил-(2S)-2-[(2RS)-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилата (Пример 62, стадия 2).

Стадия 4: Этил-(2RS)-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



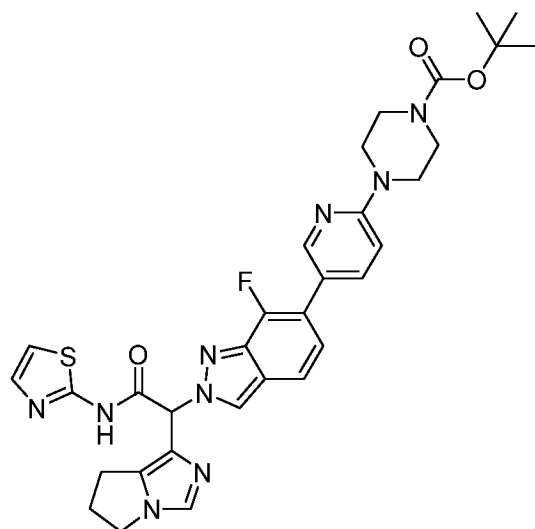
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества, МС: $m/e = 407,2/409,2$ ($[M+H]^+$), в соответствии с естественным соотношением изотопов брома в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 62, стадия 6, с использованием в качестве исходных веществ (2RS)-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (Пример 62, стадия 3).

Стадия 5: трет-Бутил-4-[5-[7-фтор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]индазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат



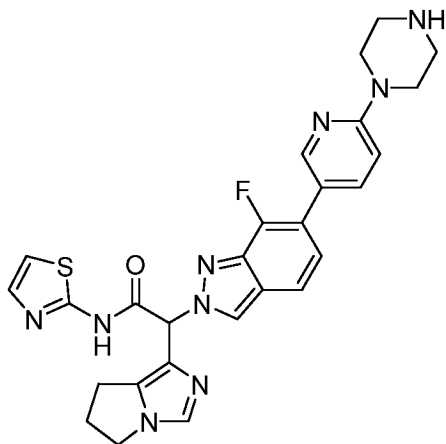
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества, МС: $m/e = 590,5$ ($[M+H]^+$) в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 62, стадия 7, с использованием в качестве исходных веществ этил-(2RS)-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (Пример 62, стадия 4).

Стадия 6: трет-Бутил-4-[5-[7-фтор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]индазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат



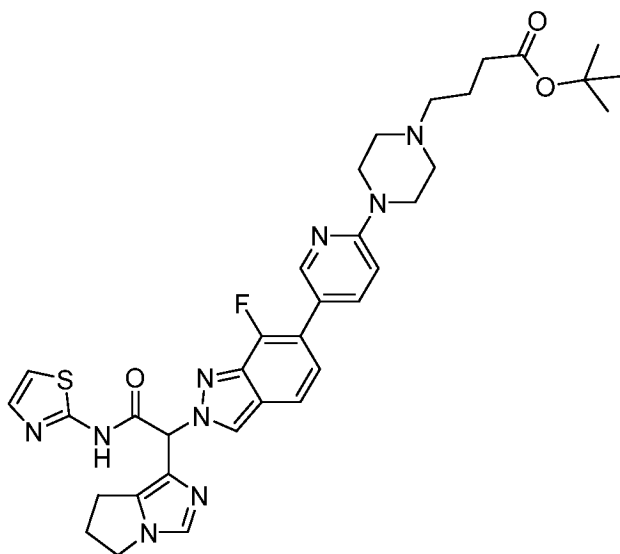
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого твердого вещества, МС: $m/e = 644,4$ ($[M+H]^+$), в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 62, стадия 8, с использованием в качестве исходных веществ трет-бутил-4-[5-[7-фтор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]индазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (Пример 62, стадия 5) и тиазол-2-амин.

Стадия 7: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[7-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого твердого вещества, МС: $m/e = 544,4$ ($[M+H]^+$), в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 62, стадия 9, с использованием в качестве исходных веществ трет-бутил-4-[5-[7-фтор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]индазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (Пример 62, стадия 6).

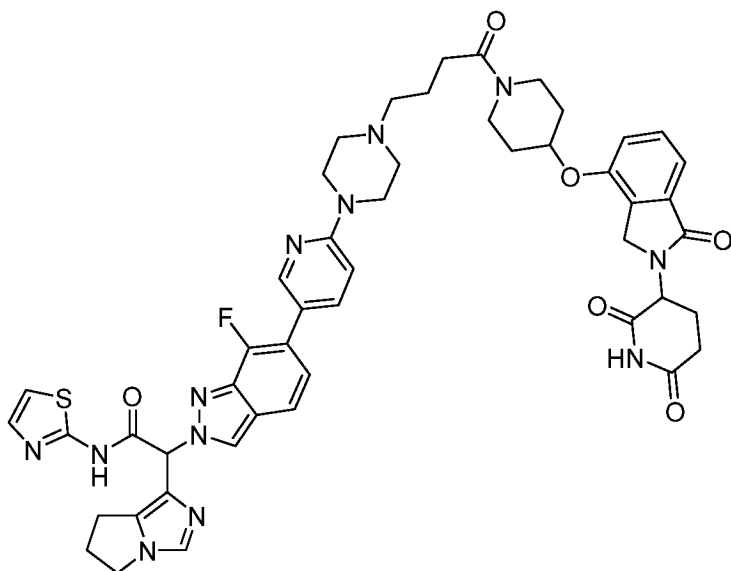
Стадия 8: трет-Бутил-4-[4-[5-[7-фтор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]индазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-ил]бутаноат



(2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[7-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид (Пример 62, стадия 7) (50 мг, 0,092 ммоль) и основание Хунига (0,080 мл, 0,046 ммоль, 5 эквив.) растворяли в 1,0 мл N,N-

диметилформаида. трет-Бутил-4-бромбуаноат (*CAS 110661-91-1*) (33 мг, 0,024 ммоль, 0,147 эквив.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 7 часов. Реакционную смесь экстрагировали водой и дважды этилацетатом. Органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 95:5 с получением желаемого продукта (43 мг, 68 % выход) в виде светло-коричневого масла.

Стадия 9: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[7-фтор-6-[6-[4-[4-оксо-4-[4-[1-оксо-2-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-4-ил]окси-1-пиперидил]бутил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



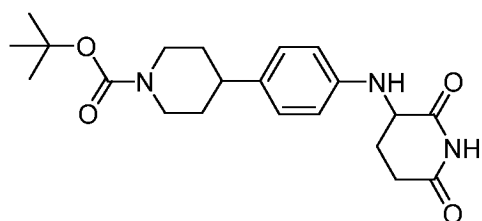
трет-Бутил-4-[4-[5-[7-фтор-2-[(1RS)-1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]индазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-ил]буаноат (*Пример 62, стадия 8*) (43 мг, 0,062 ммоль) растворяли в 0,3 мл дихлорметана и трифторуксусную кислоту (148 мг, 0,10 мл, 1,3 ммоль, 20 эквив.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток и (3RS)-3-[1-оксо-4-(4-пиперидилокси)изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид (*CAS 1061605-57-9*) (25 мг, 0,065 ммоль, 1 эквив.) растворяли в 0,6 мл N,N-диметилформаида. Основание Хунига (0,11 мл, 0,62 ммоль, 10 эквив.) добавляли с последующим добавлением ТВТУ (22 мг, 0,069 ммоль, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали водой и трижды смесь дихлорметан:метанол (9:1). Органические слои промывали водой. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт

очищали методом флэш-хроматографии на колонке с амино-силикагелем при элюции по градиенту дихлорметан:метанол 100:0 - 95:5 с получением Соединения **62** (30 мг, 50 % выход) в виде беловатой пены, МС: $m/e = 955,6$ ($[M+H]^+$).

Пример 63.

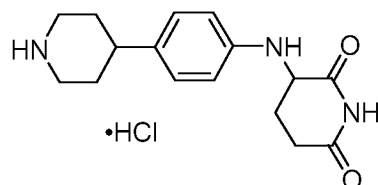
Синтез (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[7-фтор-6-[6-[4-[2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида

Стадия 1: трет-Бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилат (*CAS 170011-57-1*) (798 мг, 2,89 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила. Бикарбонат натрия (485 мг, 5,77 ммоль, 2 эквив.) добавляли с последующим добавлением 3-бромпиперидин-2,6-диона (*CAS 62595-74-8*) (610 мг, 3,18 ммоль, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, адсорбировали на isolute® и очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 30:70 - 100:0. Желаемый трет-бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (850 мг, 76 % выход) получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 359,4$ ($[M-tBu+H]^+$).

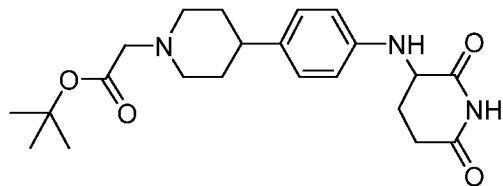
Стадия 2: (3RS)-3-[4-(4-Пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид



трет-Бутил-4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (*Пример 63, стадия 1*) (850 мг, 2,19 ммоль) и HCl (4 М в диоксане) (5,48 мл, 21,9 ммоль, 10 эквив.) объединяли с 10 мл метанола при 0-5°C на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без дальнейшей очистки. Желаемый (3RS)-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид (818 мг,

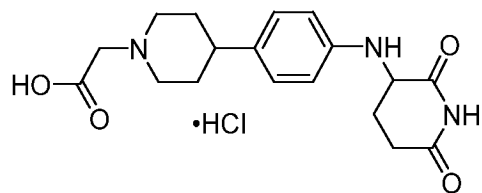
количественный выход, чистота = 87%) получали в виде беловатого твердого вещества, МС: $m/e = 286,1$ ($[M+H]^+$).

Стадия 3: трет-Бутил-2-[4-[4-[[(3RS)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат**



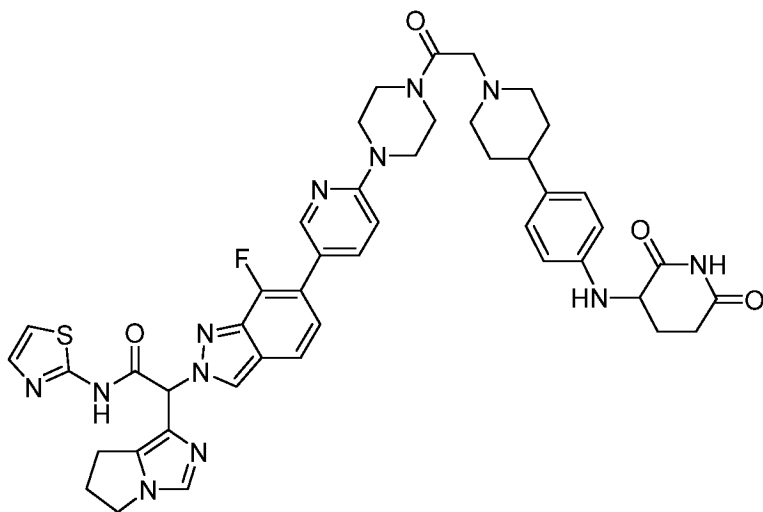
Смесь **(3RS)**-3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (*Пример 63, стадия 2*) (200 мг, 0,618 ммоль), трет-бутил-2-бромацетата (*CAS 5292-43-3*) (157 мг, 0,119 ммоль, 0,803 эквив., 1,3 эквив.) и основания Хунига (399 мг, 0,539 ммоль, 3,09 эквив.) в 4,0 мл *N,N*-диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем при элюции по градиенту этилацетат:гептан 50:50 - 100:0. Желаемый трет-бутил-2-[4-[4-[[**(3RS)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетат (164 мг, 66 % выход) получали в виде белого твердого вещества, МС: $m/e = 402,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 4: гидрохлорид 2-[4-[4-[[(3RS)**-2,6-Диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты**



К раствору трет-бутил-2-[4-[4-[[**(3RS)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетата (*Пример 63, стадия 3*) (543 мг, 1,35 ммоль) в 8,0 мл этилацетата добавляли HCl (4 М в диоксане) (6,3 г, 6 ммоль, 24 ммоль, 17,7 эквив.) при комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение 72 часов. Продукт собирали путем фильтрования, промывали этилацетатом и сушили в глубоком вакууме. Желаемый гидрохлорид 2-[4-[4-[[**(3RS)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (количественный выход) получали в виде светло-красного твердого вещества, МС: $m/e = 346,2$ ($[M+H]^+$).

Стадия 5: (2RS)-2-(6,7-Дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[7-фтор-6-[6-[4-[2-[4-[4-[[[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

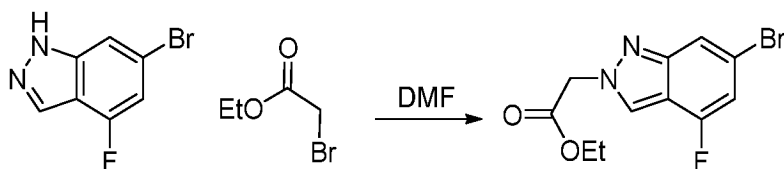


Указанное в заголовке соединение, **Соединение 63**, получали в виде светло-серого твердого вещества, МС: $m/e = 871,7$ ($[M+H]^+$), в соответствии с методикой, сходной с таковой, описанной в примере 1, стадия 14, с использованием в качестве исходных веществ (2RS)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[7-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (*Пример 62, стадия 7*) и гидрохлорида 2-[4-[4-[(3RS)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (*Пример 63, стадия 4*).

Пример 64.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, **Соединение 64**

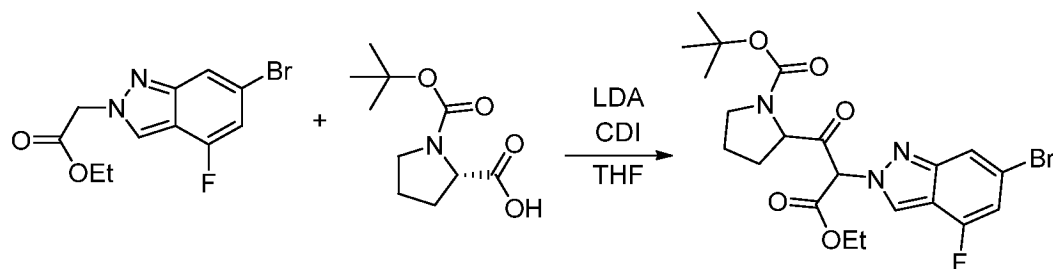
Стадия 1: этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)ацетат



6-бром-4-фтор-1Н-индазол (15,0 г, 69,76 ммоль) и этил-2-бромацетат (46,60 г, 279,04 ммоль, 30,86 мл) в N,N-диметилформамиде (170 мл) перемешивали при 100 °С в течение 35 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали на колотый лед. Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 10% раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором, концентрировали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (10-30% этилацетат:петролейный эфир) с

получением этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)ацетата (11 г, 30,69 ммоль, 44% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 303,0 [M+H], ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,22 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-[2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилат



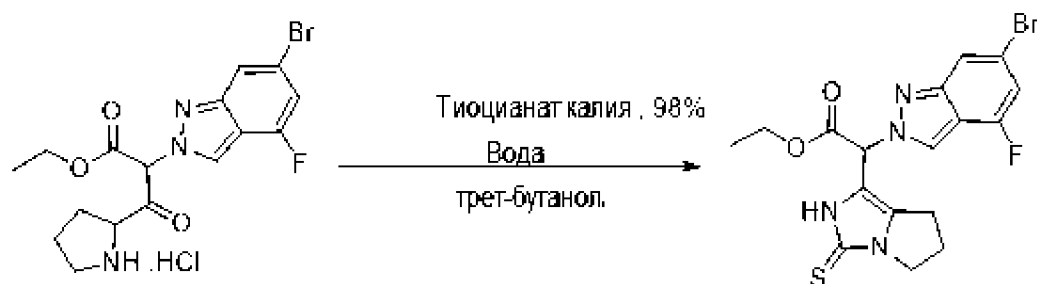
Этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)ацетат (10 г, 33,21 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и раствор охлаждали до -78 °С. Диизопропиламид лития (0,7 М в тетрагидрофуране, 142 мл, 99,63 ммоль) добавляли в реакционную смесь, после чего появлялся желтый осадок. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа в -78 °С. в отдельном сосуде, *N*-(трет-Бутоксикарбонил)-L-пролин растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и 1,1'-Карбонилдиимидазол (8,08 г, 49,82 ммоль) добавляли при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь *N*-(трет-бутоксикарбонил)-L-пролин/1,1'-карбонилдиимидазол медленно добавляли в круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)ацетат и диизопропиламид лития. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78 °С, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 ч при комнатной температуре. Насыщенный раствор хлорида аммония добавляли в реакционную смесь и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали дважды этилацетатом (250 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0 - 100% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-2-[2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилата (8 г, 14,45 ммоль, 44% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 498,0 / 500,0 [M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br]

Стадия 3: Этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-3-оксо-3-пирролидин-2-илпропаноатгидрохлорид



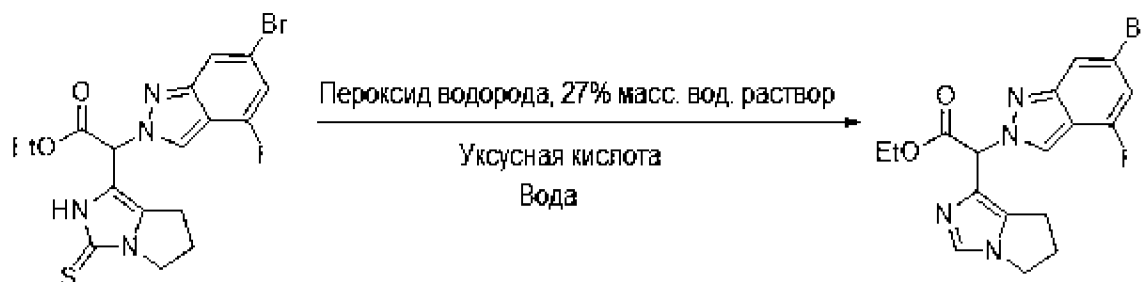
трет-Бутил-2-[2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-3-этокси-3-оксопропаноил]пирролидин-1-карбоксилат (16 г, 32,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (160 мл) и раствор охлаждали до 0 °С. HCl (4,0 М в диоксане, 32,1 мл, 128,43 ммоль) добавляли капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-3-оксо-3-пирролидин-2-илпропаноатгидрохлорида (13,5 г, 23,29 ммоль, 72,55% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 398,0 / 400,1 (M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br).

Стадия 4: Этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



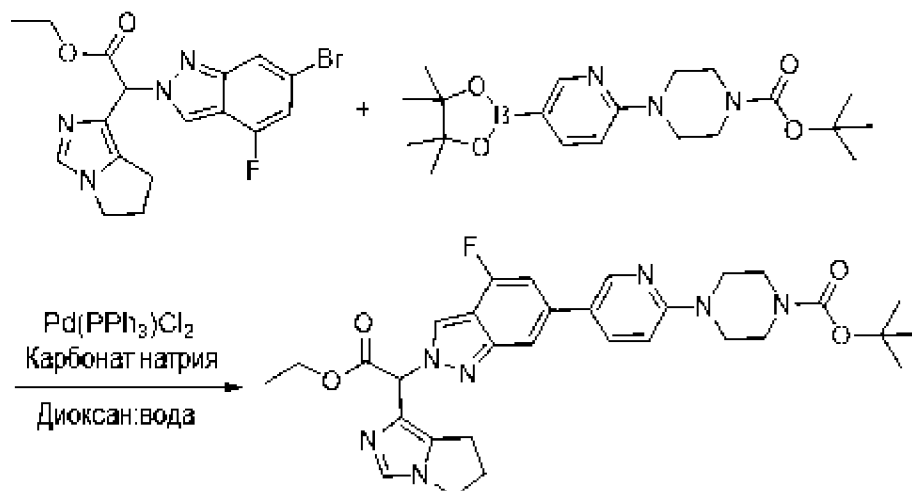
Тиоцианат калия (2,47 г, 25,43 ммоль, 1,31 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-3-оксо-3-[пирролидин-2-ил]пропаноата (6,75 г, 16,95 ммоль) в воде (75 мл) и трет-бутиловом спирте (24,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали 10% раствором метанола в дихлорметане. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0 - 100% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (2,9 г, 6,40 ммоль, 38% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) M/z: 439,0 / 441,0 [M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br], ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 2H), 2,62-2,80 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 1,20 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

Стадия 5: этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат



Этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(3-тиоксо-2,5,6,7-тетрагидропирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (5,9 г, 13,43 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (56 мл) и воде (19 мл). Раствор охлаждали до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. В атмосфере азота, Пероксид водорода (27% масс. вод. раствор, стабилизированный, 1,37 г, 40,29 ммоль, 1,25 мл) добавляли капельно. Реакционную смесь перемешивали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 100 минут. Насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (4,1 г, 7,65 ммоль, 69% выход) в виде коричневой смолы. ЖХМС (ИЭР+) М/z: 407 [M+H]

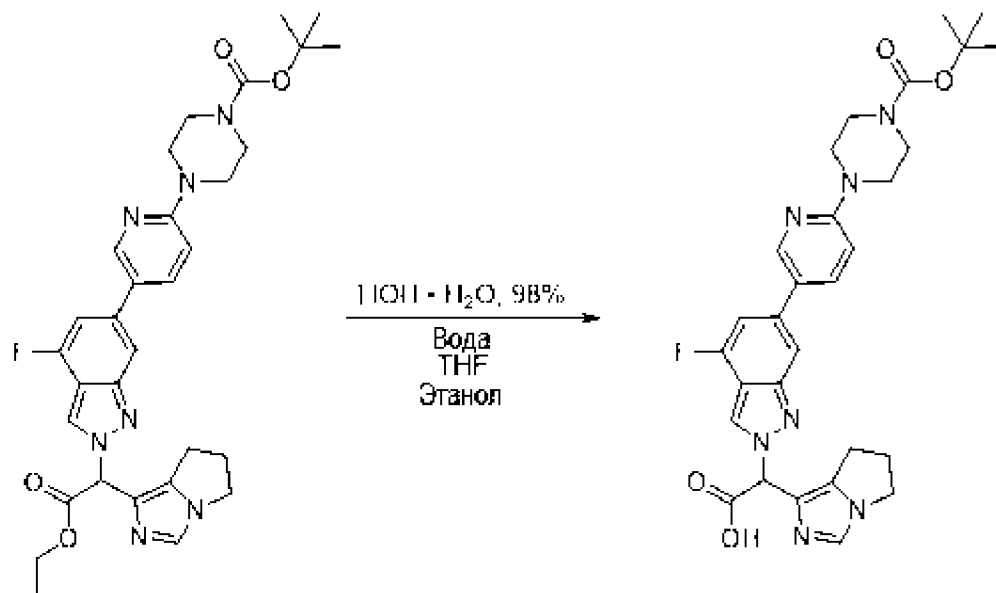
Стадия 6: 2-[6-[6-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



В герметично закупоренной пробирке емкостью 100 мл этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (2,2 г, 5,40 ммоль) и трет-бутил-4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат (2,52 г, 6,48 ммоль) растворяли в диоксане (32 мл) и воде (8 мл). Карбонат

натрия (1,15 г, 10,80 ммоль, 452,64 мкл) добавляли и реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин. Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (379,29 мг, 540,23 мкмоль) добавляли в атмосфере азота и пробирку герметично закупоривали. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в термостате в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1% - 5% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 1,36 ммоль, 25,2% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z: 590,0 [M+H]

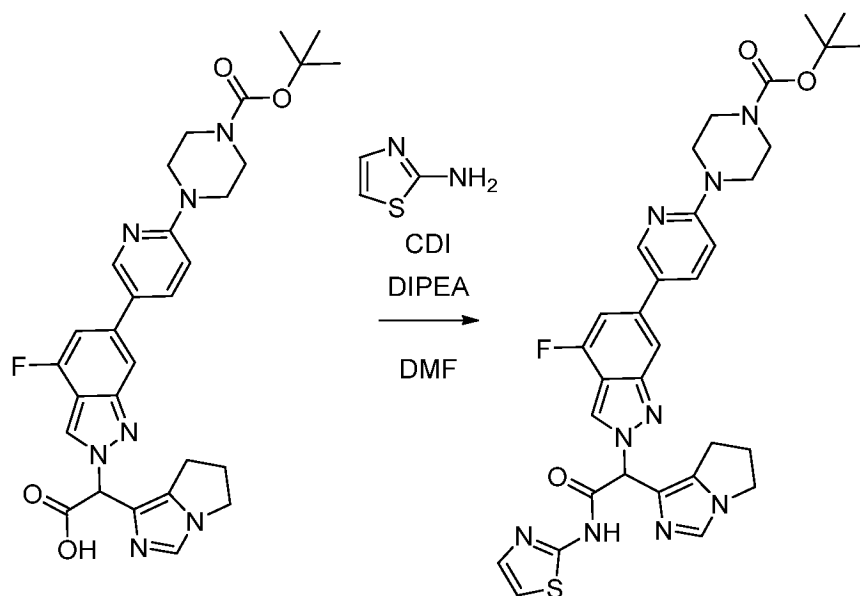
Стадия 7: 2-[6-[6-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



трет-Бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,87 ммоль) растворяли в этаноле (8 мл), тетрагидрофуране (8 мл) и воде (8 мл). Моногидрат гидроксида лития, 98% (156,56 мг, 3,73 ммоль) добавляли при температуре окружающей среды и реакционную смесь дополнительно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь доводили до рН 5-6 водным раствором бисульфата калия и смесь экстрагировали 10% метанолом-дихлорметаном (100 мл x 2). Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество перемешивали в эфире, эфирный слой декантировали и отбрасывали и твердый остаток сушили в вакууме с получением Соединения 2-[6-[6-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-

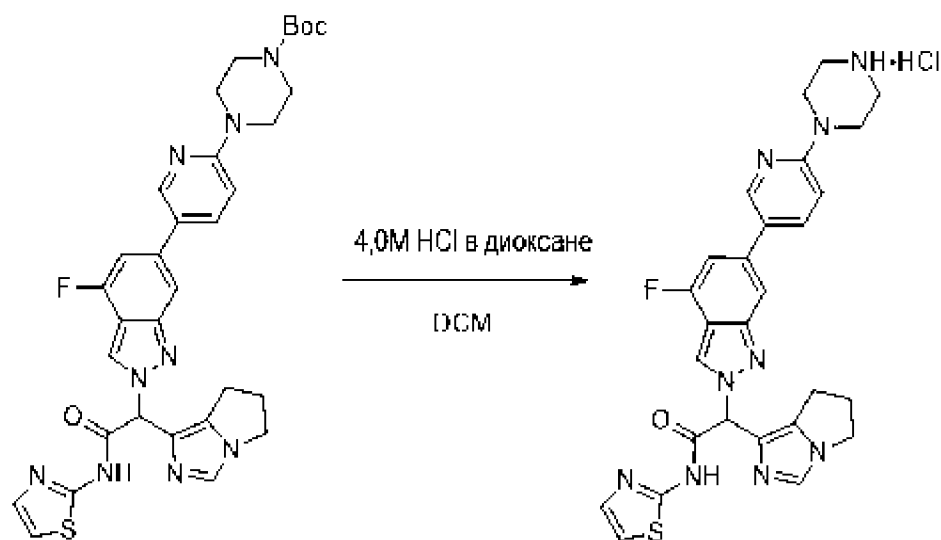
пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (0,75 г, 1,07 ммоль, 57% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 561,9 (M+H).

Стадия 8: трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилат



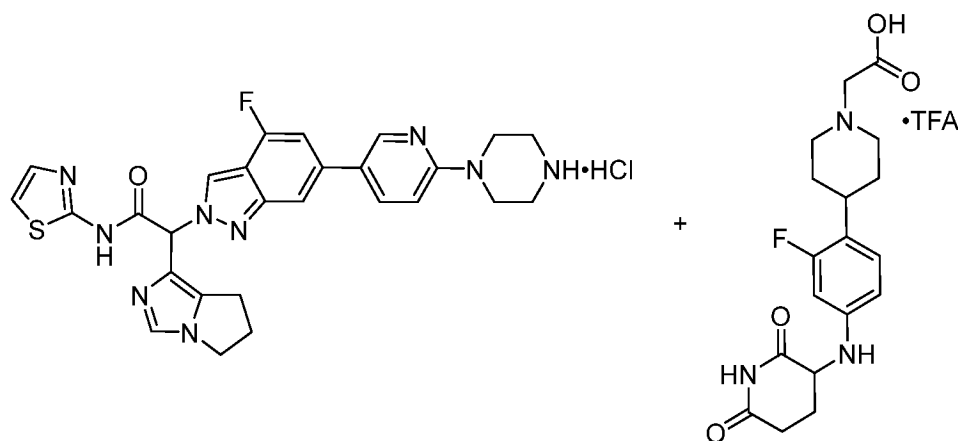
К перемешиваемому раствору 2-[6-[6-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (0,2 г, 356,12 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл) добавляли карбонилдиимидазол (115,49 мг, 712,24 мкмоль) при к.т. и смесь перемешивали в течение 2 ч. Тиазол-2-амин (46,36 мг, 462,96 мкмоль) добавляли и реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (3% - 8% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (0,16 г, 245 мкмоль, 69% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z: 644,2 (M+H).

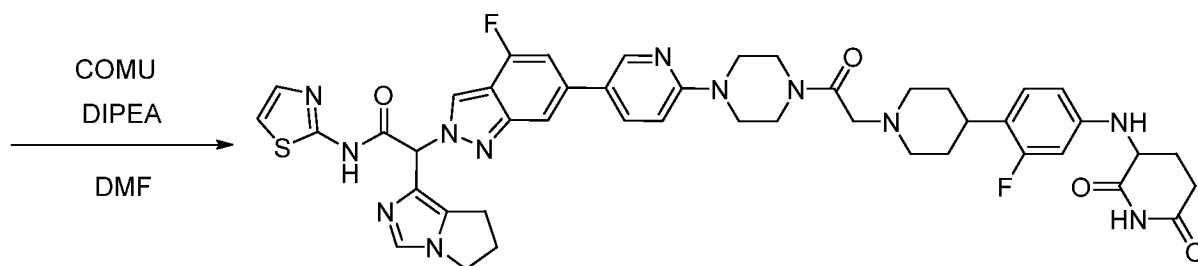
Стадия 9: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



Хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 0,5 мл, 2,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (0,15 г, 233,02 мкмоль) в дихлорметане (8 мл) при 0 °С. После добавления температуру реакционной смеси повышали медленно до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Диэтиловый эфир (15 мл) добавляли к твердому остатку и смесь перемешивали в течение 15 мин. Эфирный слой декантировали и отбрасывали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (0,13 г, 221,9 мкмоль, 95,2% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 544,2 (M+H).

Стадия 10: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

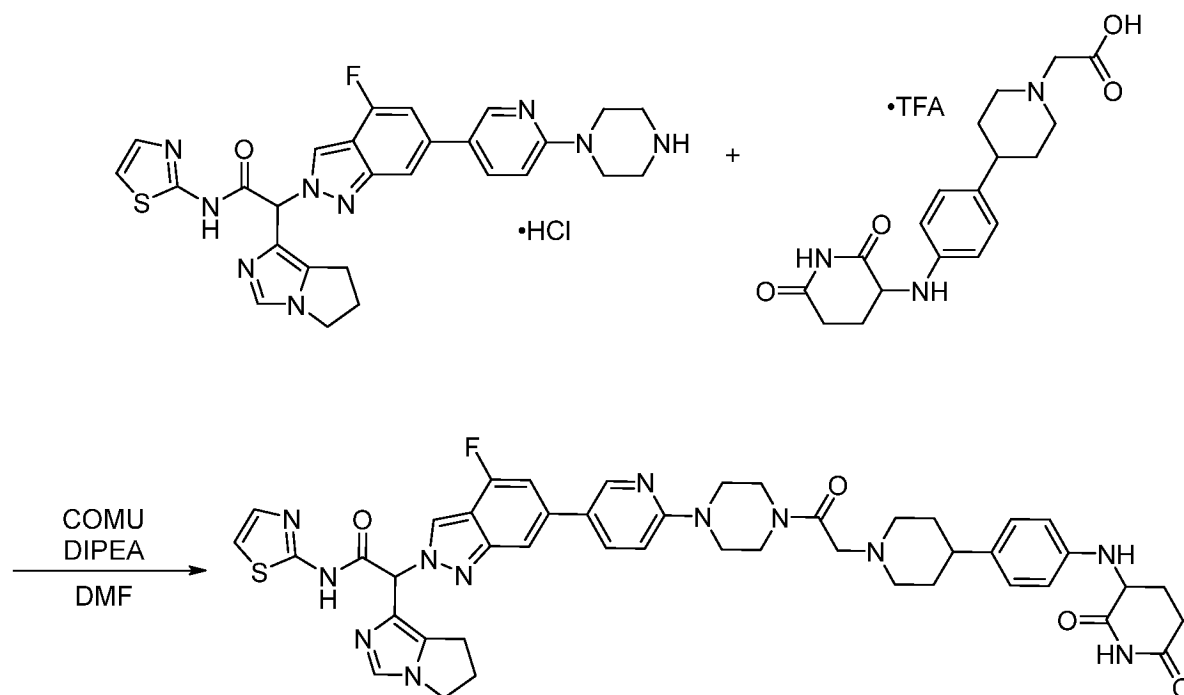




N,N-диизопропилэтиламин (189,17 мкл, 140,37 мг, 1,09 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-*N*-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (90 мг, 155,15 мкмоль) и гидрохлорида 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (56,38 мг, 141,00 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин. COMU добавляли (99,67 мг, 232,73 мкмоль) и реакцию перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (С18, 0:100 - 100:0 Ацетонитрил:0,1% ацетат аммония в воде). Желаемые фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали. Остаток дополнительно очищали методом препаративной ВЭЖХ. (Методика очистки: Колонка: X-Bridge С8 (50Х4,6 мм), 3,5 мкм; Подвижная фаза А: 10 мМ Ацетат аммония в воде качества Milli-Q; Подвижная фаза В: Ацетонитрил) с получением Соединения **64** (26 мг, 29,04 мкмоль, 19% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (*m/z*: 889,2, [M+H]), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,01 – 12,66 (br. S, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,39 – 7,09 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61 – 6,26 (m, 2H), 6,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,30 (dt, J = 11,8, 6,2 Гц, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,68 (d, J = 30,0 Гц, 5H), 3,58 (s, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,94 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,89 – 2,65 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,09 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,66 (s, 5H).

Пример 65.

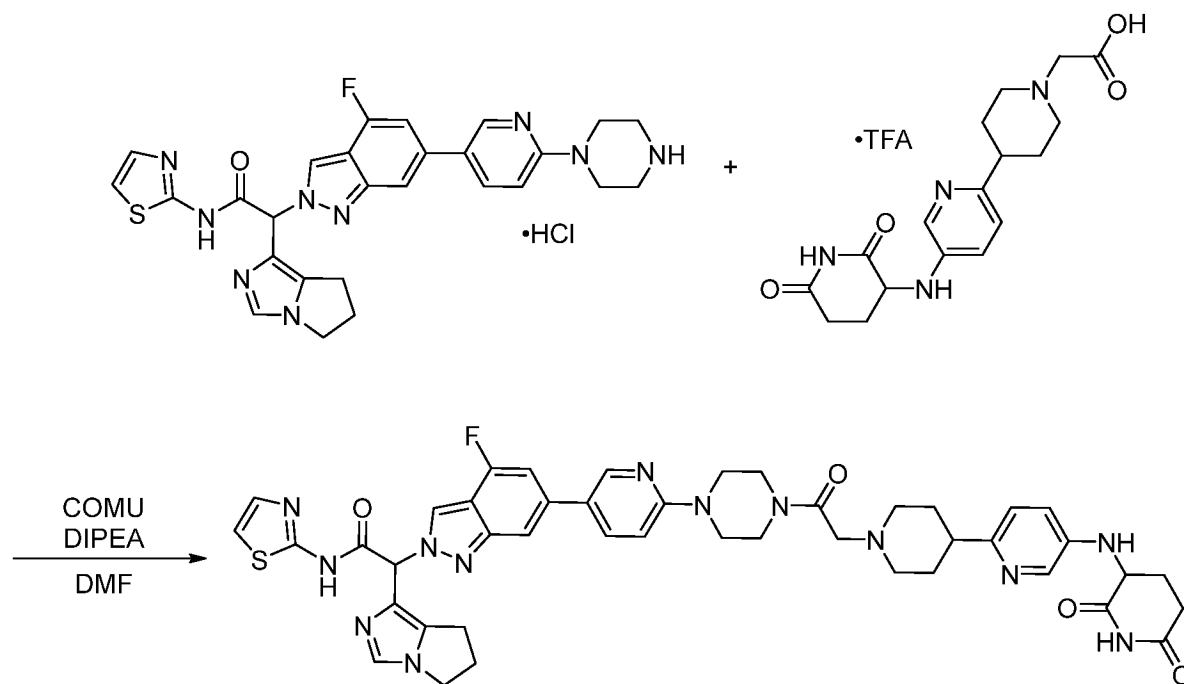
Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-*N*-тиазол-2-илацетамида, Соединение **65**



N,N-диизопропилэтиламин (151,51 мг, 1,17 ммоль, 204,19 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-*N*-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (0,085 г, 146,53 мкмоль) и трифторацетата 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (50,61 мг, 110,16 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 15 мин. COMU добавляли (94,12 мг, 219,80 мкмоль) и температура медленно поднимали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (C18), при элюции по градиенту 10 - 50% ацетонитрил (0,1%TFA) в воде (0,1% TFA). Желаемые фракции лиофилизировали с получением сухого твердого вещества. 10% раствор бикарбоната натрия добавляли и водный слой экстрагировали этилацетатом (x2). Органические слои объединяли, концентрировали и лиофилизировали с получением Соединения **65** (10 мг, 9,84 мкмоль, 6,7% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС *m/z*: 871,1 [M+H], ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,29 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,7 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J* = 12,2, 1,1 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J* = 11,7, 8,6 Гц, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 5,67 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,27 (dt, *J* = 11,9, 6,7 Гц, 1H), 4,13 – 3,91 (m, 2H), 3,62 (q, *J* = 31,7, 26,3 Гц, 9H), 3,22 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,85 – 2,69 (m, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 1,95 – 1,79 (m, 1H), 1,78 – 1,47 (m, 3H).

Пример 66.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 66

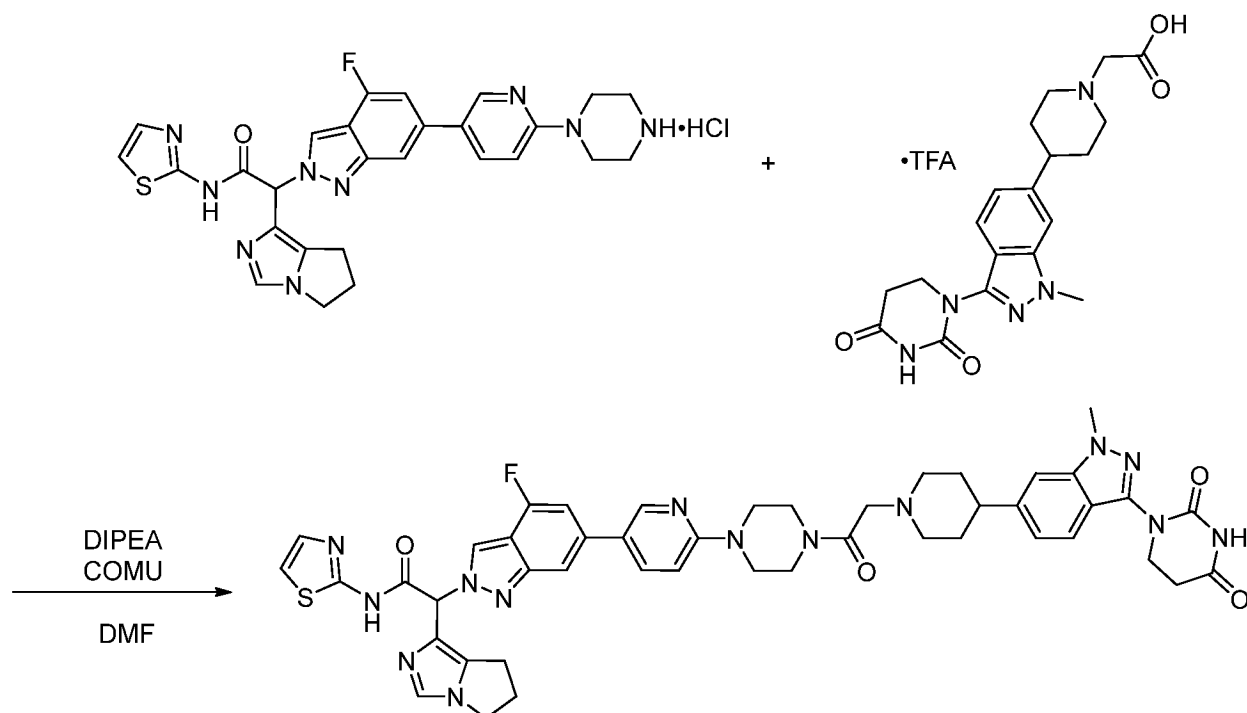


N,N-диизопропилэтиламин (151,51 мг, 1,17 ммоль, 204,19 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (0,085 г, 146,53 мкмоль) и 2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (50,76 мг, 110,24 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. COMU (94,12 мг, 219,80 мкмоль) затем добавляли, и температура медленно поднялась до к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (C18), при элюции по градиенту 10 - 50% ацетонитрил (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA). Желаемые фракции лиофилизировали. Остаток дополнительно очищали методом препаративной ВЭЖХ (Методика очистки: Колонка: XBRIDGE C8 (4,6 x 50 мм), 3,5 мкм; Подвижная фаза А: 10 mM Ацетат аммония в воде; Подвижная фаза В: Ацетонитрил) с получением Соединения **66** (15,5 мг, 16,85 мкмоль, 11,50% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 872,1 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (br. s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,08 (m, 2H), 7,05 – 6,79 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,93 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,33 (dt, J = 12,5, 6,0

Гц, 1H), 4,14 – 3,92 (m, 2H), 3,85 – 3,44 (m, 8H), 3,21 (s, 2H), 2,93 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,87 – 2,52 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 4H), 2,17 – 2,00 (m, 3H), 2,00 – 1,38 (m, 5H).

Пример 67.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, Соединение 67

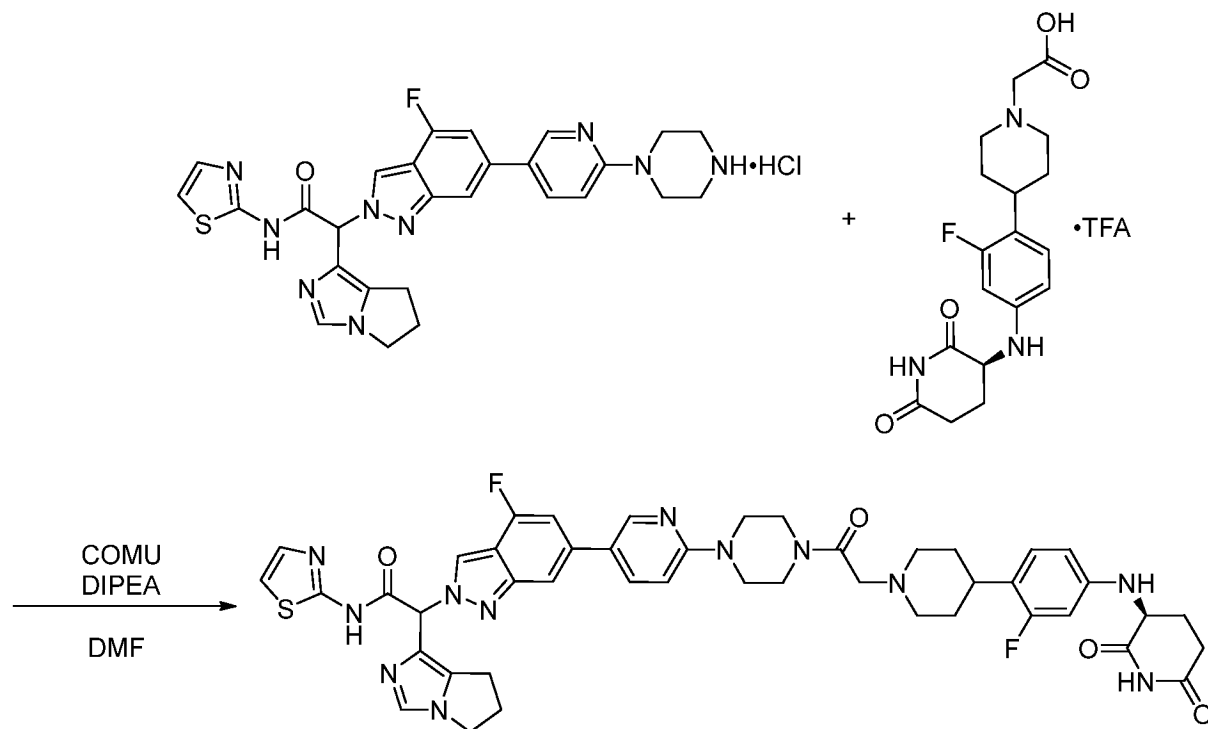


N,N-диизопропилэтиламин (133,68 мг, 1,03 ммоль, 180,16 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетатгидрохлорида (0,075 г, 129,29 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (71,03 мг, 142,22 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. COMU (83,06 мг, 193,94 мкмоль) добавляли при 0 °С и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле (C18, 1:1 0,1% ацетат аммония в воде:Ацетонитрил). Желаемые фракции лиофилизировали с получением Соединения 67 (38,4 мг, 41,11 мкмоль, 32% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР-): m/z 909,3 [M-H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,82 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 3,8$ Гц, 2H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J = 12,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,13 – 7,02

(m, 1H), 6,99 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,71 (d, $J = 29,0$ Гц, 4H), 3,60 (s, 5H), 3,26 (s, 3H), 3,01 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 2,89 – 2,71 (m, 3H), 2,67 – 2,53 (m, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 1,89 – 1,68 (m, 4H).

Пример 68.

Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2H-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, Соединение 68

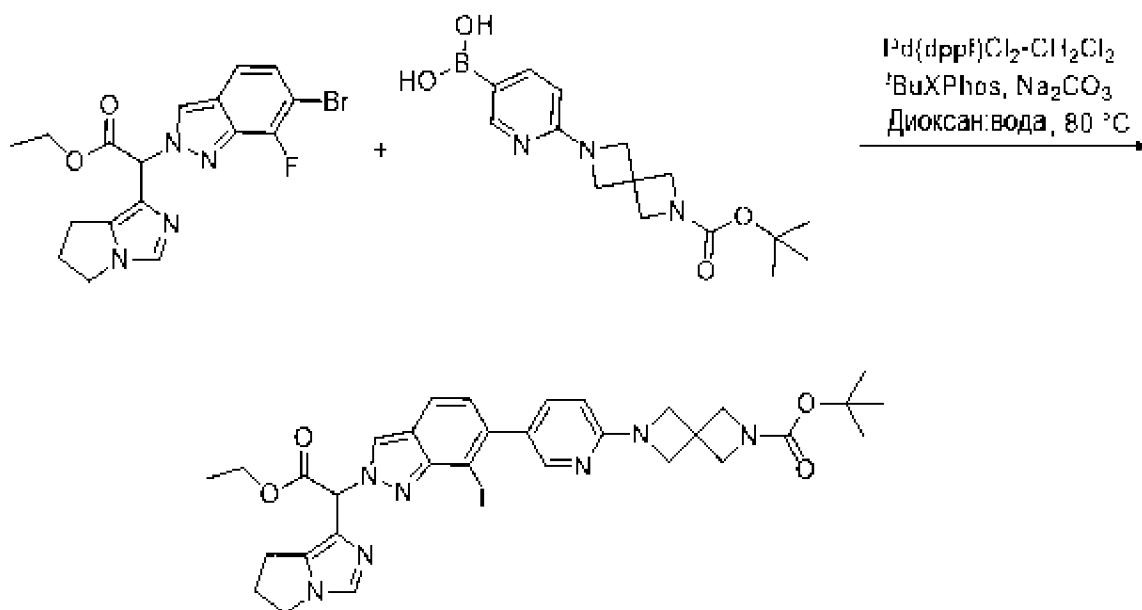


Соединение 68 синтезировали в 35% выходе из 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной в Примере 64, стадия 10, с использованием (S)-2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты вместо 2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты. ЖХМС (ИЭР+): 889,3 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,80 – 7,57 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 12,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,55 – 6,25 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,30 (ddd, $J = 12,3, 7,7, 4,8$ Гц, 1H), 4,13 – 3,90 (m, 2H), 3,69 (d, $J = 30,1$ Гц, 4H), 3,58 (s, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,94 (d, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,90 – 2,52 (m, 3H), 2,21 – 1,96 (m, 4H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,66 (s, 4H).

Пример 69.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 69

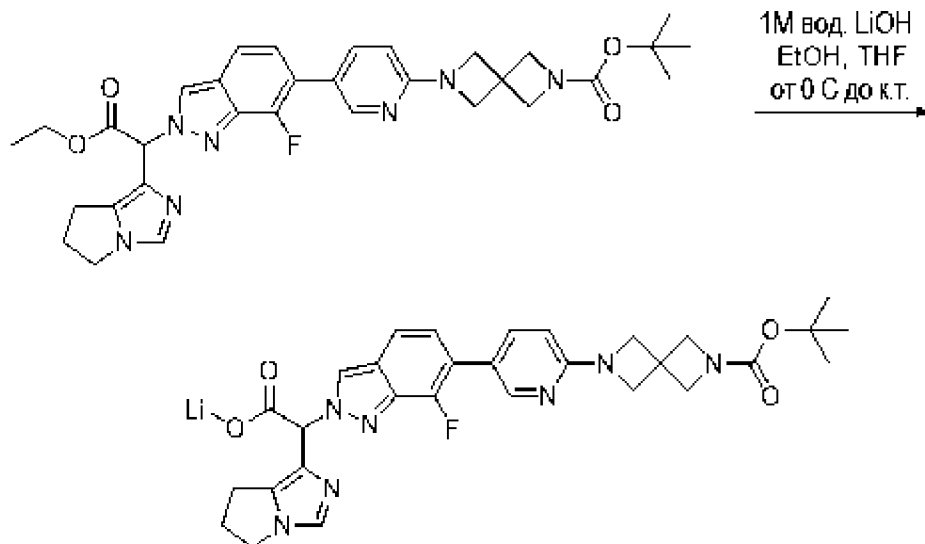
Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(5-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил)-7-фтор-2Н-индазол-6-ил)пиридин-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



В герметично закупоренной пробирке емкостью 50 мл к этил-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетату (Пример 2, стадия 4, 0,83 г, 2,04 ммоль) и [6-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]бороновой кислоте (780,59 мг, 2,45 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли карбонат натрия (540,05 мг, 5,10 ммоль, 213,46 мкл) в воде (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (166,43 мг, 203,81 мкмоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (86,55 мг, 203,81 мкмоль) добавляли в атмосфере азота и смесь дополнительно дегазировали азотом в течение 5 минут. Пробирку герметично закупоривали и перемешивали при 80 °С в термостате в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом, отделяли от водного слоя. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% Метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-

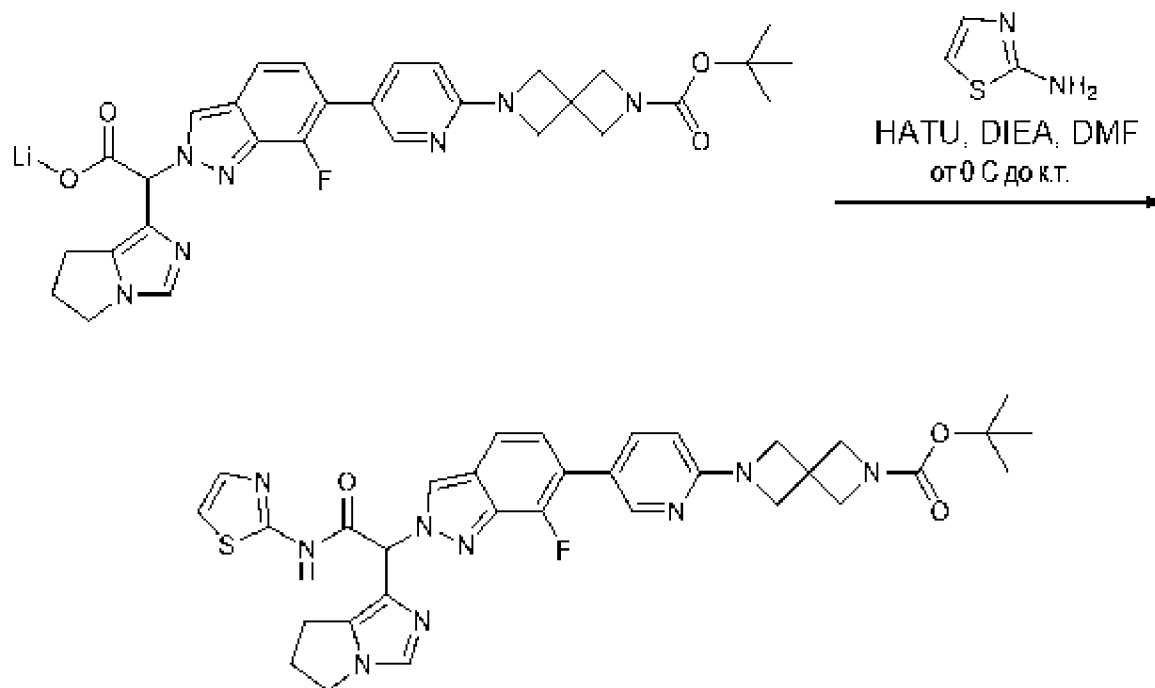
дiazаспиро[3.3]-гептан-2-карбоксилата (0,43 г, 630,35 мкмоль, 30,93% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 602,3 [M+H]⁺

Стадия 2: Синтез 2-(6-(6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата лития



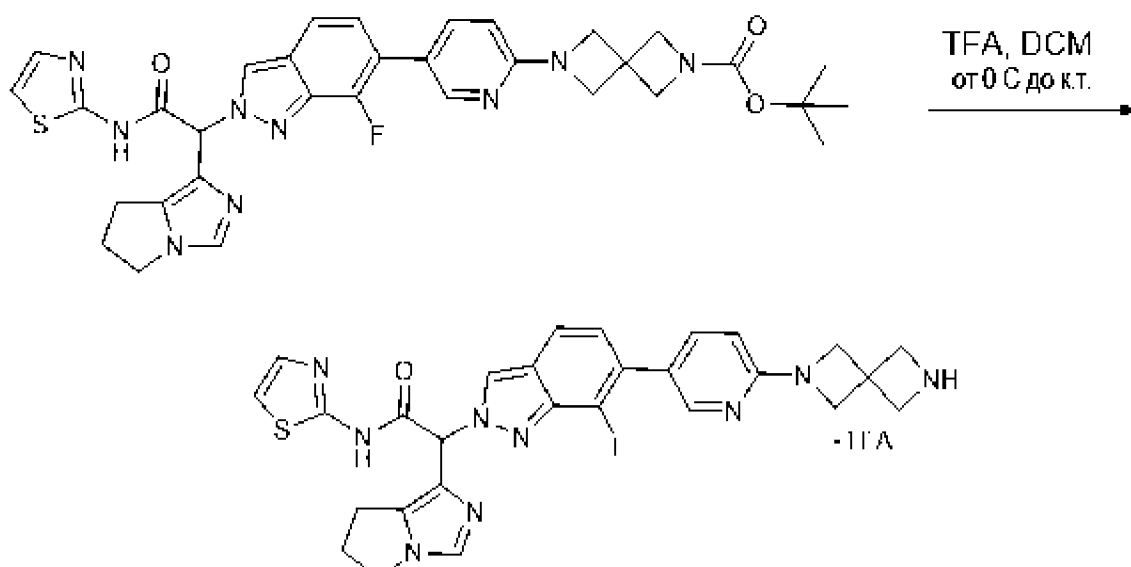
К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,42 г, 698,06 мкмоль) в этаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидроксид лития (1M водный, 0,9 мл, 907,47 мкмоль) при температуре окружающей среды и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества, которое дополнительно растирали с диэтиловым эфиром, декантировали и сушили с получением 2-(6-(6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата лития (0,38 г, 529,13 мкмоль, 93,9% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 574,3 [M+H]⁺

Стадия 3: трет-бутил-6-(5-(2-(1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-2H-индазол-6-ил)пиридин-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



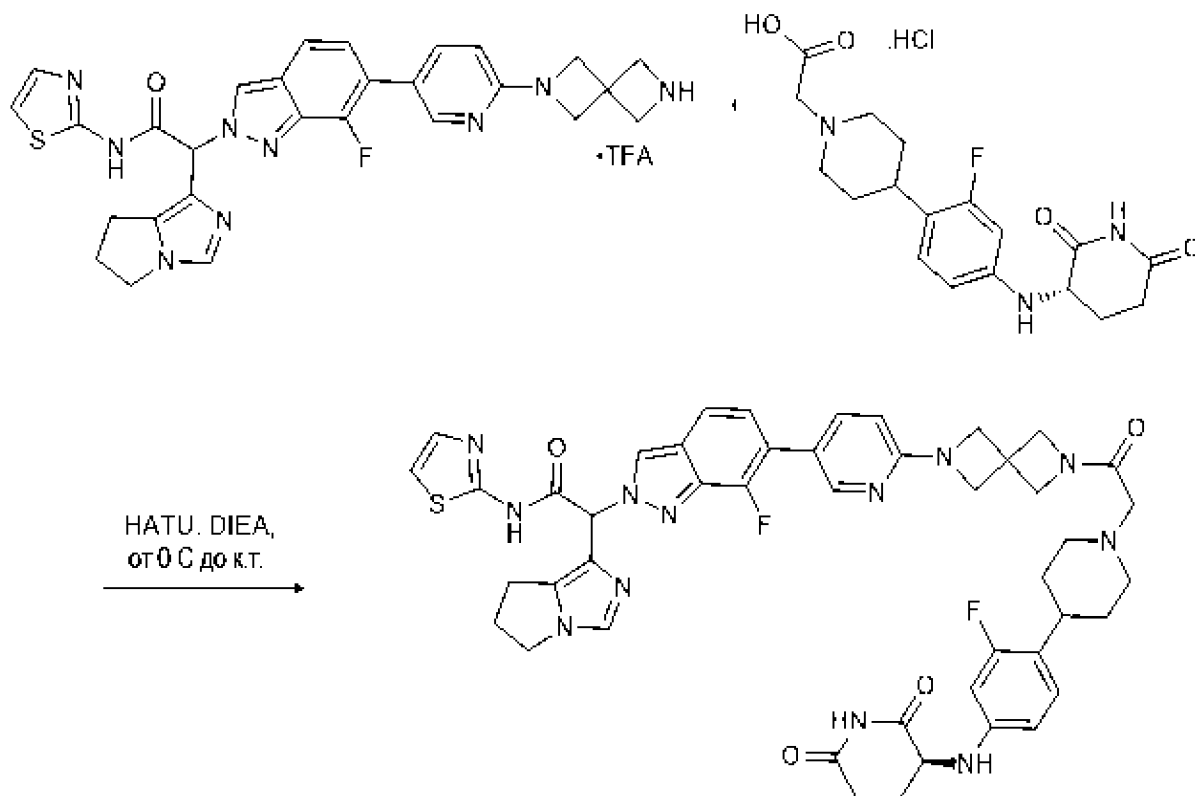
К перемешиваемому раствору [2-[6-[6-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (0,37 г, 638,43 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (495,07 мг, 3,83 ммоль, 667,21 мкл) при 0°C. 1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (364,12 мг, 957,64 мкмоль) добавляли при той же температуре. Тиазол-2-амин (95,90 мг, 957,64 мкмоль) добавляли и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакцию смесь добавляли ледяную воду и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили потоком воздуха. Неочищенный твердый остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-8% Метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,23 г, 323,74 мкмоль, 50,71% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 656,3 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез 2-(6-(6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, трифторацетата



К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,12 г, 183,00 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (83,46 мг, 731,99 мкмоль, 56,39 мкл), растворенную в дихлорметане (2 мл), при 0°С капельно. Температуру реакционной смеси медленно повышали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали при -40 °С с диэтиловым эфиром, декантировали с получением 2-[6-[6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 556,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

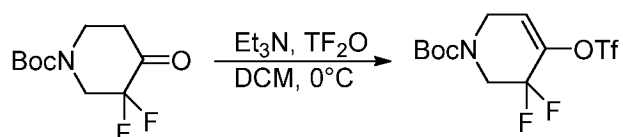


К перемешиваемому раствору 2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорида (48,84 мг, 122,14 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) при 0°C добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (138,96 мг, 1,08 ммоль, 187,28 мкл). 1-[Бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (76,65 мг, 201,60 мкмоль) добавляли при той же температуре. 2-[6-[6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (0,09 г, 134,40 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (50 г) для очистки, элюируя (0% - 60% ацетонитрил в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 15 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **69** (60 мг, 64,82 мкмоль, 48,23% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 899,3 [M-H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ : δ 12,81 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,33 (t, J = Гц, 2H), 7,79 (d, J = 10,00 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,60, 6,80 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 8,40 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,01 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,31□4,30 (m, 1H), 4,16□4,14 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,92□2,89 (m, 2H), 2,68□2,84 (m, 2H), 2,52□2,60 (m, 4H), 2,07□2,10 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,69□1,65 (m, 4H).

Пример 70.

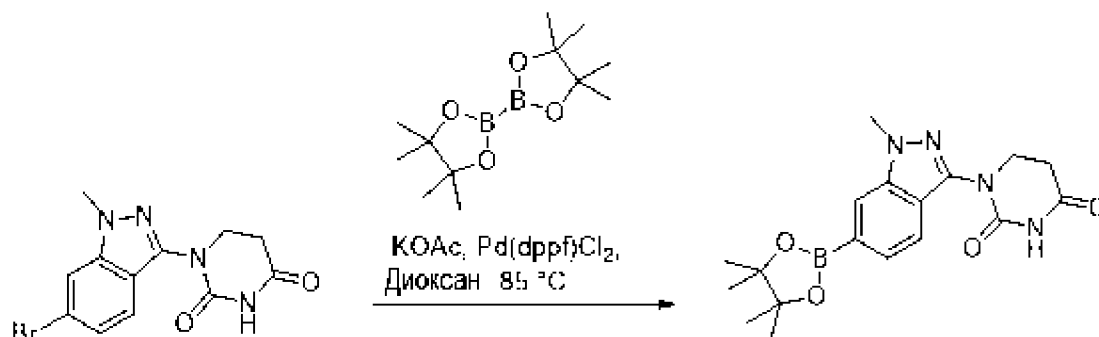
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 70

Стадия 1: Трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфониокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилат



Триэтиламин (3,23 г, 31,9 ммоль, 4,44 мл) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 10,6 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C . Ангидрид трифторметилсульфоновой кислоты (4,50 г, 15,9 ммоль, 2,68 мл) добавляли капельно к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем реакцию гасили добавлением водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100% гексаны - 4:1 гексаны:этилацетат) с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфониокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,29 ммоль, 21 % выход). ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 6,59 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 4,3$ Гц, 2H), 4,04 (t, $J = 11,0$ Гц, 2H), 1,51 (s, 9H).

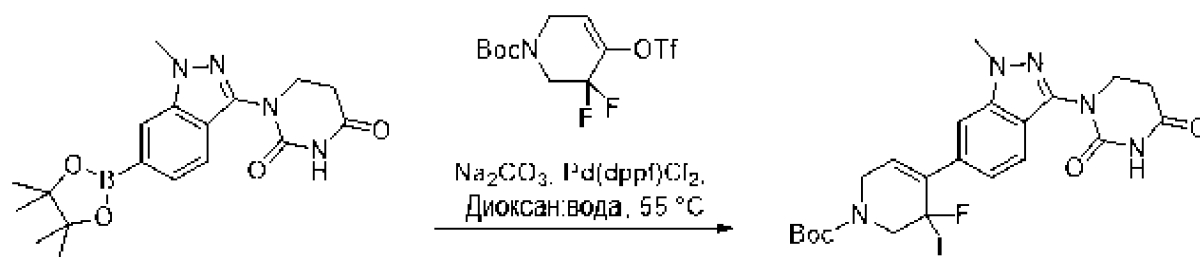
Стадия 2: 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион



Ацетат калия (911 мг, 9,28 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (113 мг, 155 мкмоль) добавляли к раствору 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1,0 г, 3,09 ммоль) и бис(пиноколато)дибора (1,18 г, 4,64 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Смесь

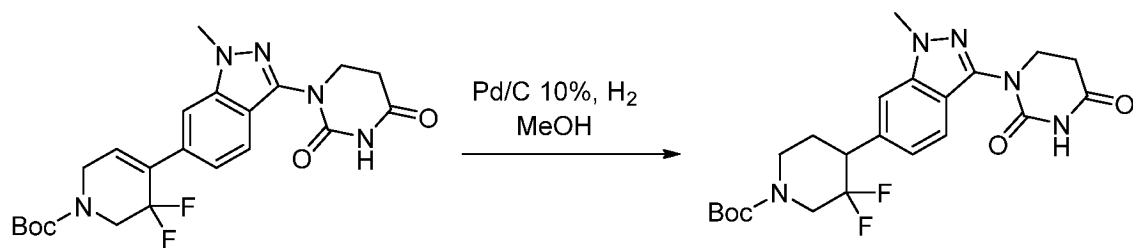
перемешивали при 85 °С в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой силикагеля. Фильтровальный осадок промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100% гексаны - 100% этилацетат) с получением 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (1,1 г, 2,97 ммоль, 96% выход). ЖХМС (ИЭР+): 371 (M+H).

Стадия 3: трет-Бутил-4-(3-(2,4-диоксотetraгидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифтор-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



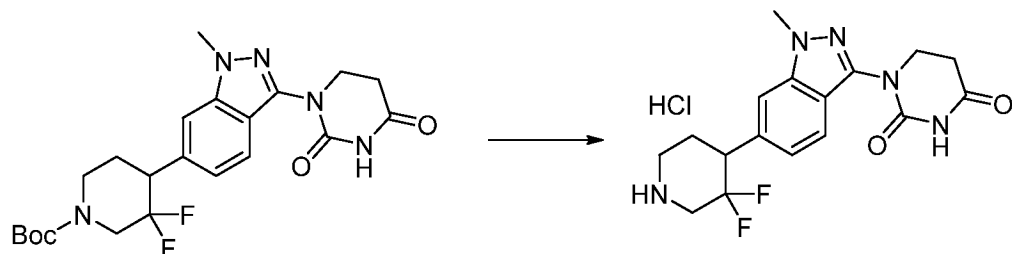
Карбонат натрия (485 мг, 4,57 ммоль) добавляли к раствору 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (677 мг, 1,83 ммоль) и трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (560 мг, 1,52 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воды (2,5 мл) и растворитель барботировали газообразным N₂ в течение 10 минут. Дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II) (111 мг, 152 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой/этилацетатом. После экстракции органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100% гексаны - 100% этилацетат) с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (480 мг, 1,04 ммоль, 68% выход). ЖХМС (ИЭР+): 462,2 (M+H).

Стадия 4: трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат



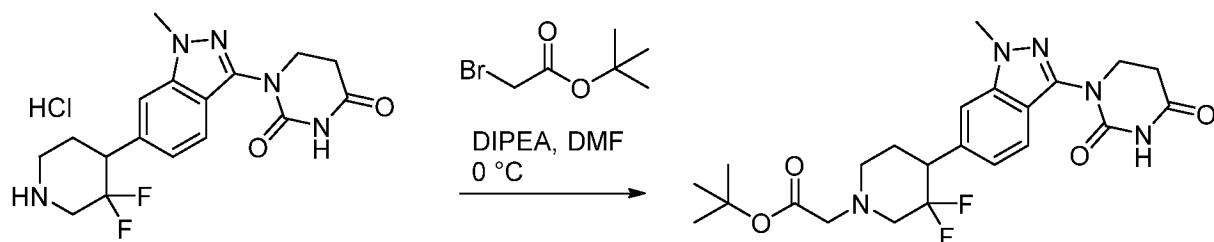
Палладий, 10% на углероде (Тип 487, сухой) (331 мг, 311 мкмоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (478 мг, 1,04 ммоль) в метаноле (10,3 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в создаваемой с помощью баллона атмосфере водорода в течение 24 ч. Баллон с водородом убирали и смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и взвесь перемешивали в течение еще 24 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита, промывали с использованием раствора дихлорметан/метанол (3:1) и концентрировали с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 94% выход). ЖХМС (ИЭР+): 408,2 (M - трет-бутил + H).

Стадия 5: 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидингидрохлорид



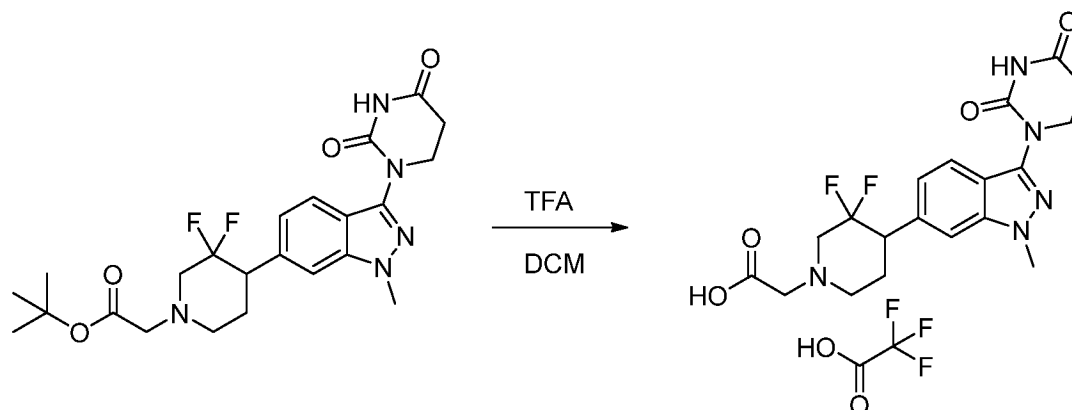
4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидингидрохлорид получали в количественном выходе из трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой В для удаления трет-бутоксикарбонильной группы. ЖХМС (ИЭР+): 354,2 (M+H)

Стадия 6: трет-бутил-2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат



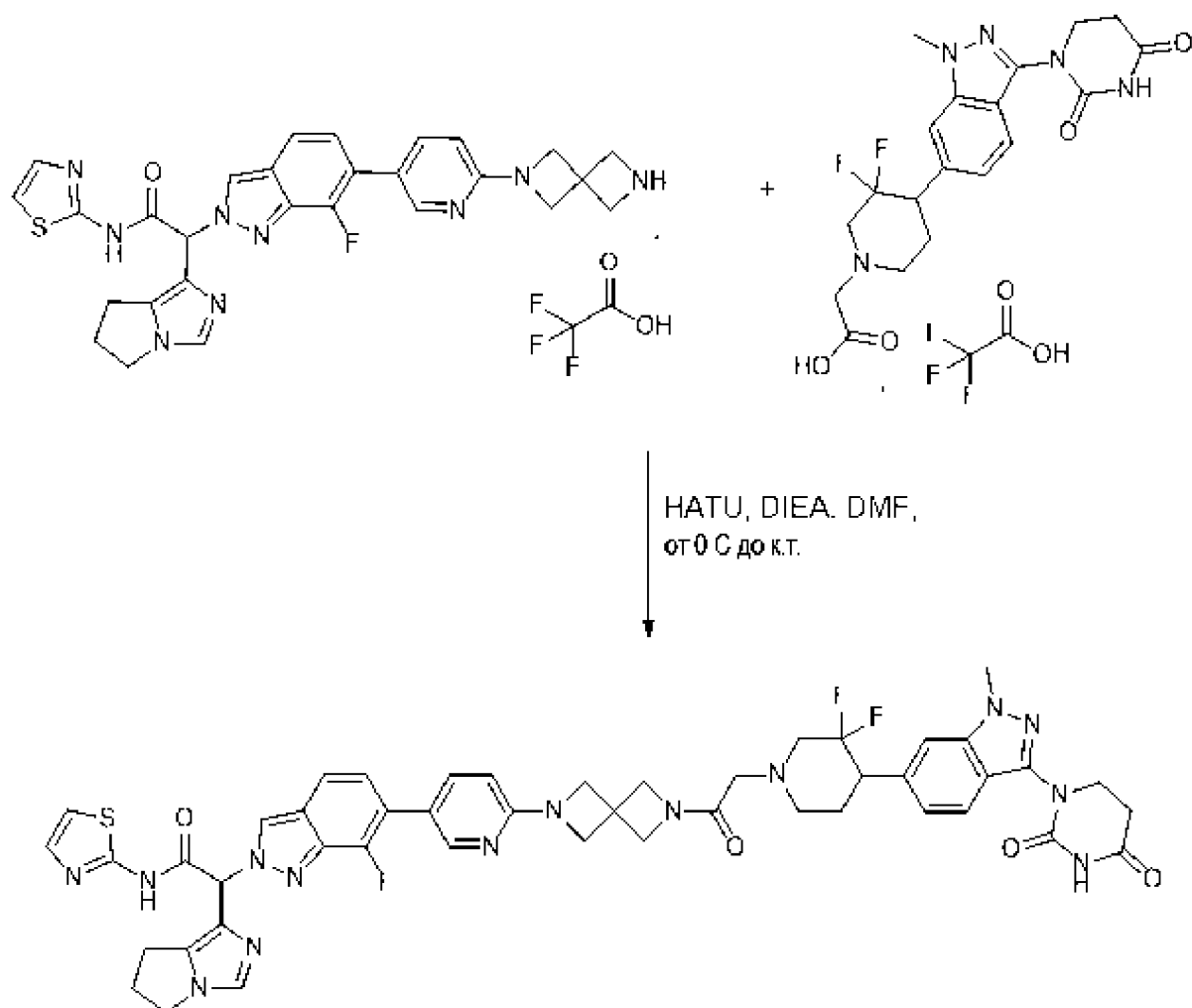
1-(6-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дионгидрохлорид (1,75 г, 4,38 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (3,43 мл, 2,55 г, 19,7 ммоль) добавляли. Смесь охлаждали до 0 °С и трет-бутил-2-бромацетат (770 мкл, 1,02 г, 5,25 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% Метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетата (1,90 г, 3,97 ммоль, 90,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 478,3 (M+H)⁺

Стадия 7: 2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)уксусной кислоты, трифторацетат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата (100 мг, 209,42 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,48 г, 1,0 мл, 12,98 ммоль) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (90 мг, 155,00 мкмоль, 74,01% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 422,2 (M+H)⁺

Стадия 8: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



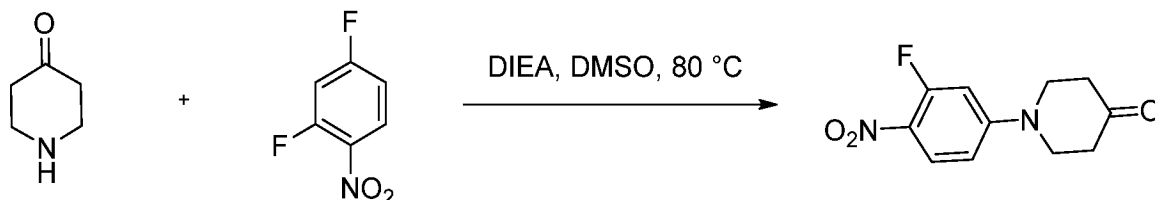
К перемешиваемому раствору 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (48,45 мг, 90,50 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при 0°C добавляли *N,N*-Диизопропилэтиламин (108,08 мг, 836,26 мкмоль, 145,66 мкл). 1-[Бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (39,75 мг, 104,53 мкмоль) добавляли при той же температуре. 2-[6-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (Пример 9, стадия 4, 70 мг, 104,53 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (50 г) для очистки в ходе элюции (0% - 60% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **70** (41 мг, 42,08 мкмоль, 40,25% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 959,3 [M+H]⁺. 1*H*-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆ : δ 12,85 (s, 1*H*), 10,58 (s, 1*H*), 8,34 (dd, *J* = 9,60, 2,80 Гц, 2*H*), 7,80 (d, *J* = 9,60 Гц, 1*H*), 7,69 (s, 1*H*), 7,61 (s, 1*H*), 7,58 (d, *J* = 6,00 Гц, 2*H*),

7,52□7,51 (m, 1H), 7,29 (bs, 1H), 7,14□7,09 (m, 2H), 6,72 (bs, 1H), 6,55 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,16□4,12 (m, 6H), 4,04□4,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (t, $J = 6,80$ Гц, 2H), 3,26□3,23 (m, 4H), 3,01□2,98 (m, 1H), 2,84□2,83 (m, 1H), 2,76 (t, J □□□□□ Гц, 2H), 2,52□2,51 (m, 2H), 2,50□2,40 (m, 2H), 2,33□2,30 (m, 1H), 1,89□1,81 (m, 1H) (Протонный сигнал было невозможно зарегистрировать из-за поглощения водой).

Пример 71.

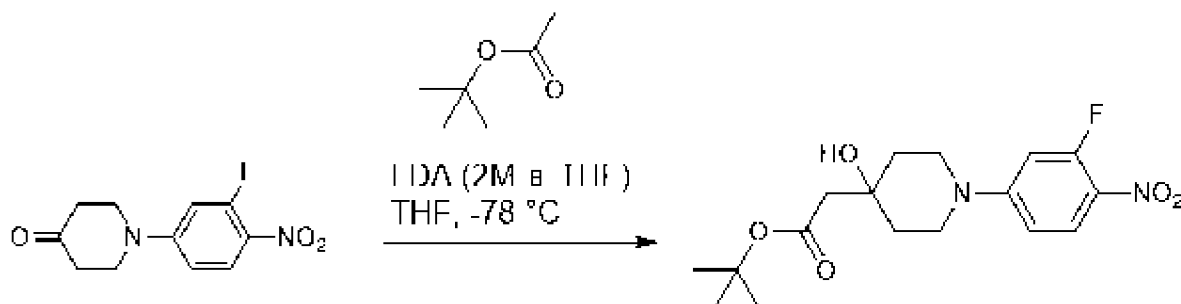
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 71

Стадия 1: 1-(3-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-он.



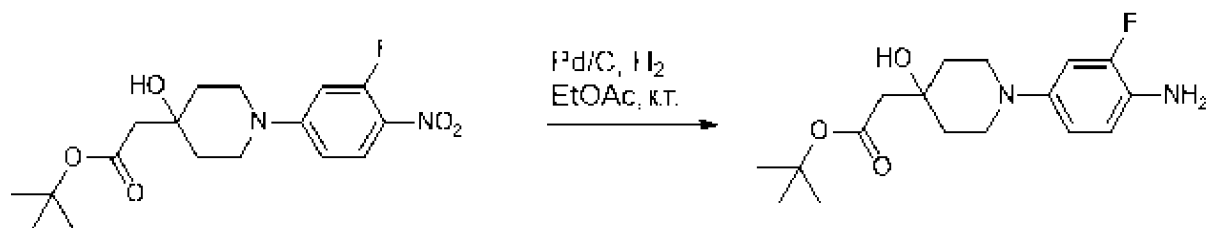
К перемешиваемому раствору пиперидин-4-она (13 г, 131,14 ммоль), 2,4-дифтор-1-нитробензола (20,86 г, 131,14 ммоль, 14,39 мл) в N,N-диметилформамиде (80 мл) добавляли N, N-Диизопропилэтиламин (67,80 г, 524,56 ммоль, 91,37 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в термостате в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали холодной водой (150 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле при элюции 40 % этилацетатом в петролейном эфире с получением 1-(3-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-она (9,0 г, 36,65 ммоль, 27,95% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 239,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-2-[1-(3-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



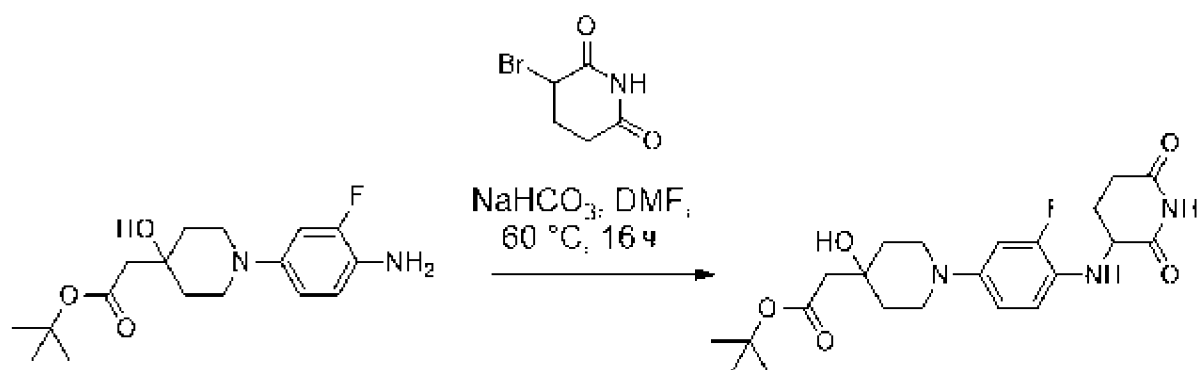
Круглодонную колбу загружали трет-бутилацетатом (4,39 г, 37,78 ммоль, 5,09 мл) в тетрагидрофуране (150 мл) и раствор охлаждали до -78°C . Диизопропиламид лития (2М раствор в тетрагидрофуране, 75,56 ммоль, 38 мл) добавляли капельно в течение 15 минут. Раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C . 1-(3-фтор-4-нитрофенил) пиперидин-4-он (9,00 г, 37,78 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли в реакционную смесь при -78°C и перемешивали при той же температуре реакции в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до -40°C . Реакционную смесь гасили добавлением раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (600 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, при элюции 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением трет-бутил-2-[1-(3-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (11,91 г, 29,56 ммоль, 77,28% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 355,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия 3: трет-бутил-2-[1-(4-амино-3-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат.



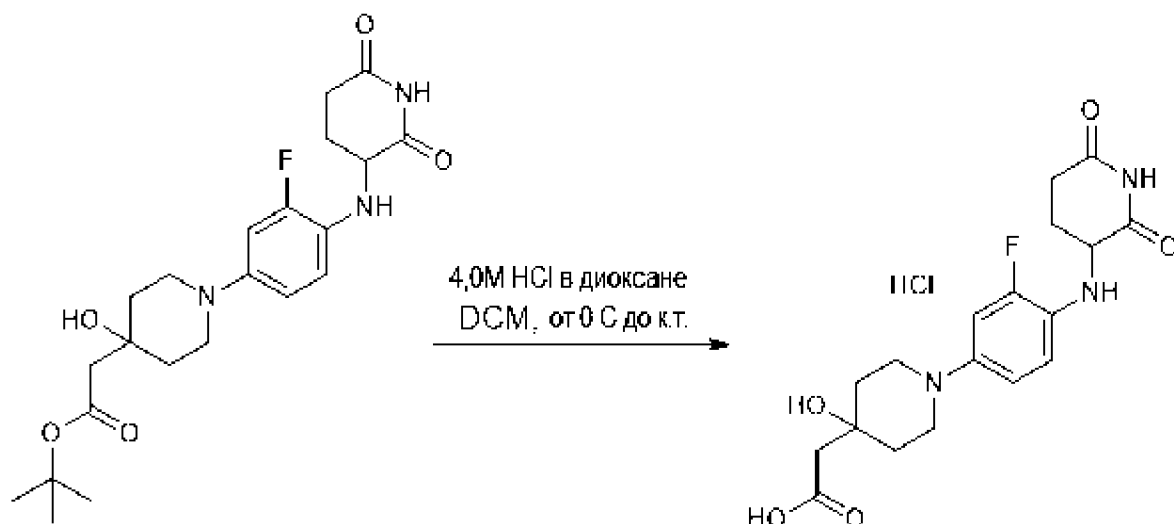
Круглодонную колбу загружали трет-бутил-2-[1-(3-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетатом (11,91 г, 33,62 ммоль) в воде (4 мл), этаноле (20 мл), добавляли Порошок Fe (9,39 г, 168,11 ммоль, 1,19 мл), хлорид аммония (5,40 г, 100,87 ммоль, 3,53 мл) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат промывали водой (80 мл), раствором бикарбоната натрия (60 мл) и насыщенным соевым раствором (60 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле при элюции 70 % этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-2-[1-(4-амино-3-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (8,5 г, 24,63 ммоль, 73,26% выход) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадия 4: трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



В герметично закупоренной пробирке к раствору трет-бутил-2-[1-(4-амино-3-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (4,50 г, 13,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли бикарбонат натрия (4,08 г, 48,55 ммоль, 1,89 мл) и 3-бромпиперидин-2,6-дион (6,66 г, 34,68 ммоль). Реакционную пробирку герметично закупоривали и нагревали в термостате при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили добавлением ледяной воды, экстрагировали этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (50 мл). Органические слои собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле при элюции 0 - 70% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (5 г, 10,22 ммоль, 73,66% выход) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 436,3 [M+H]⁺

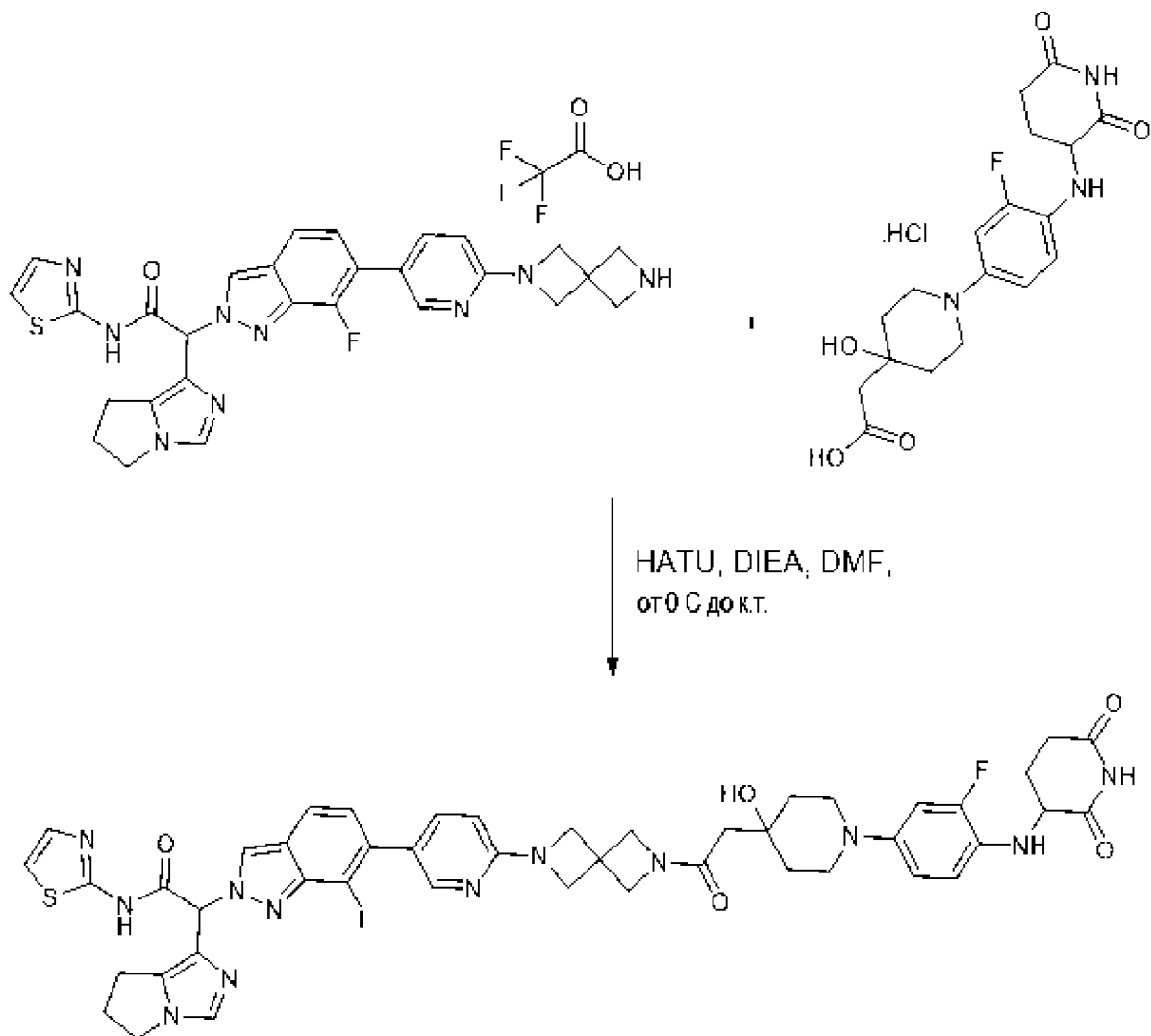
Стадия 5: 2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил) уксусной кислоты; гидрохлорид



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (300 мг, 688,88 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 1,38 мл, 201,15 мг, 5,51 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного

давления с получением твердого остатка. Твердый остаток перемешивали в диэтиловом эфире в течение 10 минут, декантировали и сушили с получением 2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)уксусной кислоты; гидрохлорида (250,0 мг, 581,95 мкмоль, 84,48% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 380,1 $[M+H]^+$

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

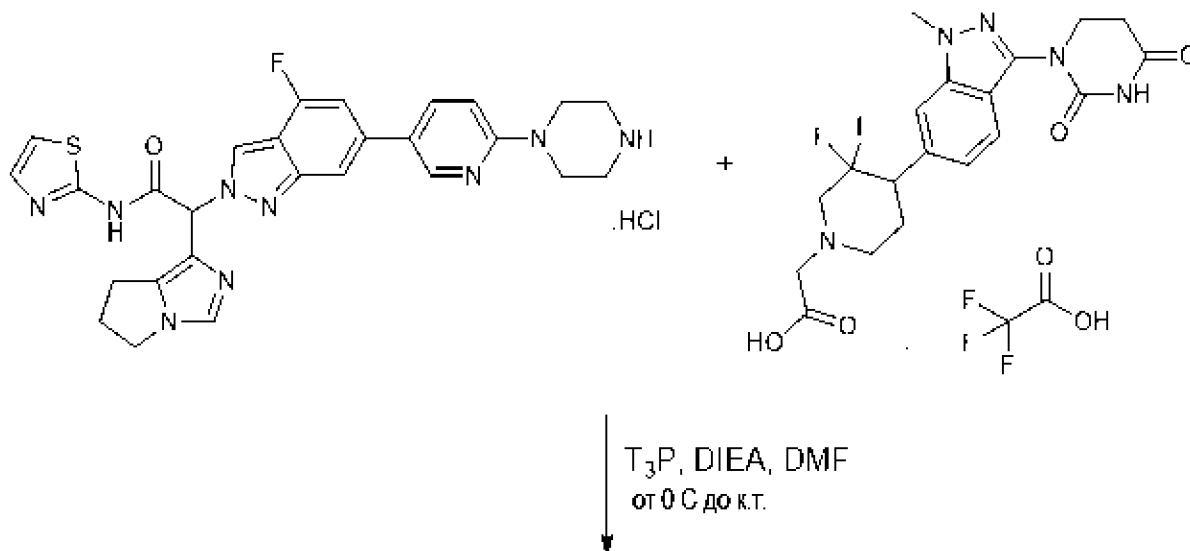


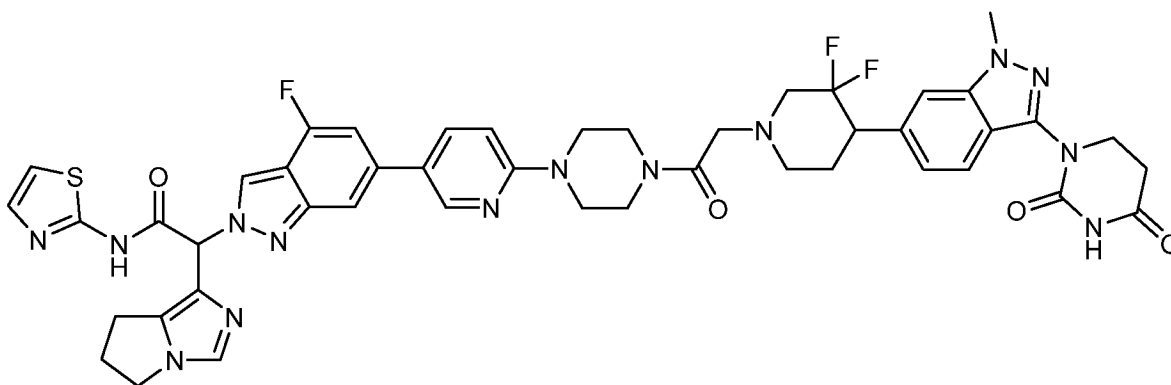
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (43,47 мг, 104,53 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (108,08 мг, 836,26 мкмоль, 145,66 мкл). 1-[Бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (59,62 мг, 156,80 мкмоль) добавляли при той же температуре. 2-[6-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, трифторацетат

(Пример 9, стадия 4, 0,07 г, 104,53 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (50 г) для очистки, при элюции 0% - 60% ацетонитрилом в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу. Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения 71 (45 мг, 48,19 мкмоль, 46,10% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 917,3 $[M+H]^+$; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,80 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,33□8,32 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 9,20$ Гц, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J = 1,60$, Гц, 1H), 6,74-6,73 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 2,00$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 5,04 (d, $J = 6,00$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 4,09 (s, 2H), 4,04□4,02 (m, 2H), 3,18□3,15 (m, 2H), 2,95□2,93 (m, 2H), 2,84□2,76 (m, 2H), 2,52□2,51 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,09□2,08 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H), 1,75□1,73 (m, 2H), 1,64□1,61 (m, 2H) (поглощение водой).

Пример 72.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 72



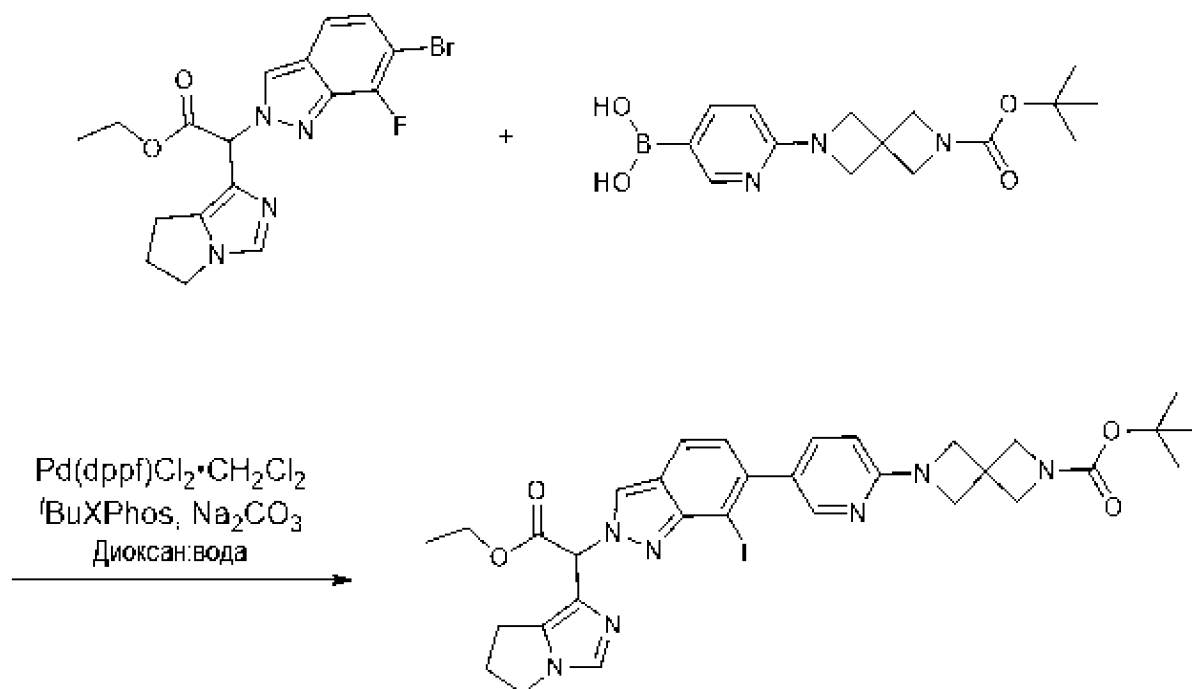


К перемешиваемому раствору 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (71,07 мг, 132,74 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (124,77 мг, 965,39 мкмоль, 168,15 мкл). Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (57,59 мг, 181,01 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 15 минут. 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)индазол-2-ил]-*N*-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (*Пример 4, стадия 9*, 0,07 г, 120,67 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенную смесь очищали с помощью С18 колонки (50 г) для очистки (0% - 60% ацетонитрил в воде (с 0,1% ацетата аммония) в течение 45 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения **72** (49 мг, 50,45 мкмоль, 41,81% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 947,3 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,85 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,80 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 9,00, 2,80 Гц, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,40 Гц, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,40 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,20 (d, *J* = 12,40 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 6,71 (bs, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,80 Гц, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,47□3,44 (m, 2H), 3,29□3,26 (m, 2H), 3,05□3,02 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 6,80 Гц, 3H), 2,56-2,56 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,43 (m, 1H) (Протонный сигнал не регистрировался из-за поглощения водой).

Пример 73

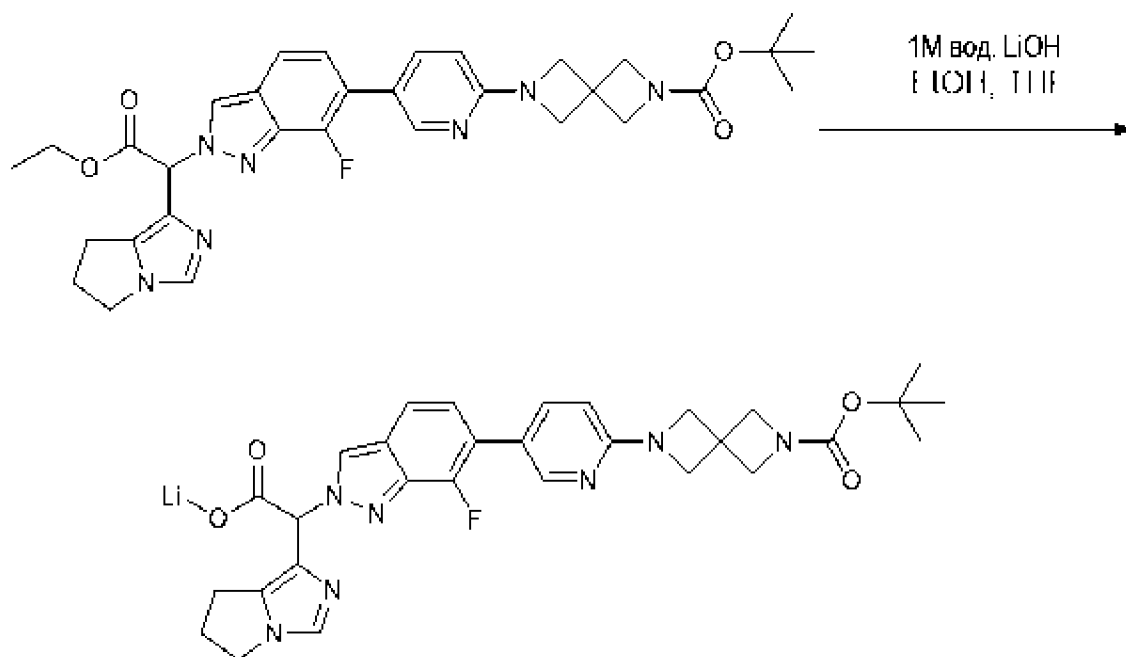
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[6-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-*N*-тиазол-2-илацетамид, Соединение **73**

Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



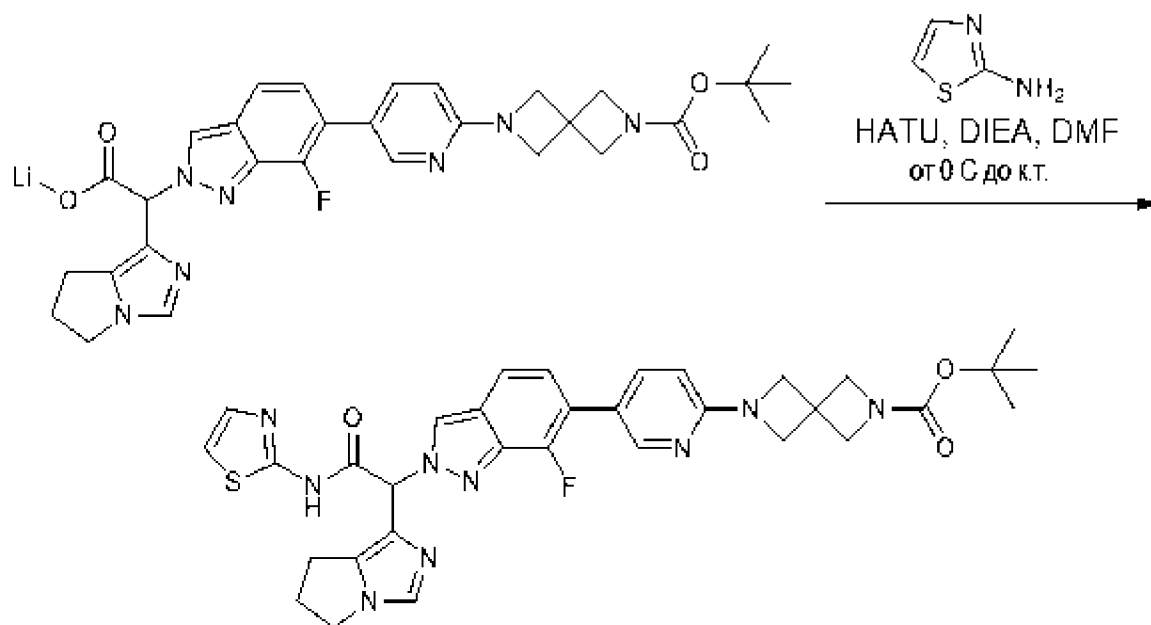
В герметично закупоренной пробирке емкостью 50 мл к этил-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетату (Пример 2, стадия 4, 1,1 г, 2,70 ммоль) и [6-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]бороновой кислоте (1,03 г, 3,24 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли карбонат натрия (715,73 мг, 6,75 ммоль, 282,90 мкл) в воде (10 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (220,57 мг, 270,11 мкмоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (114,70 мг, 270,11 мкмоль) добавляли в атмосфере азота и смесь дополнительно дегазировали азотом в течение 5 минут. Пробирку герметично закупоривали и перемешивали при 80 °С в термостате в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали 10% метанолом в дихлорметане. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]-гептан-2-карбоксилата (650 мг, 985,26 мкмоль, 36,48% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 602,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(6-(6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат лития.



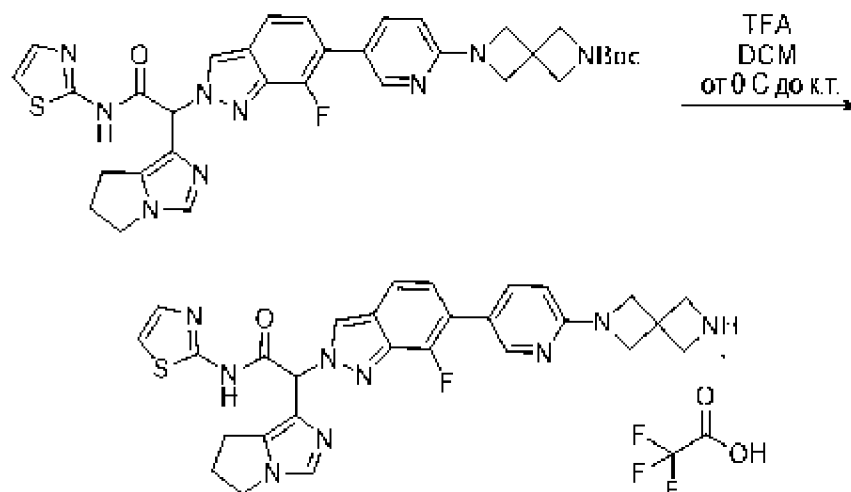
К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,65 г, 1,08 ммоль) в этаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл) добавляли LiOH (1M) (49,86 мг, 1,19 ммоль) при температуре окружающей среды и дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества, которое дополнительно растирали с диэтиловым эфиром, декантировали и сушили с получением 2-(6-(6-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2H-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата лития (600 мг, 852,04 мкмоль, 78,87%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 574,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-6-(5-(2-(1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-2H-индазол-6-ил)пиридин-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



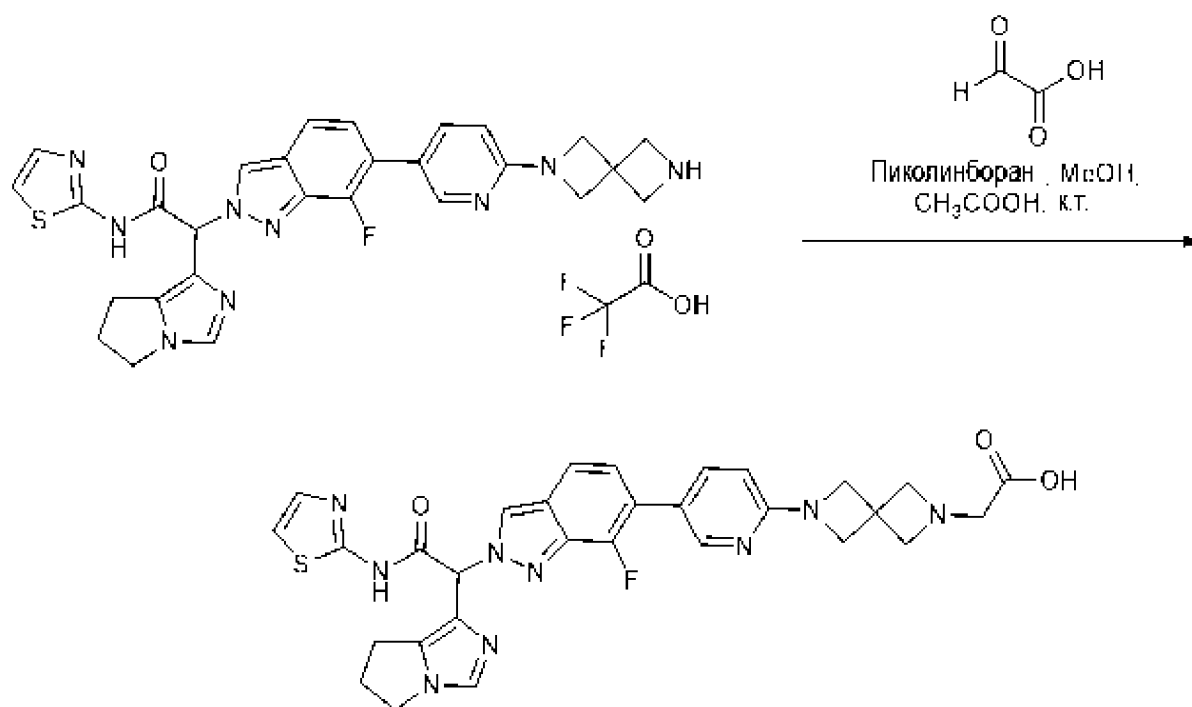
К перемешиваемому раствору [2-[6-[6-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (0,35 г, 603,92 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (390,25 мг, 3,02 ммоль, 525,95 мкл) при 0°С. 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (364,12 мг, 957,64 мкмоль) добавляли при той же температуре. Через 10 минут тиазол-2-амин (60,48 мг, 603,92 мкмоль) добавляли и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли ледяную воду и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Этот неочищенный твердый остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (3-8% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (230 мг, 310,76 мкмоль, 51,46% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 656,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез 2-(6-(6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, трифторацетата



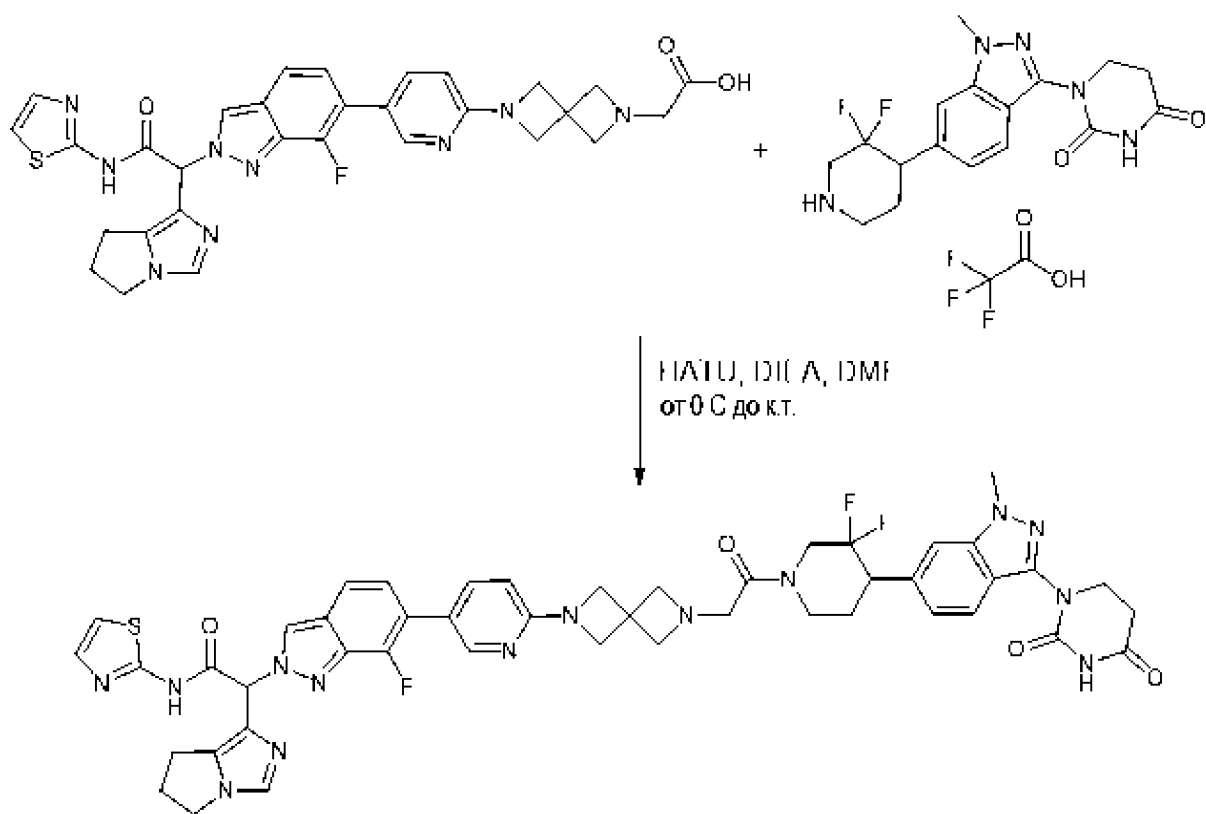
К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,20 г, 305,00 мкмоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (278,21 мг, 2,44 ммоль, 187,98 мкл), растворенную в 2 мл дихлорметана, при 0°С капельно. Температуру реакционной смеси довели до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали при -40 °С с диэтиловым эфиром и декантировали с получением 2-(6-(6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, трифторацетата (190 мг, 258,19 мкмоль, 84,65% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 554,2 [M-H]⁺.

Стадия 5: Синтез 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты



К 2-[6-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетату (0,1 г, 149,33 мкмоль) и глиоксиловой кислоте (16,58 мг, 224,00 мкмоль, 12,38 мкл) в метаноле (4 мл) добавляли каталитическое количество уксусной кислоты и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Пиколинборан (23,28 мг, 224,00 мкмоль) добавляли и продолжали дополнительное перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью C18 обращенно-фазовой колонки при элюции (0% - 60% ацетонитрил в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (50 мг, 74,72 мкмоль, 50,03% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 614,2 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[6-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида.

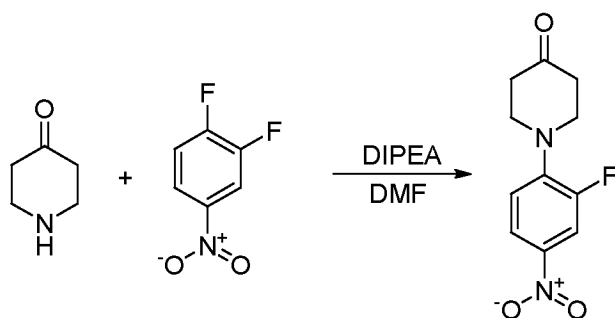


К перемешиваемому раствору 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (0,04 г, 65,18 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) при 0°C добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (42,12 мг, 325,91 мкмоль, 56,77 мкл). Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (31,11 мг, 29,1 мкл, 97,77 мкмоль) добавляли при той же температуре. 1-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона, трифторацетат (34,23 мг, 71,70 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при поддержании 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенное вещество смесь непосредственно вводили в C18 колонку (50 г) для очистки в ходе элюции (0% - 60% ацетонитрил в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения **73** (24 мг, 23,65 мкмоль, 36,28% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 960,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,81 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,80 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,52 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,54 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 4,79-4,49 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 10H), 3,93 (t, J = 6,40 Гц, 2H), 3,65-3,51 (m, 5H), 2,96-2,79 (m, 1H), 2,77 (t, J = 6,40 Гц, 2H), 2,09-1,81 (m, 1H), 1,24 (s, 2H), 1,19-1,06 (m, 1H) (Протонные сигналы не регистрировались из-за поглощения водой).

Пример 74.

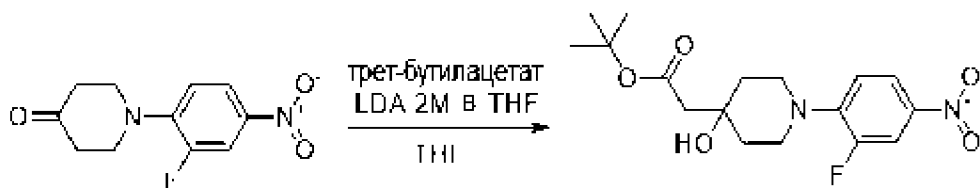
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 74

Стадия 1: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-он



К раствору пиперидин-4-она (15,0 г, 151,31 ммоль), 1,2-дифтор-4-нитробензола (24,07 г, 151,31 ммоль, 16,72 мл) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (78,22 г, 605,26 ммоль, 105,42 мл) и нагревали при 110 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали холодной водой (150 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-она (21 г, 77,93 ммоль, 51,50% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС, *m/z*: 238,9 [M+H]⁺

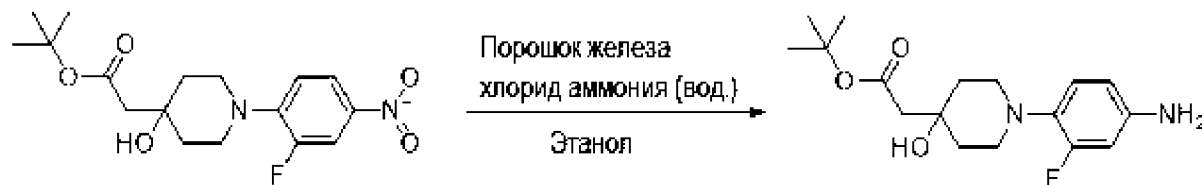
Стадия 2: Синтез трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата



Диизопропиламид лития (2 М, 12,59 мл) добавляли капельно к перемешиваемому раствору трет-бутилацетата (1,76 г, 15,11 ммоль, 2,03 мл) в тетрагидрофуране (25 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 45 минут. 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-он (3 г, 12,59 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли к ней при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и

концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) (элюент : 30% - 40% Этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,7 г, 7,01 ммоль, 55,66% выход) в виде светло-желтого липкого твердого вещества. ЖХМС: 355,1 (M+H)⁺

Стадия 3: трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,5 г, 4,23 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (2 мл) добавляли порошкообразное железо (1,18 г, 21,16 ммоль, 150,37 мкл) и хлорид аммония (679,26 мг, 12,70 ммоль, 443,96 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтровальный осадок промывали этилацетатом (60 мл). Фильтрат промывали водой (20 мл), водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества, которое очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле при элюции 70 % этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,2 г, 3,44 ммоль, 81,28% выход) в виде коричневого липкого твердого вещества. ЖХМС m/z: 325,1 [M+H], ¹НЯМР (DMSO-d₆) 8,02-7,89 (m, 2H), 7,23-7,05 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,88-1,64 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

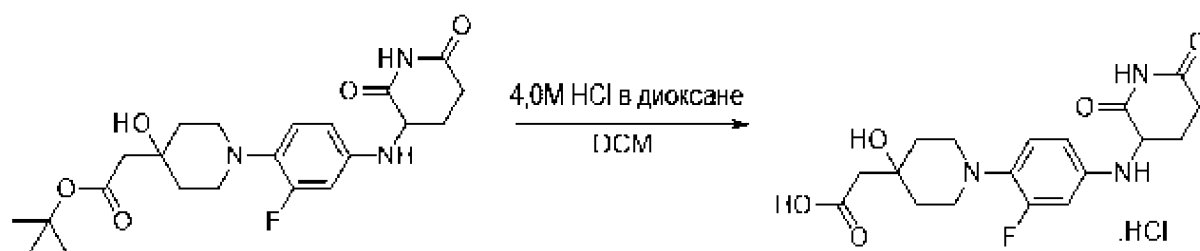
Стадия 4: трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1 г, 3,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (517,94 мг, 6,17 ммоль, 239,79 мкл) в атмосфере азота в герметично

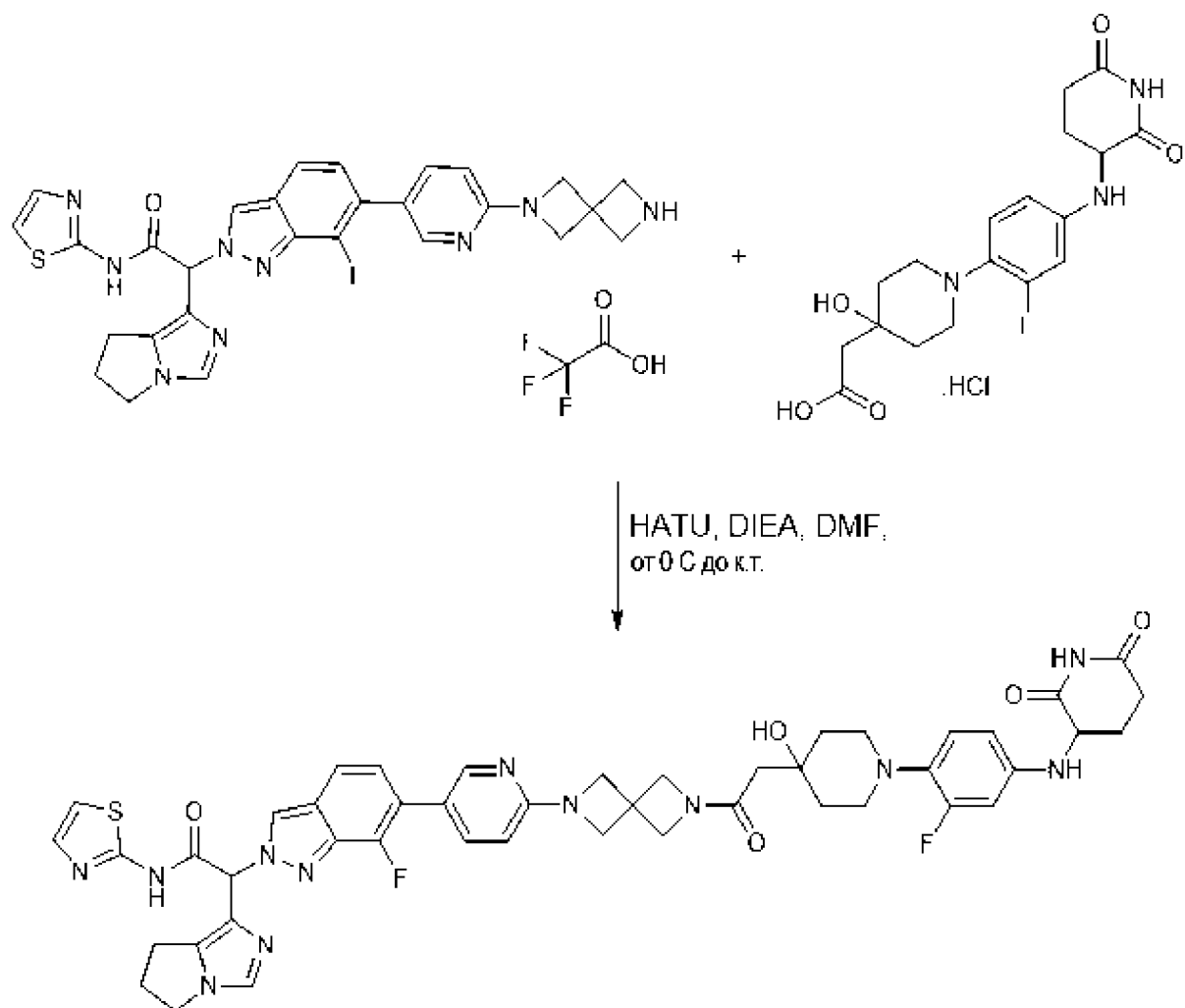
закупоренной пробирке емкостью 25 мл. Сосуд герметично закупоривали и нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали 2 раза этилацетатом и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления при 35°C. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем (100-200 меш), элюируя соединение 65-70% этилацетатом в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением желаемого Соединения трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (760 мг, 1,67 ммоль, 54,11% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 436,0 [M+H], ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 10,79 (s, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 6,52 (dd, $J = 13,6$ Гц, 3,6 Гц, 1H), 6,41 (dd, $J = 3,7$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,89 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,78-2,51 (m, 3H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 5: гидрохлорид 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,0 г, 2,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (900 мг, 2,16 ммоль, 93,89% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 380,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



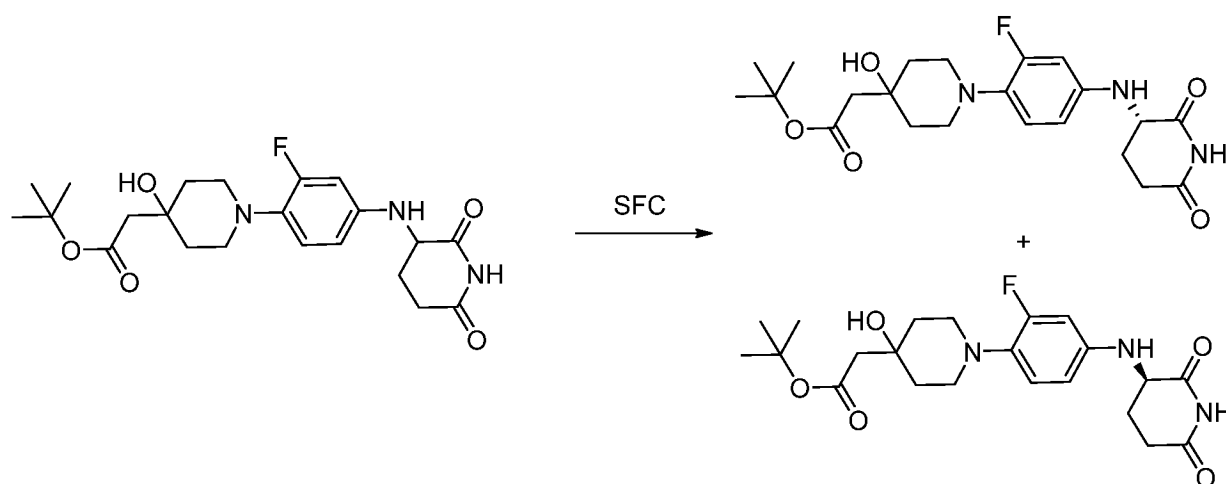
К смеси 2-[6-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (100 мг, 149,33 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (56,65 мг, 136,24 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (57,90 мг, 447,99 мкмоль, 78,03 мкл) при 0°C. 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (85,17 мг, 224,00 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь непосредственно вводили в С18 колонку (50 г) для очистки в ходе элюции (0% - 55% ацетонитрил в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения 74 (37,01 мг, 37,12 мкмоль, 24,86% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 915,3 [M-H]⁺. 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,81 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,80 Гц, 2H), 7,80 (d, *J* = 4,80 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,60 Гц, 1H), 6,52□6,41 (m, 3H), 5,78 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,29□4,20 (m,

1H), 4,09 (bs, 4H), 4,02 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,00 (bs, 2H), 2,90–2,56 (m, 12H), 2,33 (s, 2H), 2,12–2,01 (m, 1H), 1,90–1,71 (m, 3H), 1,69–1,56 (m, 1H) (Поглощение водой).

Пример 75.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 75

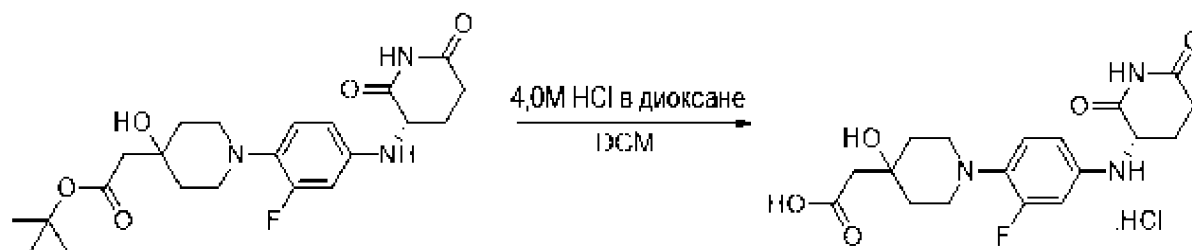
Стадия 1: трет-бутил-2-[1-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



Рацемическую смесь трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2 г, 4,59 ммоль) разделяли методом хиральной СФХ. 2,0 г трет-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата растворяли в 22,0 мл ацетонитрила. Условия разделения методом СФХ: Колонка: LUX A1 [250x10 мм, размер частиц 5 микрон]; Подвижная фаза: CO₂: Изопропанол (45:55); Скорость потока: 12 г/мин; Время цикла: 11,0 минут; Противодействие: 100 бар UV collection, длина волны: 254 нм; Объем: 0,4 мл в пробе. Элюированный первым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[1-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (850 мг, 1,84 ммоль, 40,04% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 436,0 [M+H], ЖХМС (ИЭР+) m/z : 436,2 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,77 (s, 1H), 6,83 (t, $J = 12,00$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J = 20,00$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J = 12,00$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,29–4,12 (m, 1H), 2,91–2,79 (m, 5H), 2,74–2,70 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,16–2,02 (m, 1H), 1,89–1,69 (m, 3H), 1,65 (d, $J = 16,80$ Гц, 2H), 1,42 (s, 9H), 99,18 % э.и. по данным хиральной СФХ (вр. удерж. = 2,33 минут), Удельное оптическое вращение: $-46,2^\circ$ [α]_D²⁰

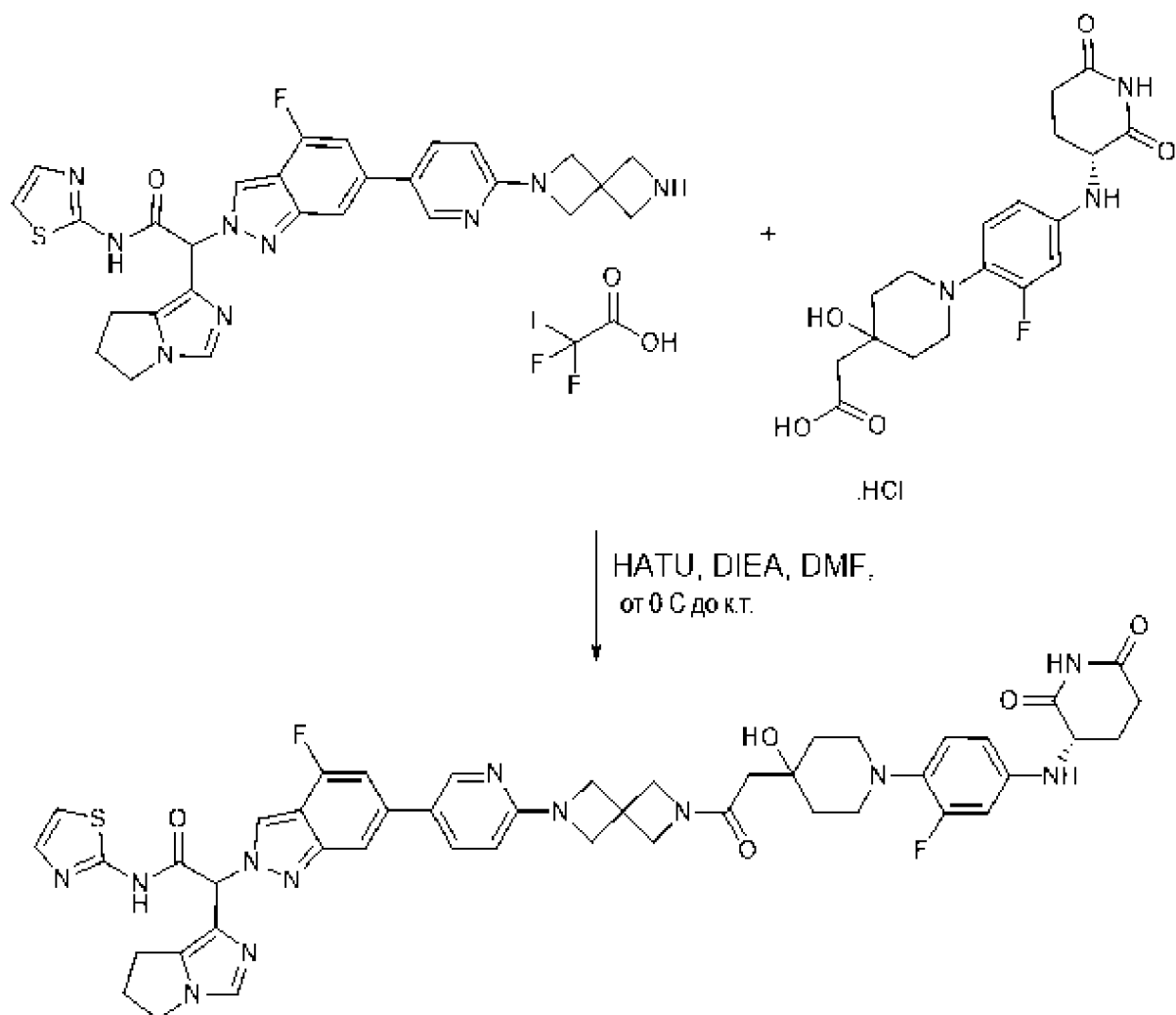
Элюированный вторым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[1-[4-[[**(3R)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (530 мг, 1,17 ммоль, 25,52% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 436,0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,78 (s, 1H), 6,84 (t, $J = 13,20$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J = 20,00$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J = 12,40$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 10,40$ Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 5H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,64 (d, $J = 18,00$ Гц, 2H), 1,48 (s, 9H), 99,13 % э.и. по данным хиральной СФХ (вр. удерж. = 4,92 минут), Удельное оптическое вращение: $+46,8^\circ [\alpha]^{20}_D$

Стадия 2: гидрохлорид 2-[1-[4-[[(3S)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты**



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-[[**(3S)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (600 мг, 1,38 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при $0^\circ C$ добавляли хлороводород (4М раствор в 1,4-диоксане, 1,72 мл, 6,89 ммоль) капельно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие вещества удаляли путем ротационного выпаривания в условиях пониженного давления. Остаток растирали дважды с диэтиловым эфиром (2 x 10 мл). Твердый остаток сушили в вакууме с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[**(3S)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (610 мг, 1,09 ммоль, 78,96% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 380,0 $[M+H]^+$, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,03 (bs, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 15,20$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J = 11,40, 6,80$ Гц, 1H), 4,43 (dd, $J = 11,60, 4,40$ Гц, 1H), 3,88-3,65 (m, 5H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,33 (bs, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 2H).

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[(3S)**-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид**



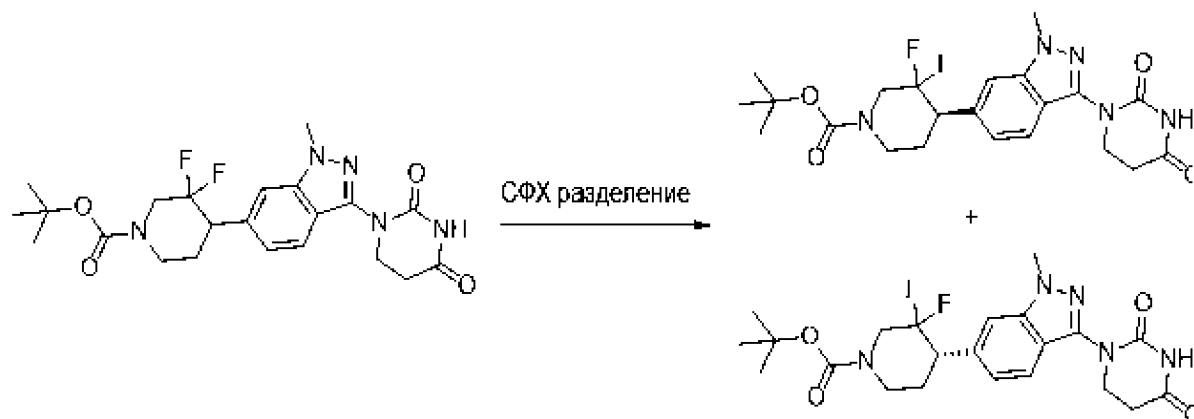
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (29,34 мг, 70,56 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (69,48 мг, 537,59 мкмоль, 93,64 мкл) при 0°C. 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (38,33 мг, 100,80 мкмоль) добавляли при той же температуре. 2-[6-[6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (45 мг, 67,20 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (120 г) для очистки (0% - 60% ацетонитрил в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 45 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения 75 (38 мг, 40,98 мкмоль, 60,99% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 917,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,83 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,80, 2,40 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 11,20 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, J = 12,00 Гц, 1H), 6,85 (t,

$J = 9,60$ Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 9,20$ Гц, 2H), 6,45 (d, $J =$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,29□4,21 (m, 1H), 4,14 (s, 4H), 4,12 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,85 (m, 7H), 2,51 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (br d, $J = 12,8$ Гц, 2H).

Пример 76.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 76

Стадия 1: 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион и 1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион путем разделения методом хиральной СФХ

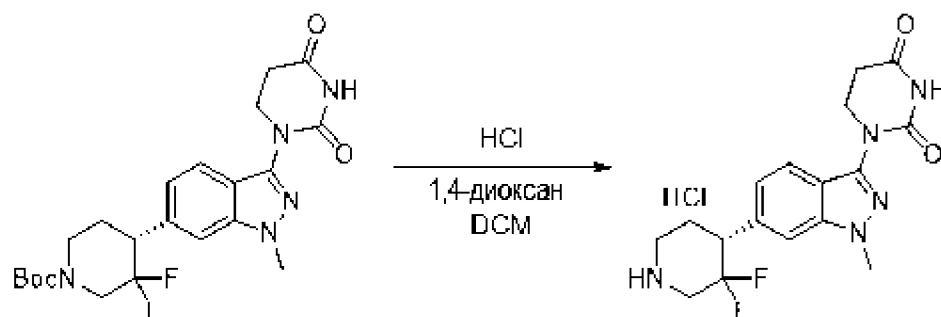


Рацемический трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (5,06 г, 1 г/50 мл этанол:дихлорметан (50%:50%)) разделяли путем разделения методом СФХ при следующих условиях: Колонка: ChiralCel OD-H 21 x 250 мм; Подвижная фаза: 20% 2-Пропанол в CO₂; Скорость потока: 70 мл/мин; Детекция: 220 нм; Образец: 1 мл/Проба.

Элюированный первым набор фракций собирали и выпаривали с получением 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (2,21 г, 43% выход, 100% э.и.) с использованием следующих аналитических условий. Время удерживания при СФХ: 3,18 минут (25% изопропанол в сверхкритическом CO₂, OD-H 4,6 x 100 мм, 40°C 4 мл/мин, 100 фунтов на кв. дюйм, 5 мкл (Этанол) проба), ЖХМС: 464 (M+H)

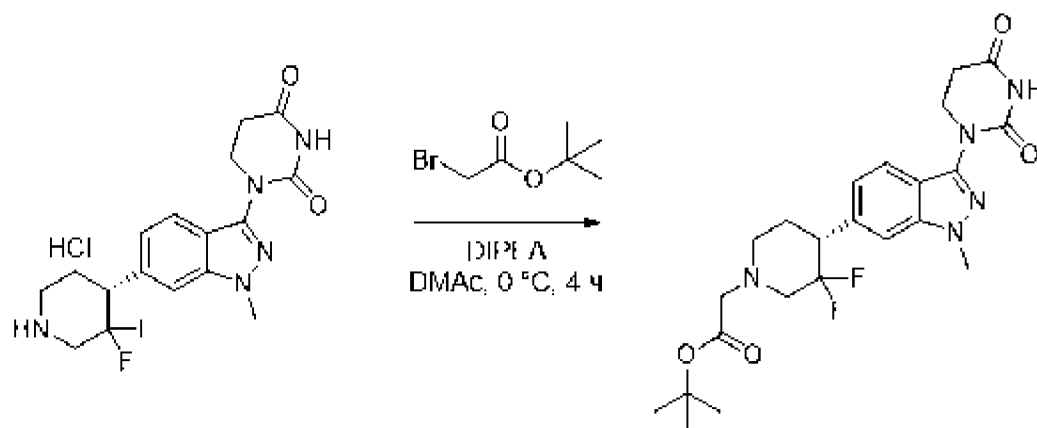
Элюированный вторым набор фракций собирали и выпаривали с получением 1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (2,21 г, 43% выход, 100% э.и.) с использованием следующих аналитических условий. Время удерживания при СФХ: 4,07 минут (25% изопропанол в сверхкритическом CO₂, OD-H 4,6 x 100 мм, 40°C 4 мл/мин, 100 фунтов на кв. дюйм, 5 мкл (Этанол) проба), ЖХМС: 464 (M+H)

Стадия 2: 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион



трет-бутил-(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (325 мг, 701,22 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан:метанол (1:1, 3 мл) и раствор хлороводорода (4,0М в 1,4-диоксане, 3,51 мл, 14 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Твердый остаток помещали в глубокий вакуум с получением 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (280 мг, 665,30 мкмоль, 94,88% выход). ЖХМС (ИЭР+): 364,1 (M+H)

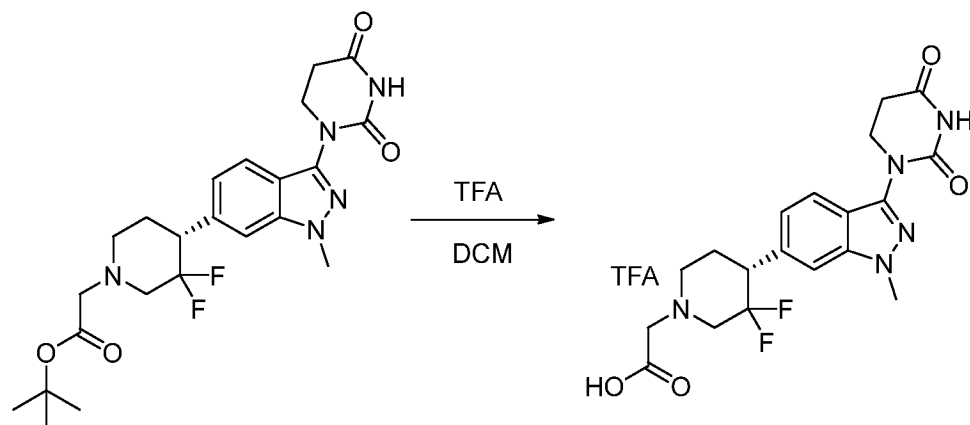
Стадия 3: трет-бутил-2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат



1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (285 мг, 784,34 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (304,11 мг, 2,35

ммоль, 409,85 мкл) смешивали в DMAc (0,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. трет-бутил-2-бромацетат (168,29 мг, 862,78 мкмоль, 126,53 мкл) добавляли в реакционную смесь и смесь нагревали до 23°C при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (водный, насыщенный). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата (330 мг, 656,54 мкмоль, 83,71% выход). ЖХМС (ИЭР+): 478,2 (M+H) / 422,2 (M-tBu+H)

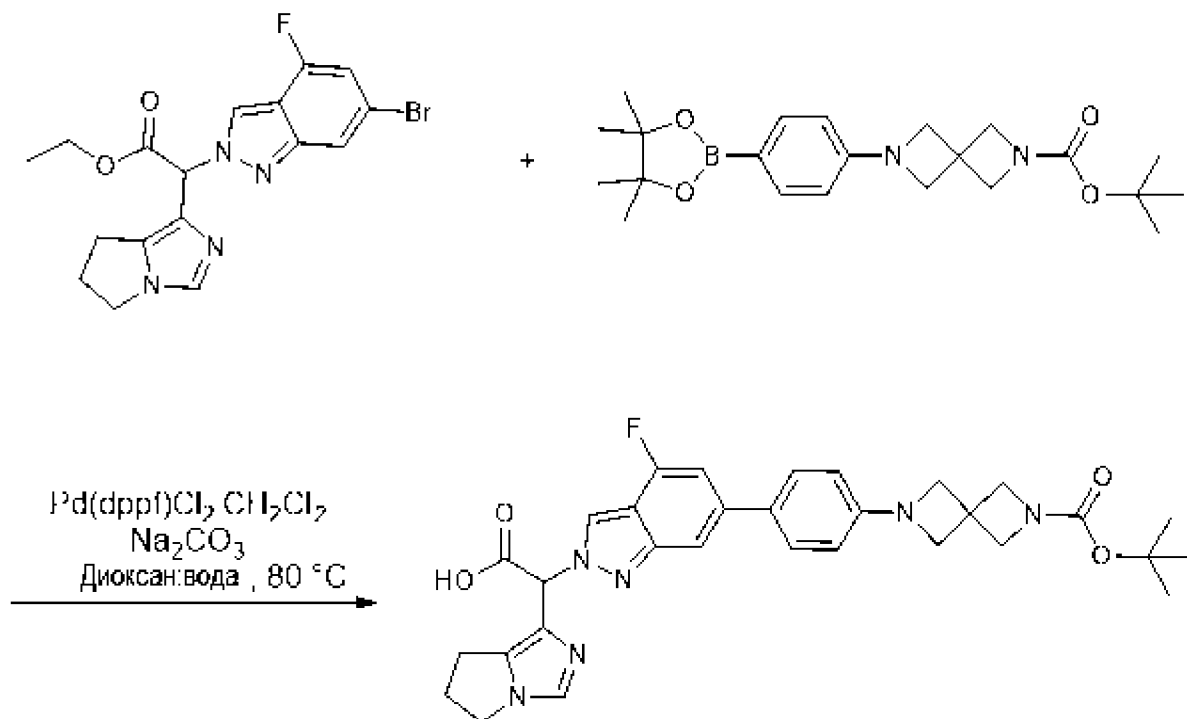
Стадия 4: 2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат



трет-бутил-2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат (330 мг, 691,09 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (1,42 г, 12,44 ммоль, 958,39 мкл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к метил-трет-бутиловому эфиру (20 мл) при перемешивании при 0-5 °C. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 2400 об/мин в течение 5 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Метил-трет-бутиловый эфир (20 мл) добавляли к твердому веществу и полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 2400 об/мин в течение 5 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Летучие вещества выпаривали в вакууме и соединение помещали в глубокий вакуум в течение 1 ч с получением 2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-

пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (150 мг, 274,55 мкмоль, 39,73% выход).
ЖХМС (ИЭР+): 422,2 (M+H)

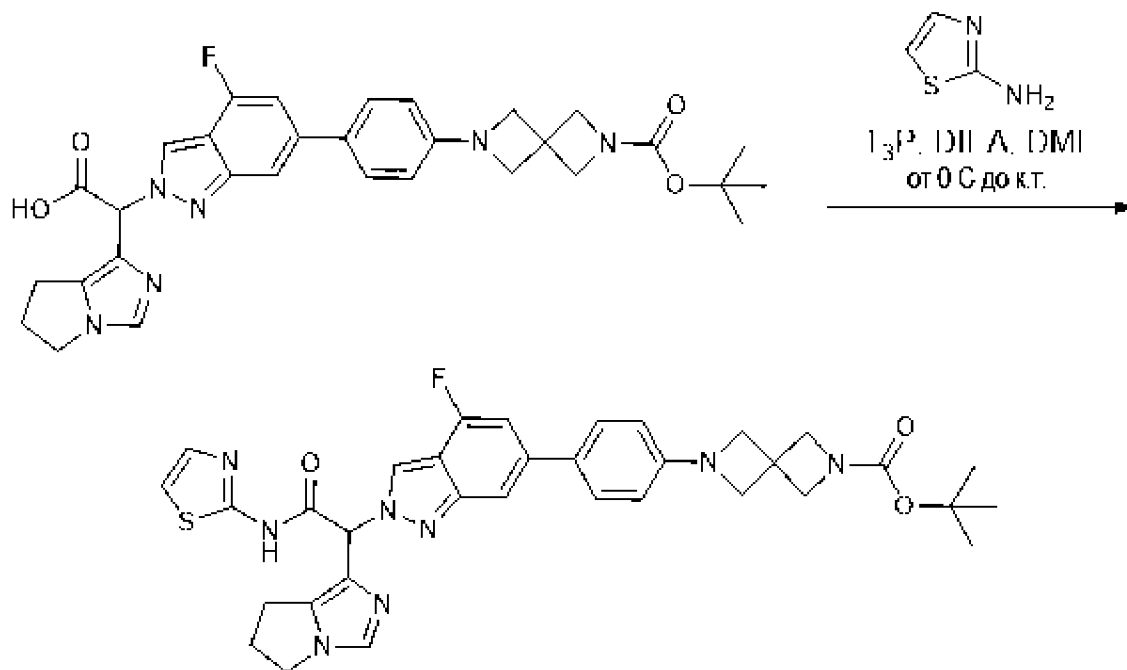
Стадия 5: 2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



К раствору этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (Пример 4, стадия 5, 1,5 г, 3,68 ммоль) и трет-бутил-6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,92 г, 4,79 ммоль) в 1,4-диоксане (21 мл) добавляли карбонат натрия (1,17 г, 11,05 ммоль, 462,92 мкл) в воде (9 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли и дополнительно дегазировали газообразным азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали в термостате при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водой (50 мл) и промывали этилацетатом (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 5-6 5% водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали трижды дихлорметаном (3x50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (2,0 г, 2,51 ммоль, 68,07%

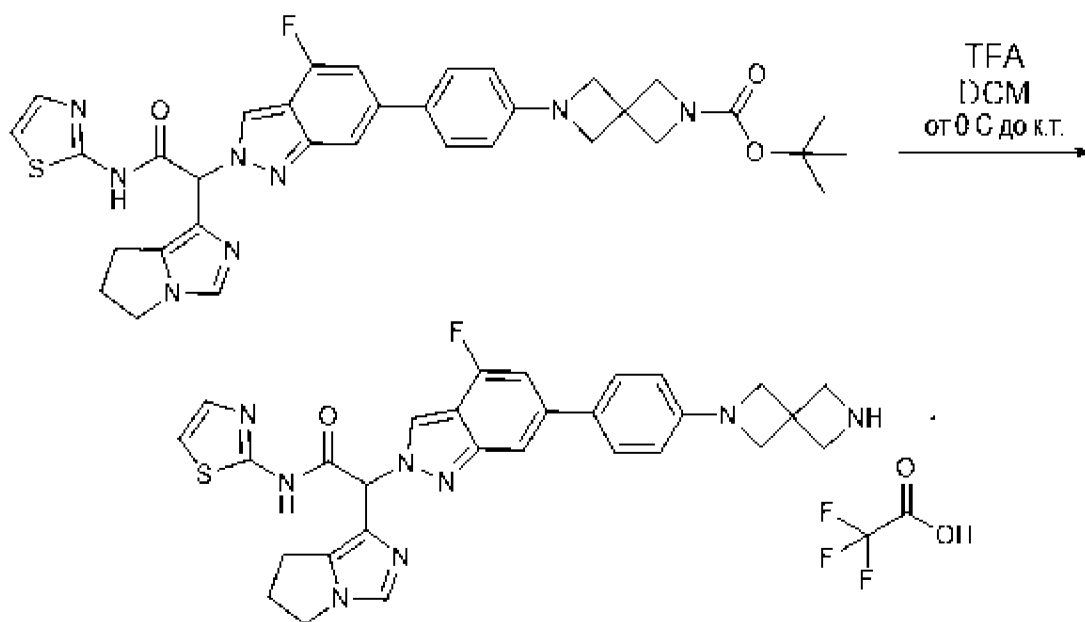
выход) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 573,2 (M+H)⁺ и m/z : 529,2 (M-CO₂+H)⁺.

Стадия 6: трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



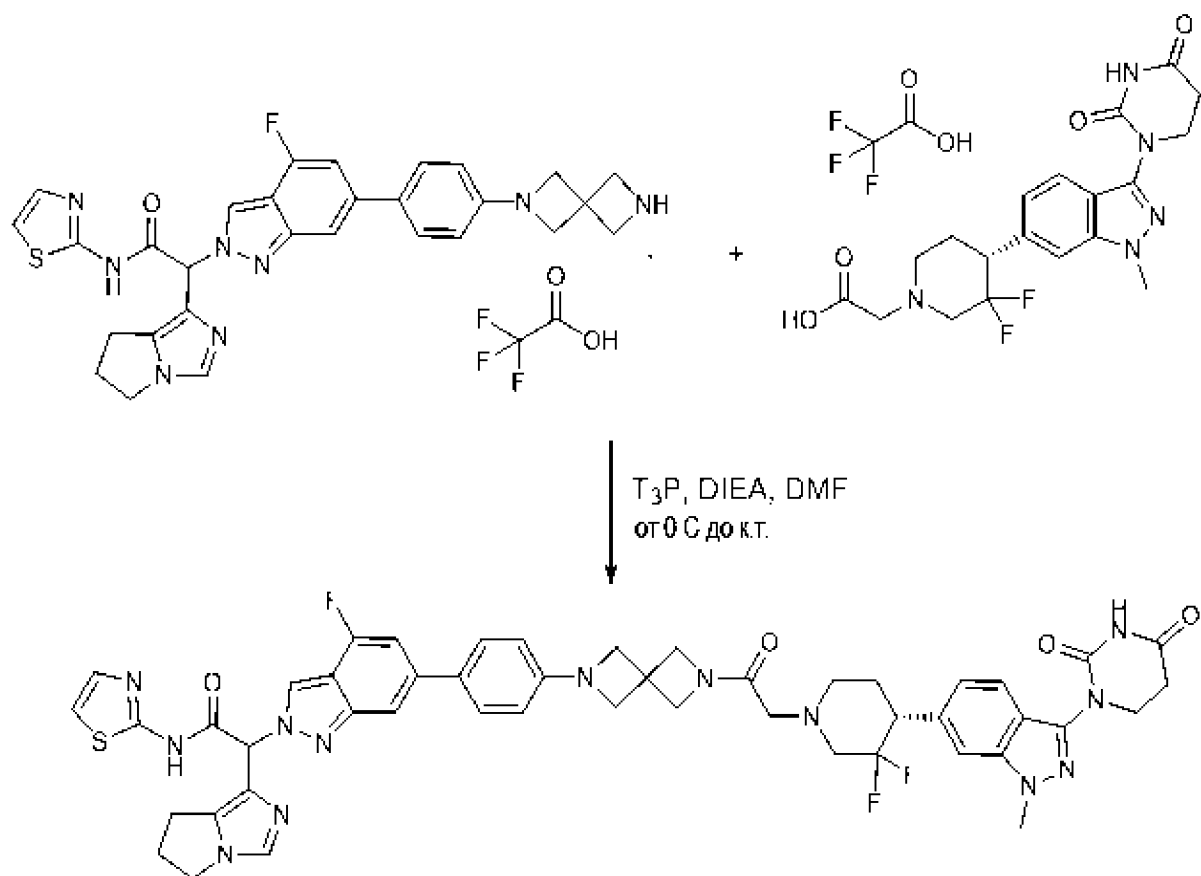
К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (2,0 г, 2,51 ммоль) и тиазол-2-амина (326,39 мг, 3,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,94 г, 15,04 ммоль, 2,62 мл) при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 % в этилацетате) (39,89 мг, 6,27 ммоль, 37,28 мкл) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (150 мл) и твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% Метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (720 мг, 981,22 мкмоль, 39,14% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 655,2 (M+H)⁺.

Стадия 7: 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (700 мг, 1,07 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10,36 г, 90,86 ммоль, 7 мл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество получали растирали с диэтиловым эфиром (2 x 25 мл), декантировали и сушили в условиях пониженного давления с получением 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (820 мг, 931,56 мкмоль, 87,13% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 555,2 [M+H]⁺.

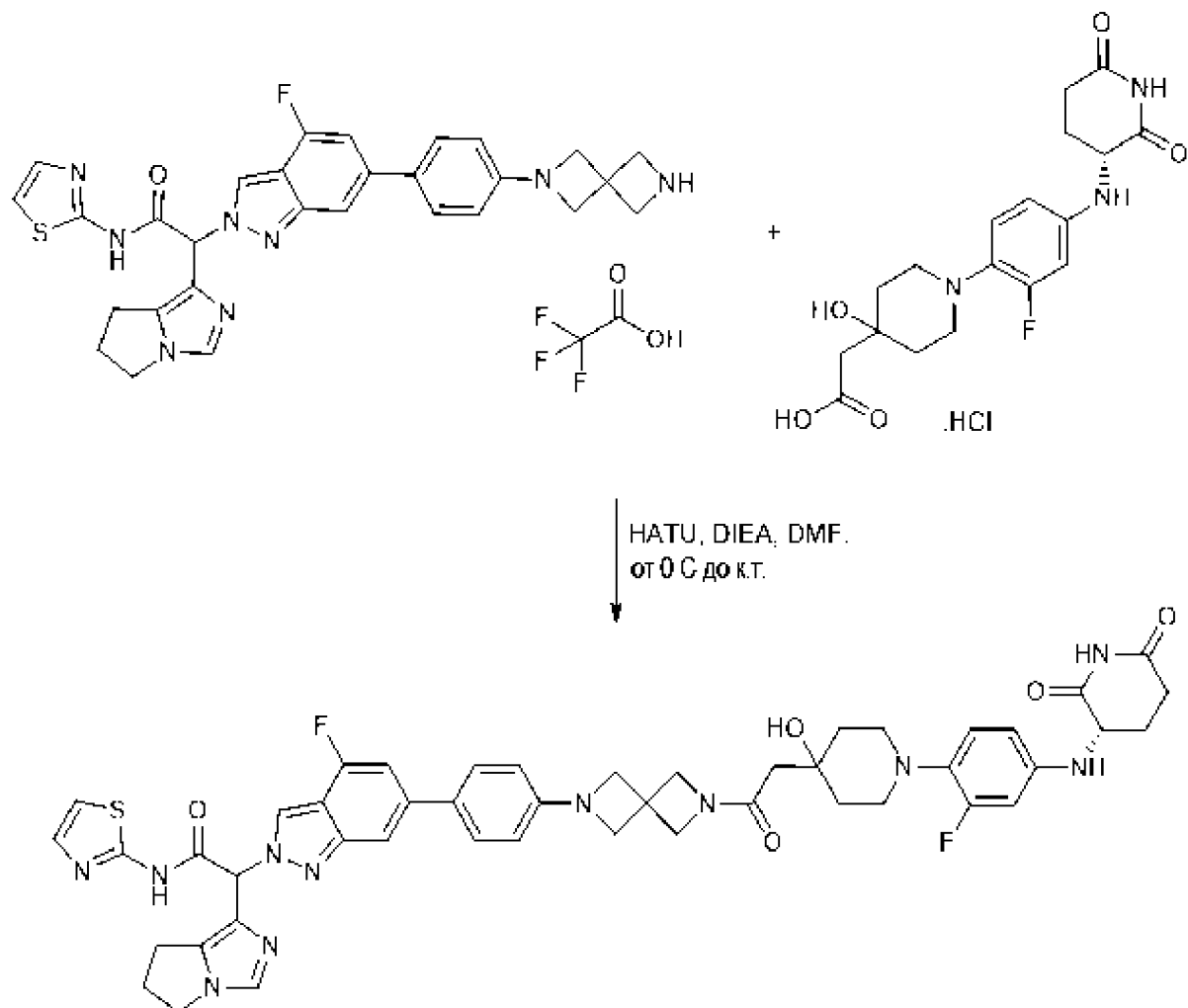
Стадия 8: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (150 мг, 224,33 мкмоль) и 2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (132,12 мг, 246,76 мкмоль) смешивали в N,N-диметилформамиде (2 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-Диизопропилэтиламин (173,96 мг, 1,35 ммоль, 234,44 мкл) добавляли в реакционную смесь при той же температуре. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (178,44 мг, 560,82 мкмоль) добавляли при той же температуре и перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрила в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения 76 (78 мг, 79,69 мкмоль, 35,52% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 958,8 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,82 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62□7,57 (m, 5H), 7,52 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 3,20$ Гц, 1H), 7,14□7,09 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,04□4,00 (m, 10H), 3,94□3,91 (m, 2H), 3,28□3,17 (m, 4H), 3,01□2,99 (m, 1H), 2,86-2,64 (m, 6H), 2,34□2,26 (m, 1H), 1,86□1,83 (m, 1H).

Пример 77.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 77



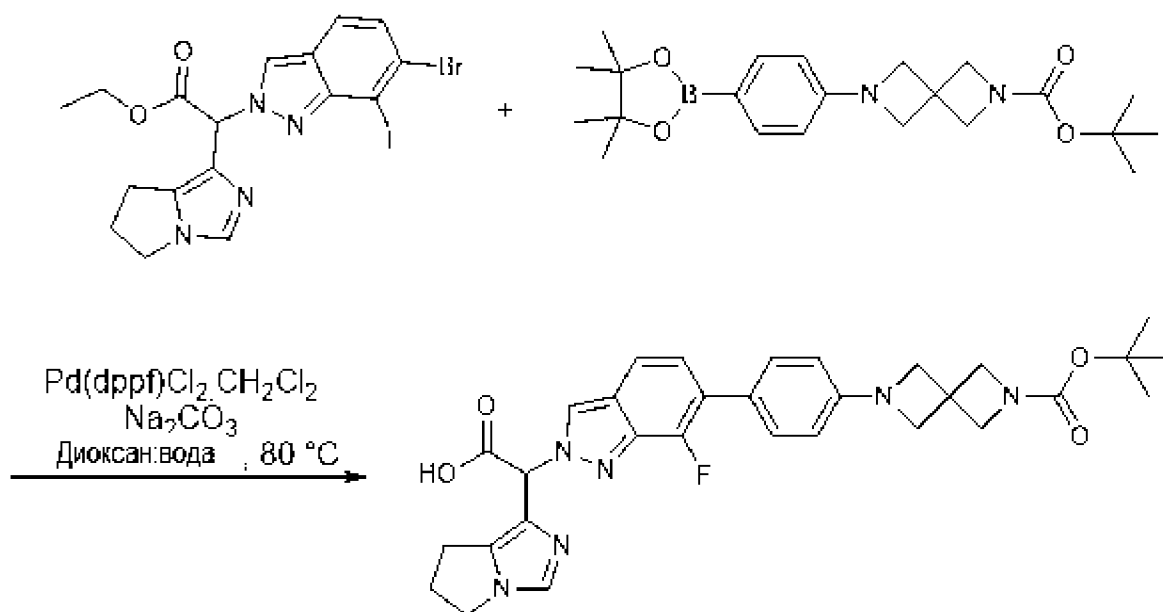
2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (Пример 16, стадия 7, 300 мг, 448,66 мкмоль) и гидрохлорид 2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (223,88 мг, 538,39 мкмоль) смешивали в N,N-диметилформамиде (2,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и N,N-диизопропилэтиламин (347,91 мг, 2,69 ммоль, 468,89 мкл) добавляли. HATU (221,77 мг, 583,25 мкмоль) добавляли и перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизовали с получением Соединения 77 (102 мг, 108,41 мкмоль,

24,16% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 916,8 $[M+H]^+$, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,81 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,40$ Гц, 3H), 7,49 (d, $J = 2,80$ Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 12,40$ Гц, 1H), 6,86 (t, $J = 9,60$ Гц, 1H), 6,68□6,62 (m, 1H), 6,55□6,48 (m, 3H), 6,43□6,41 (m, 1H), 5,78 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,41□4,37 (m, 2H), 4,27□4,24 (m, 1H), 4,09□4,01 (m, 8H), 2,92-2,83 (m, 5H), 2,80□2,70 (m, 1H), 2,61□2,52 (m, 4H), 2,34□2,33 (m, 2H), 2,12□2,08 (m, 1H), 1,90□1,84 (m, 1H), 1,80□1,74 (m, 2H), 1,63 (s, 2H).

Пример 78.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 78

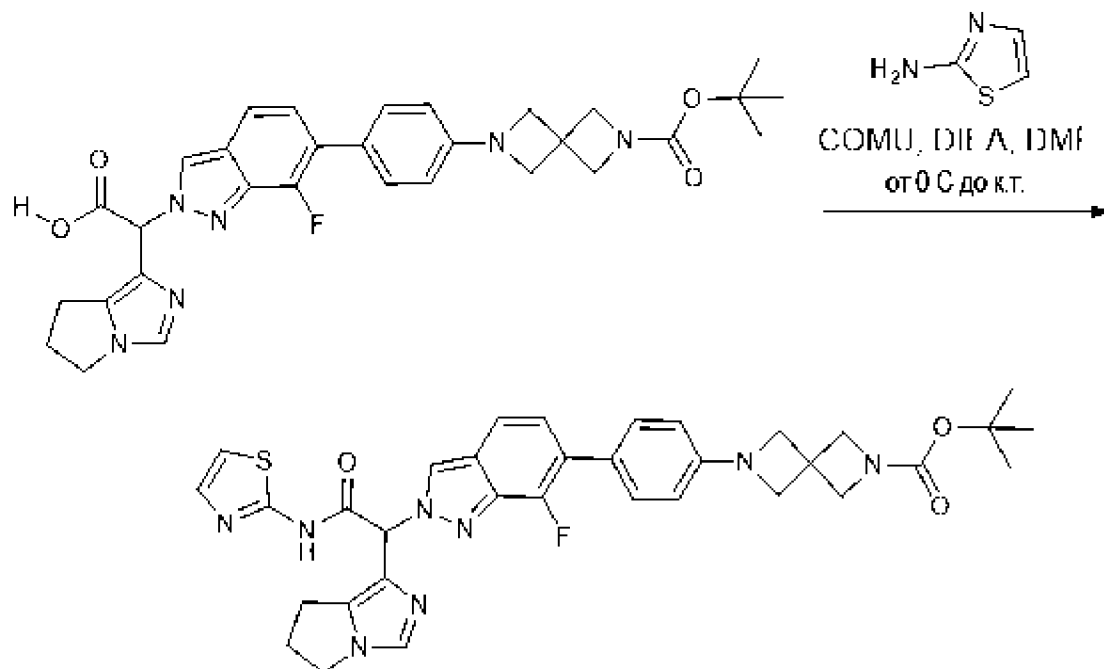
Стадия 1: 2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



К раствору этил-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (Пример 2, стадия 4, 1 г, 2,46 ммоль) и трет-бутил-6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,18 г, 2,95 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли карбонат натрия (780,79 мг, 7,37 ммоль, 308,61 мкл) в воде (2 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (400,75 мг, 491,12 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали азотом в течение 15 минут и нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную

смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество разбавляли водой (50 мл) и промывали этилацетатом (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 5-6 5% водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали трижды дихлорметаном (100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением желаемого продукта 2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (1,7 г, 2,21 ммоль, 90,07% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 573,2 [M+H]⁺.

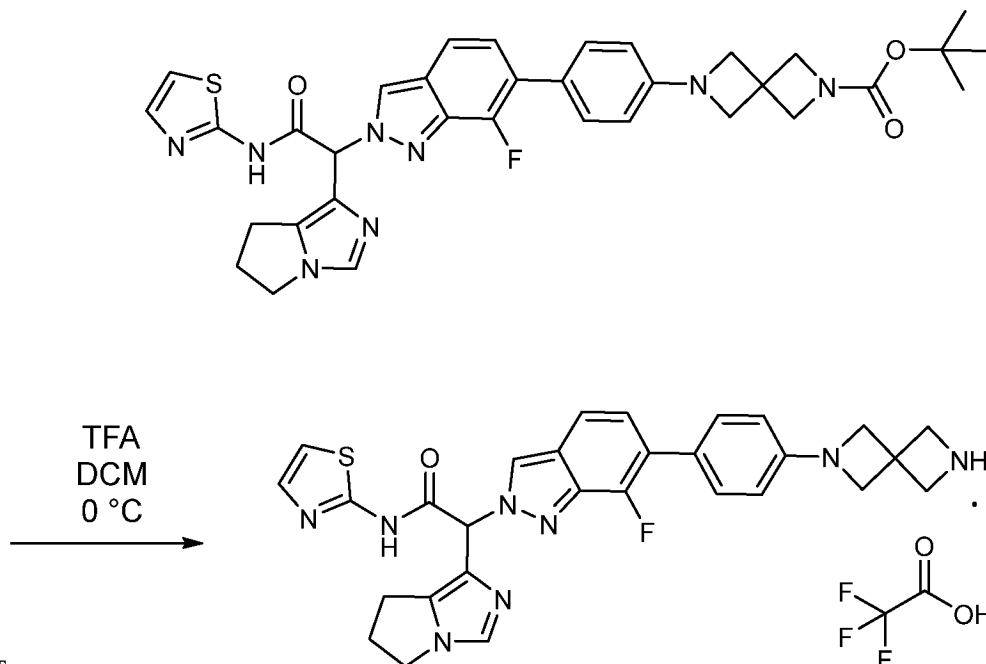
Стадия 2: трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2-трет-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (1,6 г, 2,79 ммоль) в N,N-диметилформамиде (16 мл) при 0°C добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (1,08 г, 8,38 ммоль, 1,46 мл). Гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (1,79 г, 4,19 ммоль) добавляли при той же температуре. Тиазол-2-амин (419,71 мг, 4,19 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при нагревании до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли ледяную воду и экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане. Органический слой промывали насыщенным солевым

раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-8% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,25 г, 1,39 ммоль, 49,71% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 655,2 [M+H]⁺

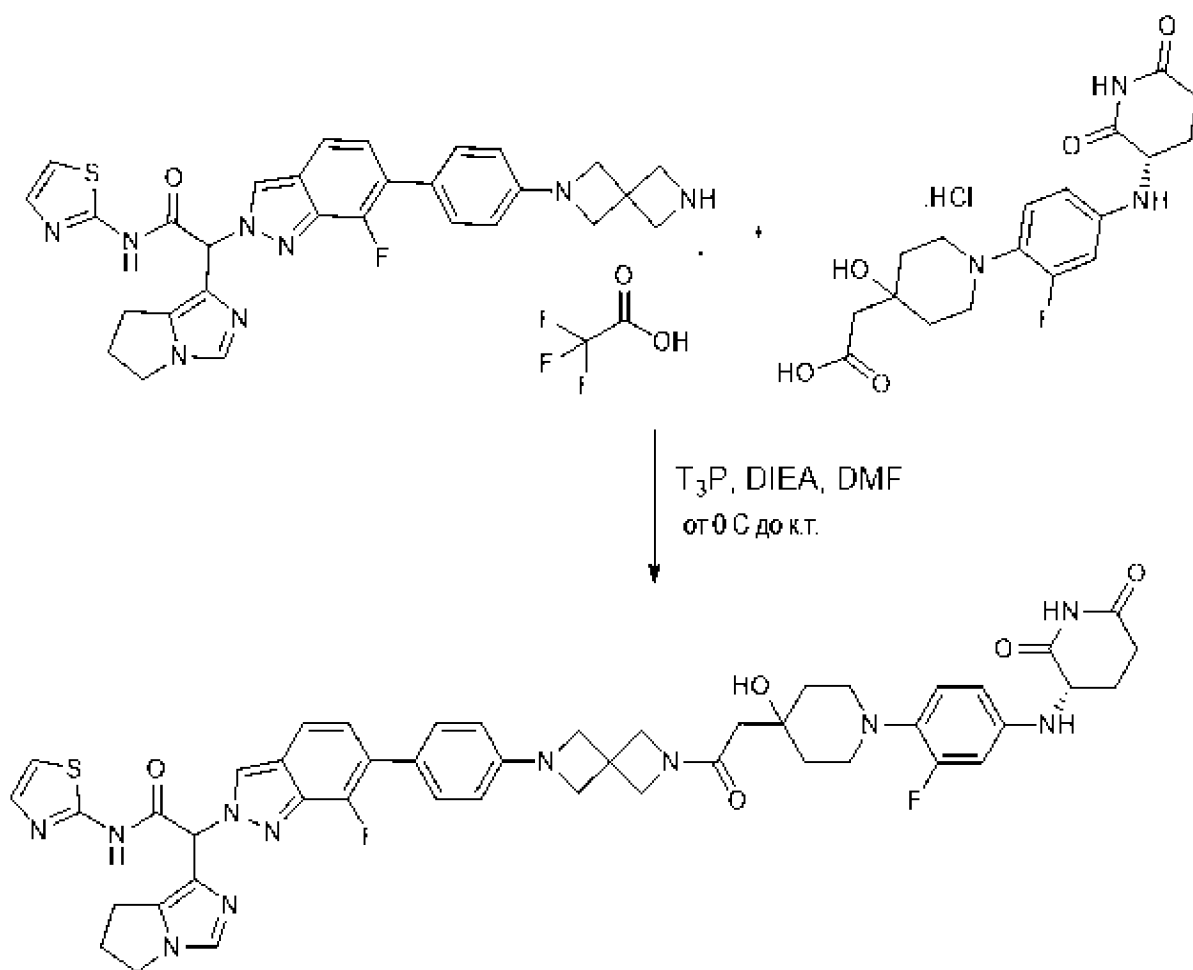
Стадия 3: 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида,



трифторацетат

К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (400,00 мг, 610,92 мкмоль) в дихлорметане (6 мл) при 0°C добавляли капельно трифторуксусную кислоту (1,74 г, 15,27 ммоль, 1,18 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 X 50 мл), декантировали и сушили с получением 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (410 мг, 373,23 мкмоль, 61,09% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 555,2 [M+H]⁺

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



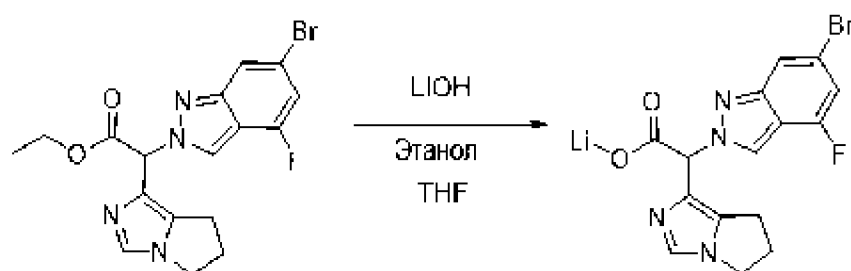
2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-7-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (200 мг, 299,10 мкмоль) и гидрохлорид 2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (99,50 мг, 239,28 мкмоль) смешивали в N,N-диметилформамиде (2 мл). Смесь охлаждали до 0°C и N,N-Диизопропилэтиламин (193,29 мг, 1,50 ммоль, 260,49 мкл) добавляли. Ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50 масс.% в этилацетате) (114,20 мг, 358,93 мкмоль) добавляли при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки (0-50% ацетонитрил в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения 78 (28,21 мг, 30,64 мкмоль, 10,24% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 915,8 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,81 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,60 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 9,60 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 8,40, Гц, 3H), 6,51 (d, J = 15,20 Гц, 1H), 5,78 (d, J = 7,20 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,39 (s,

2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 8H), 2,92-2,84 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,63 (d, $J = 11,20$ Гц, 2H) (Поглощение водой).

Пример 79.

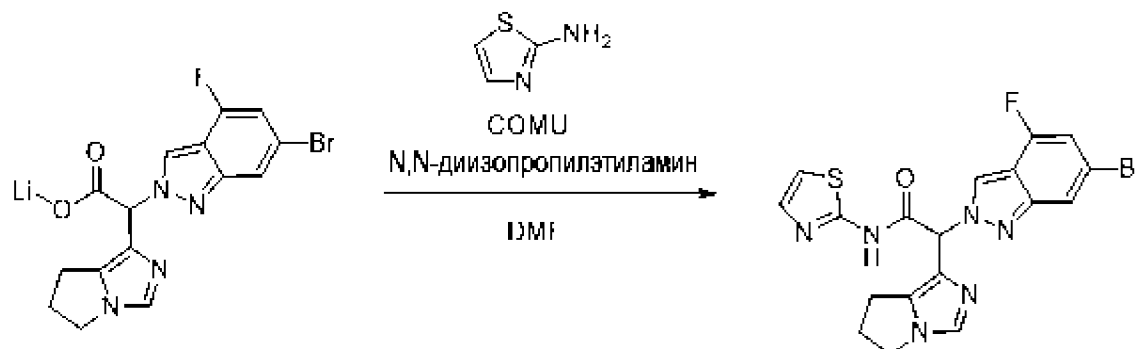
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 79

Стадия 1: [2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий



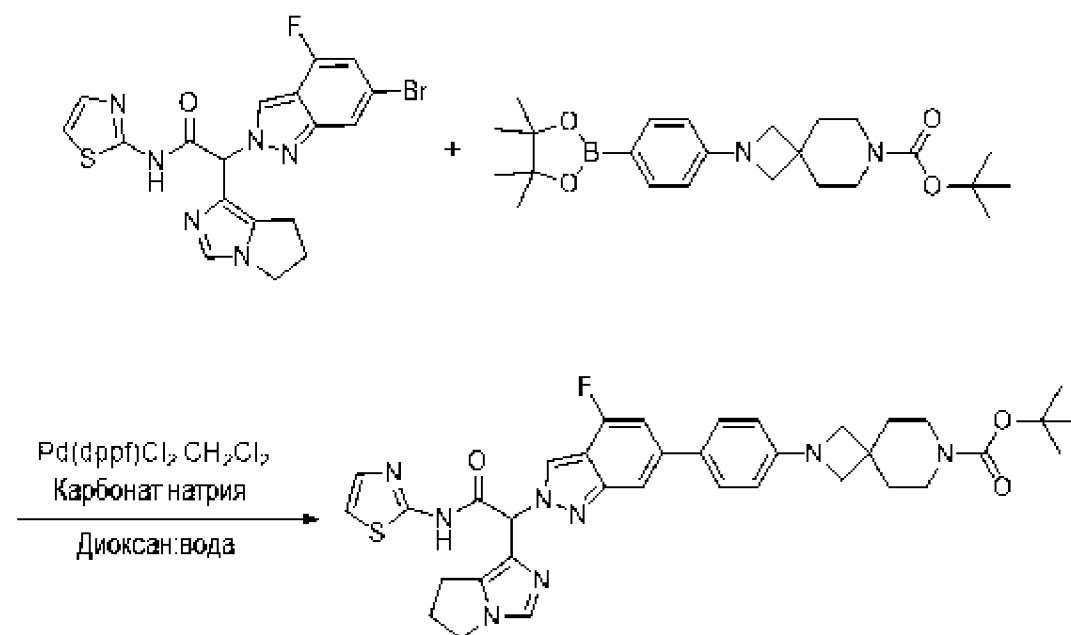
К перемешиваемому раствору этил-2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (Пример 4, стадия 5, 1,4 г, 3,44 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и этаноле (10 мл) добавляли гидроксид лития (1M раствор водный, 4,13 мл, 4,13 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь сушили в условиях пониженного давления. Толуол добавляли к остатку и летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления (2 x 20 мл). Полученный неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 x 25 мл) и сушили полностью в условиях пониженного давления с получением 2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (1,1 г, 2,77 ммоль, 80,59% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без получения свободной соли. ЖХМС m/z : 379,1 / 381,1 [M+1], в соответствии с естественным соотношением изотопов Br

Стадия 2: 2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



К перемешиваемому раствору [2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (1,1 г, 2,86 ммоль) и 2-аминотиазола (429,05 мг, 4,28 ммоль) в N,N-диметилформамиде (12 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (1,11 г, 8,57 ммоль, 1,49 мл) при 0°C и гексафторфосфат 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (1,59 г, 3,71 ммоль) добавляли при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в глубоком вакууме для удаления N,N-диизопропилэтиламина и ледяную воду добавляли. Полученный осадок перемешивали в течение 10 минут, фильтровали и сушили в глубоком вакууме с получением продукта 2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (950 мг, 1,69 ммоль, 59,12% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (m/z: 460,0 / 462,0 (M+H), в соответствии с естественным соотношением изотопов брома)

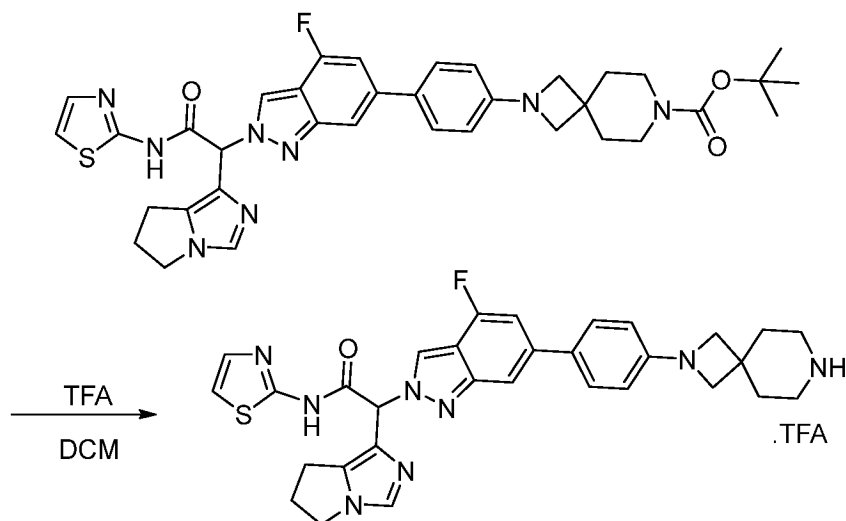
Стадия 3: трет-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (0,5 г, 1,08 ммоль) и трет-бутил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (557,16 мг, 1,30 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) добавляли карбонат натрия (344,63 мг, 3,25 ммоль, 136,22 мкл). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 25 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (177,03

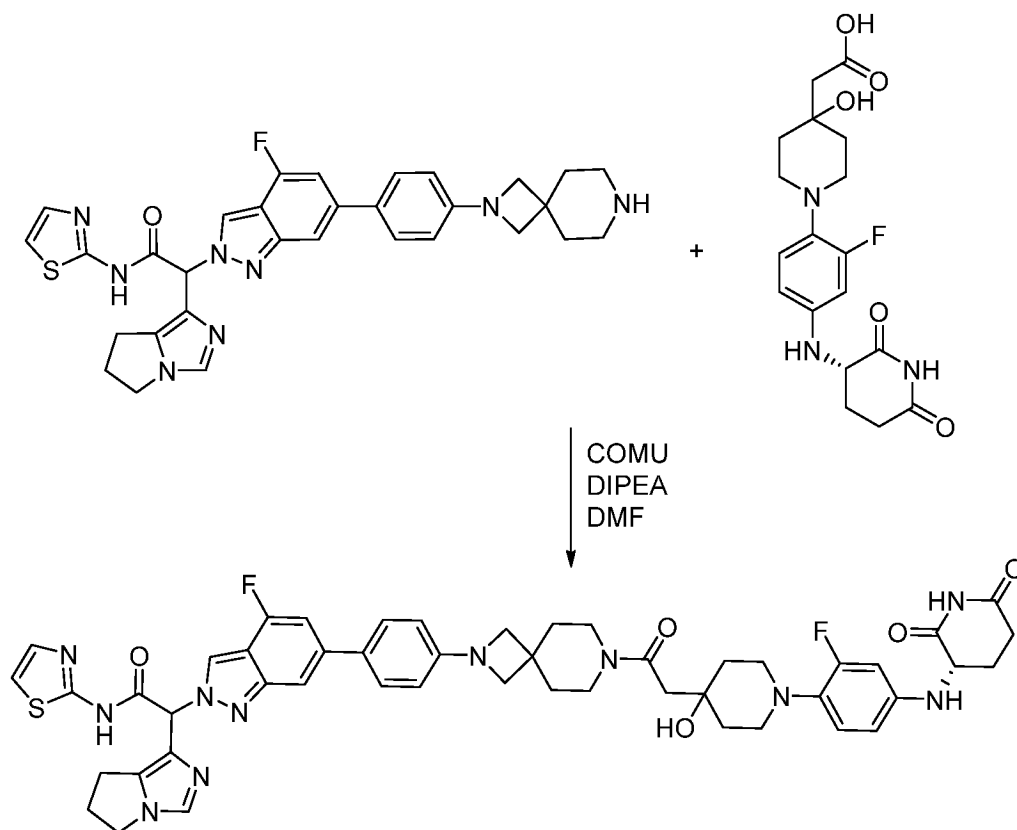
мг, 216,77 мкмоль) добавляли к реакционной смеси и продолжали дегазировать в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через целит. Целит промывали 10% метанолом в дихлорметане (100 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Соединение очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (0% - 10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (255 мг, 155,21 мкмоль, 14,32% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (m/z: 683,2 [M+1])

Стадия 4: 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 439,36 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли капельно трифторуксусную кислоту (250,49 мг, 2,20 ммоль, 169,25 мкл). После добавления реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха в условиях пониженного давления. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 X 30 мл). Твердое вещество сушили в вакууме с получением 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (305 мг, 278,68 мкмоль, 63,43% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС (m/z: 583,2, [M+1])

Стадия 5 : 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



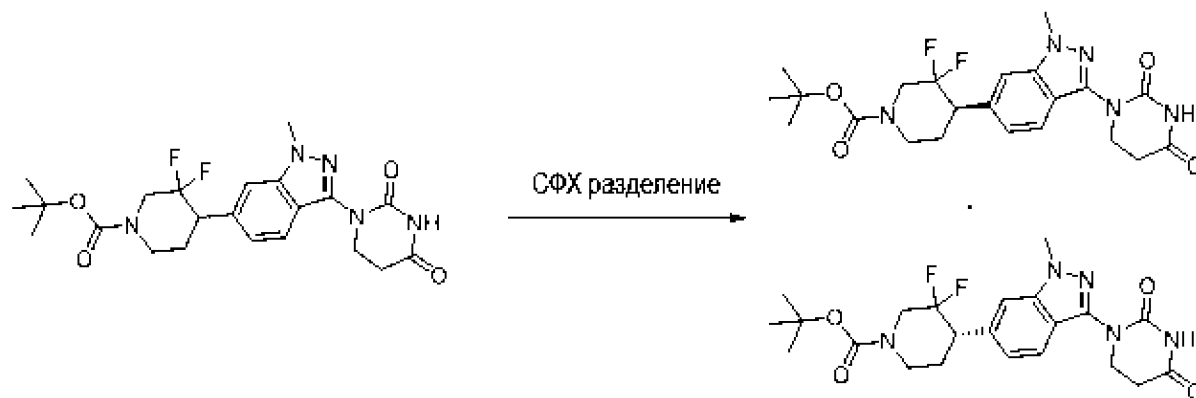
К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (252,22 мг, 362,02 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (150 мг, 360,71 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (233,09 мг, 1,80 ммоль, 314,14 мкл) при 0°C и COMU (185,38 мг, 432,86 мкмоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки (0-55% ацетонитрила в воде (с 0,1% ацетата аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **79** (51,84 мг, 52,99 мкмоль, 14,69% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС *m/z*: 943,8 (M+H), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,82 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,69-7,51 (m, 5H), 7,29 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53-6,40 (m, 4H), 5,78 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,70-3,52 (m,

4H), 3,39-3,31 (m, 4H), 2,93-2,51 (m, 6H), 1,87-1,63 (m, 10H) (поглощение растворителем и водой).

Промежуточные соединения

Промежуточные соединения Z1 и Z2

Получение трет-Бутил-(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата и трет-Бутил-(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата путем разделения методом хиральной СФХ



Рацемический *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат разделяли путем разделения методом СФХ при следующих условиях:

Масса образца: 5,06 г

Колонка: ChiralCel OD-H 21 x 250 мм

Подвижная фаза: 20% 2-Пропанол в CO₂

Скорость потока: 70 мл/мин

Образец: Каждый 1 г образца растворяли в 25 мл этанола и 25 мл дихлорметана

Проба: 1 мл

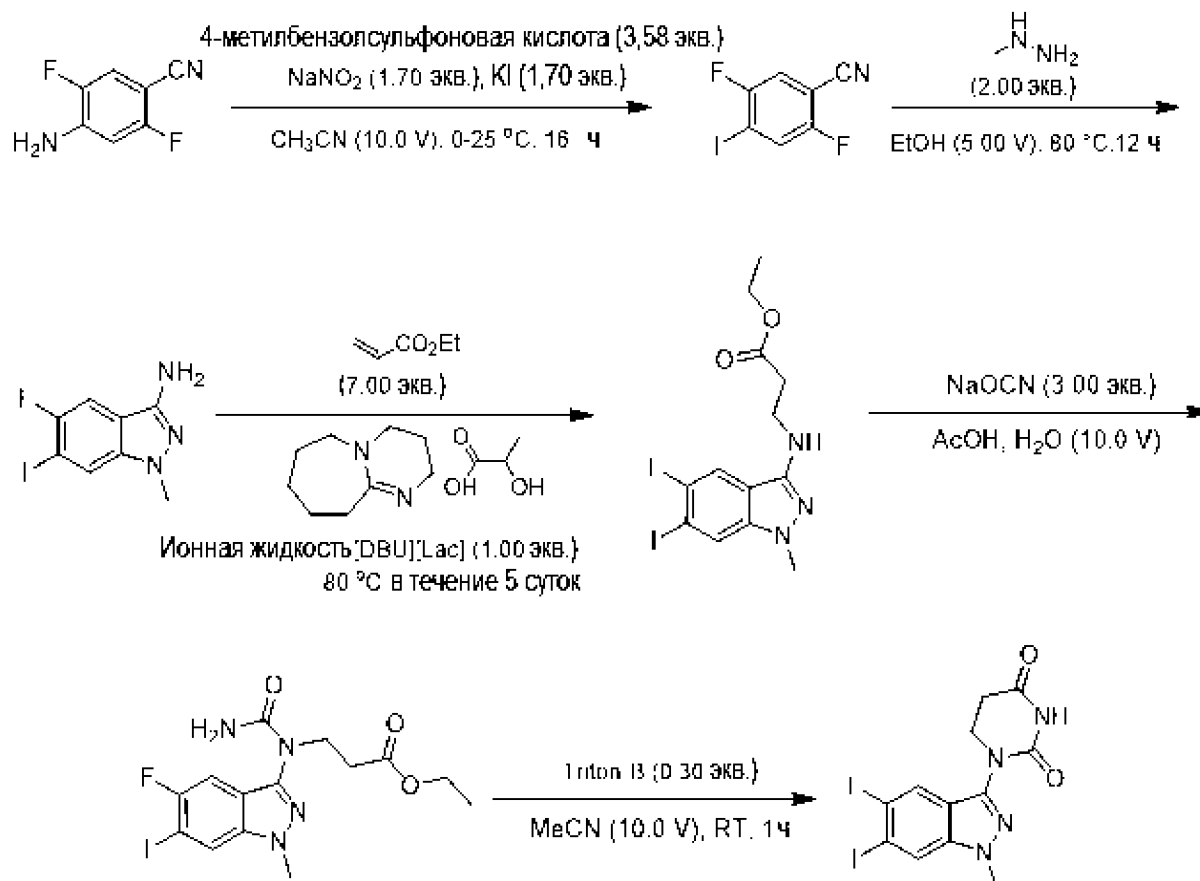
Детекция: 220 нм

Элюированный первым набор фракций собирали и выпаривали с получением *трет*-Бутил-(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (2,21 г, 43% выход, 100% э.и.) с использованием следующих аналитических условий. Время удерживания при СФХ: 3,18 мин (25% изопропанол в сверхкритическом CO₂, OD-H 4,6 x 100 мм, 40°C 4 мл /мин, 100 фунтов на кв. дюйм, 5 мкл (Этанол) проба), ЖХМС: 464 (M+H)

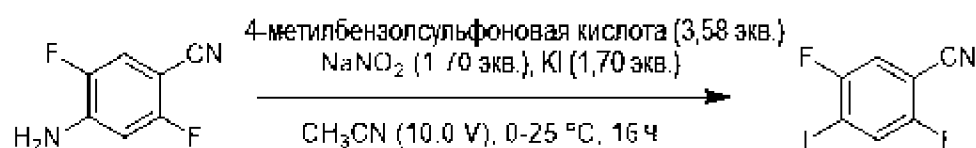
Элюированный вторым набор фракций собирали и выпаривали с получением *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-

дифторпиперидин-1-карбоксилата (2,21 г, 43% выход, 100% э.и.) с использованием следующих аналитических условий. Время удерживания: 4,07 мин (25% изопропанол в сверхкритическом CO₂, OD-H 4,6 x 100 мм, 40°C 4 мл /мин, 100 фунтов на кв. дюйм, 5 мкл (Этанол) проба), ЖХМС: 464 (M+H)

Промежуточное соединение Y: Синтез 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



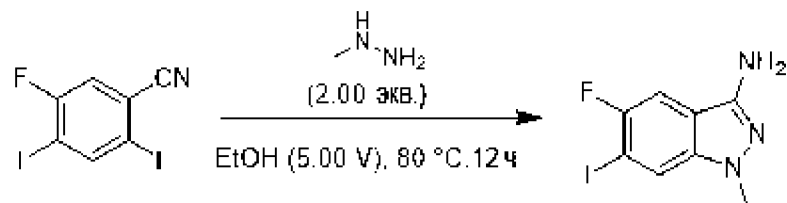
Стадия 1: 2,5-дифтор-4-йодбензонитрил



Смесь соединения 4-амино-2,5-дифторбензонитрила (52,0 г, 0,33 моль), 4-метилбензолсульфоной кислоты (208 г, 1,21 моль) в ацетонитриле (1,06 л) перемешивали в течение 4 ч при 15 °C. Нитрит натрия (39,6 г, 0,57 моль) и йодид калия (95,2 г, 0,57 моль) добавляли в реактор при 0 °C. Затем смесь перемешивали в течение 12 ч при 15 °C. Смесь гасили добавлением водного гидросульфита натрия (200 мл, 3,85 X по объему). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (500 мл, 9,61 X по объему). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл, 3,85 X по объему), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

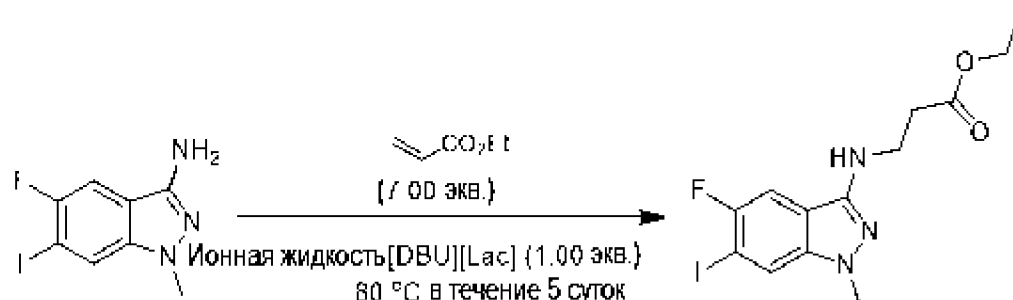
в вакууме. 2,5-дифтор-4-йодбензонитрил (40 г, 47,7% выход). ^1H ЯМР: 400 МГц, CDCl_3 . δ 7,39 (s, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропириимидин-2,4(1H,3H)-диона



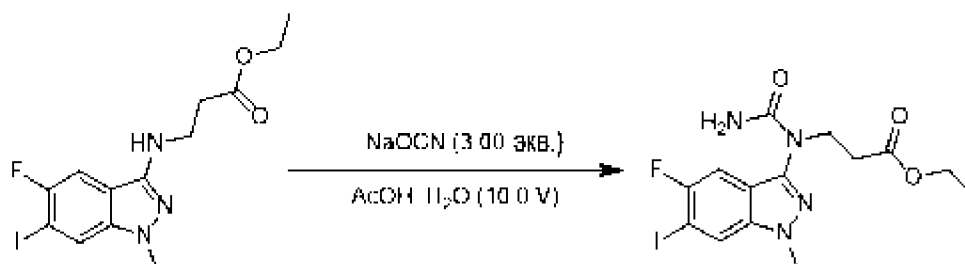
Смесь 2,5-дифтор-4-йодбензонитрила (60,0 г, 0,22 моль) и соединения метилгидразин (59,6 мл, 0,45 моль) в этаноле (600 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза при 15 °С и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме в условиях пониженного давления. Остаток желтого твердого вещества растирали с этанолом (120 мл) при 15 °С в течение 5 ч и фильтровали с получением Соединения 5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-амин (54,5 г, 82,7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 292,1 (M+N).

Стадия 3: этил-3-((5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)пропаноат



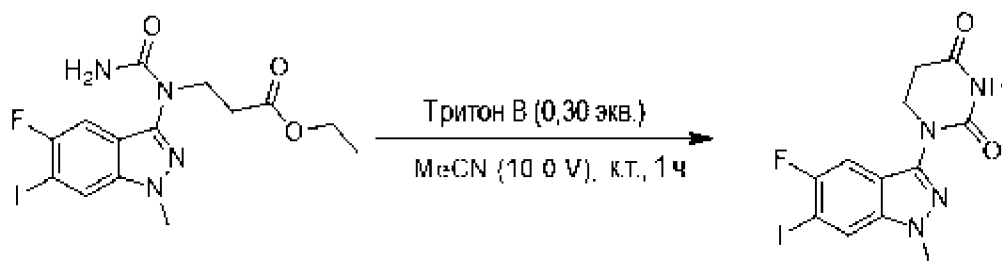
Смесь соединения 5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-амин (54,5 г, 220 ммоль), соединение этилакрилата (142 мл, 1,31 моль) и [DBU]•[Lac] (26,4 г, 180 ммоль) дегазировали и продували N_2 3 раза, полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 120 ч в атмосфере N_2 . Остаток разбавляли дихлорметаном (500 мл) и водой (500 мл), органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=50/1 - 1/1). Этил-3-((5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)пропаноат (35 г, 89,2 ммоль, 47,7% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 392,0 (M+N).

Стадия 4: этил-3-(1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)уреидо)пропаноат



Смесь этил-3-((5-фтор-6-йод-1-метил-1Н-индазол-3-ил)амино)пропаноата (50,0 г, 0,39 моль, 1,00 эквив.), цианата натрия (24,9 г, 0,38 моль, 3,00 эквив.) в уксусной кислоте (225 мл) и воде (75,0 мл) перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл, 3 X по объему). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл, 3,00 X по объему), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-3-(1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1Н-индазол-3-ил)уреидо)пропаноата (32,0 г, 56,6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 417,1 (M+H).

Стадия 5: 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1Н-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион

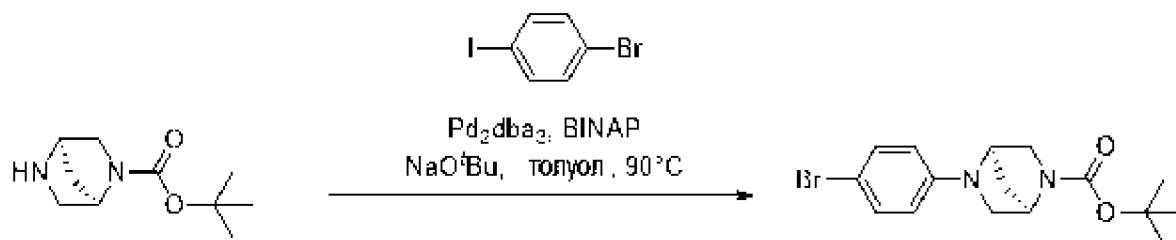


Смесь этил-3-(1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1Н-индазол-3-ил)уреидо)пропаноата (32,0 г, 73,0 ммоль, 1,00 эквив.) и Тритона В (22,0 ммоль, 4,02 мл, 0,30 эквив.) в ацетонитриле (320 мл) перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением фильтровального осадка и фильтровальный осадок концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1Н-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (24,0 г, 83,9% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 389,0 (M+H), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,56 (s, 1H), 8,27 - 8,01 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 - 3,90 (m, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 2H)

Пример 80.

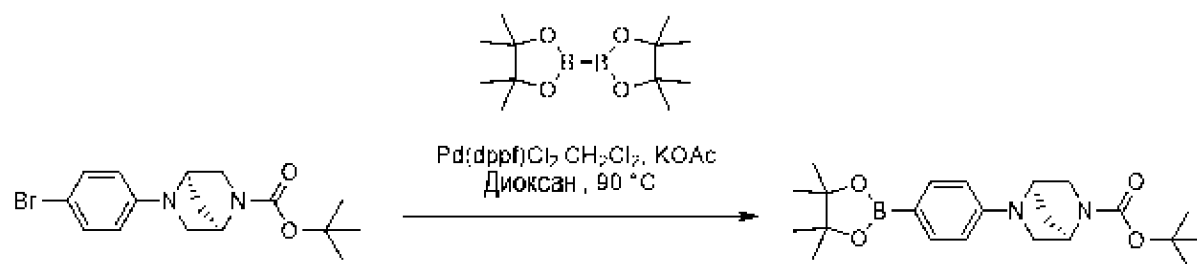
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(1R,4R)-2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 80

Стадия 1: трет-Бутил-(1R,4R)-5-(4-бромфенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



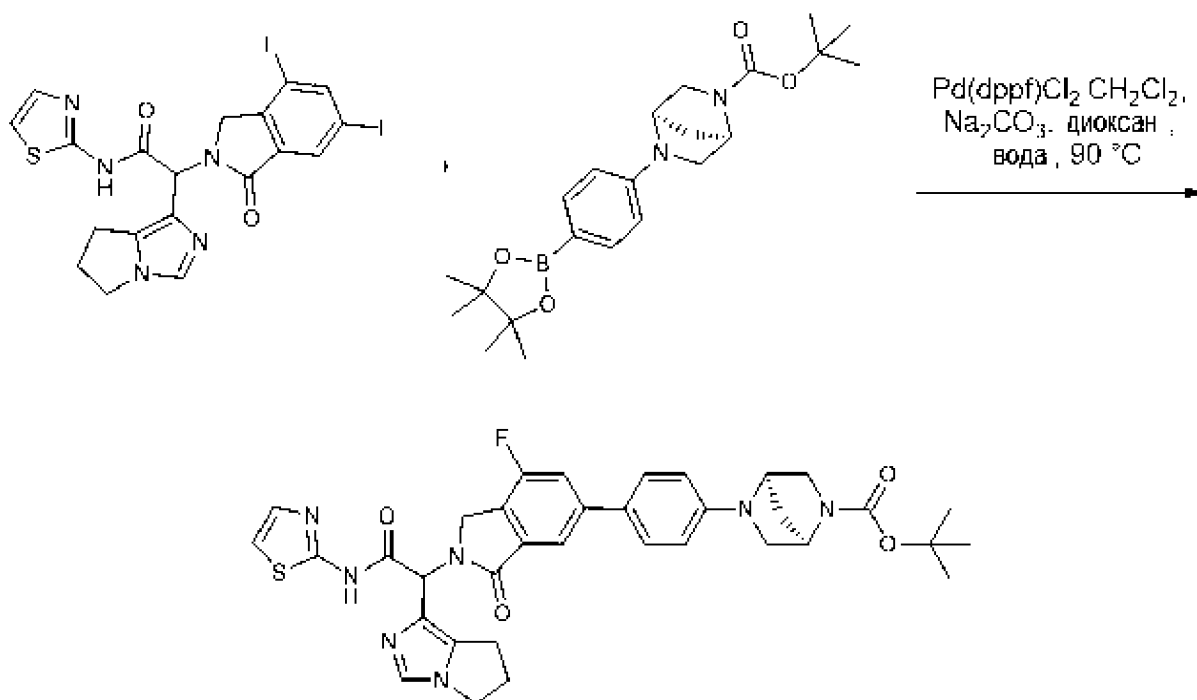
В герметично закупоренную пробирку емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *tert*-бутил-(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,00 г, 5,04 ммоль) и 1-бром-4-йодбензола (3,57 г, 12,61 ммоль) в безводном толуоле (20 мл) добавляли трет-Бутоксид натрия (1,45 г, 15,13 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота и полученную смесь дегазировали путем барботирования газообразным азотом в течение 10 минут. Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (230,94 мг, 252,19 мкмоль), *rac*-BINAP (314,07 мг, 504,38 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали газообразным азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали в термостате при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Органический слой дополнительно промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток получали очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением *tert*-бутил-(1R,4R)-5-(4-бромфенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,45 г, 3,79 ммоль, 75,11% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 353,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-Бутил-(1R,4R)-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



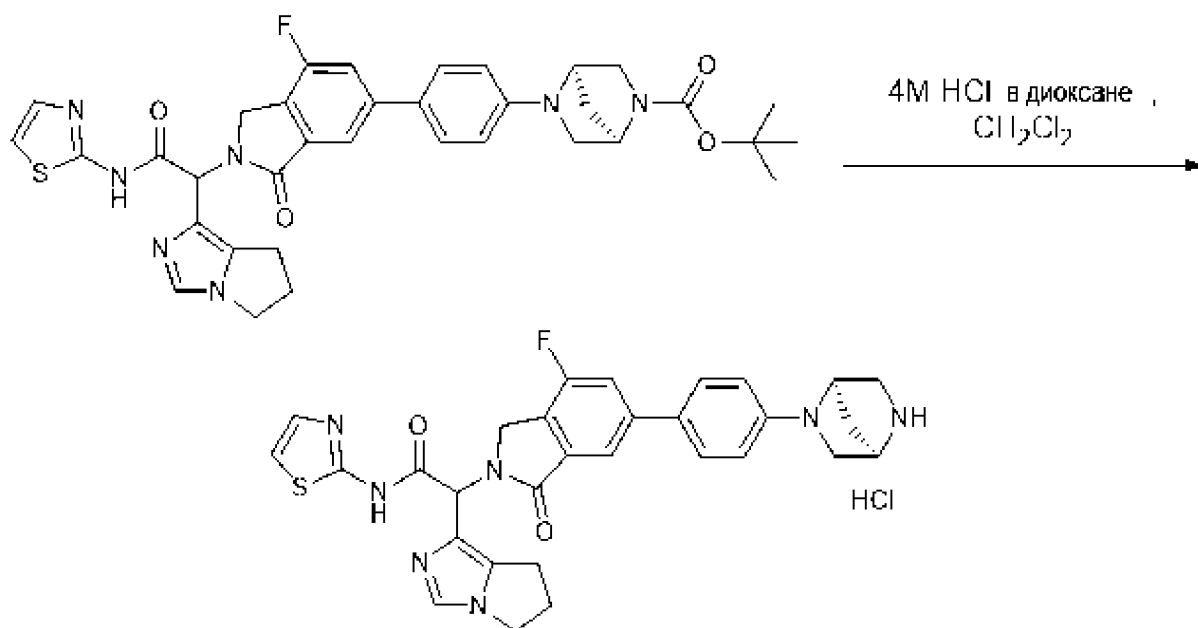
В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-(1R,4R)-5-(4-бромфенил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,45 г, 4,10 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-оксаборолана (1,04 г, 4,10 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (20 мл) добавляли ацетат калия (1,21 г, 12,31 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота и полученную смесь дегазировали путем барботирования газообразным азотом в течение 10 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали газообразным азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои дополнительно промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил-(1R,4R)-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (720 мг, 1,43 ммоль, 34,72% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 401,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: *трет*-Бутил-(1R,4R)-5-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



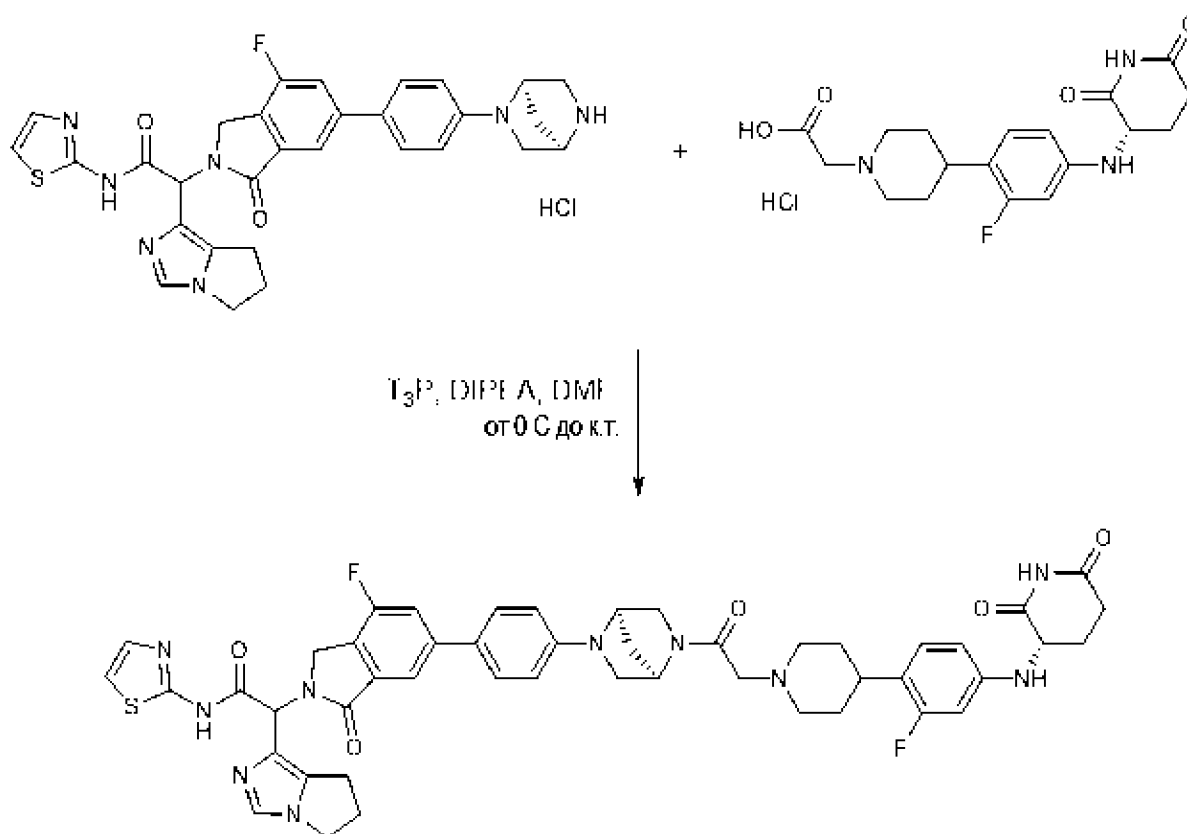
В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (800 мг, 1,53 ммоль) и *трет*-бутил-(1R,4R)-5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (795,55 мг, 1,99 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (15 мл) добавляли карбонат натрия (405,07 мг, 3,82 ммоль, 160,11 мкл) в воде (3 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали путем барботирования газообразным азотом в течение 10 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли к ней и дополнительно дегазировали газообразным азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в термостате в течение 16 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-3% метанол в дихлорметане) с получением *трет*-бутил-(1R,4R)-5-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (420 мг, 570,28 мкмоль, 37,30% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 670,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



В однокорную круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-(1R,4R)-5-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (420 мг, 627,08 мкмоль) в безводном дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлороводорода (4,0М в 1,4-диоксане, 228,64 мг, 6,27 ммоль, 285,80 мкл) капельно при 0 °С в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Растворитель удаляли из реакционной смеси в условиях пониженного давления. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (370 мг, 598,33 мкмоль, 95,41% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 570,0 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(1R,4R)-2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



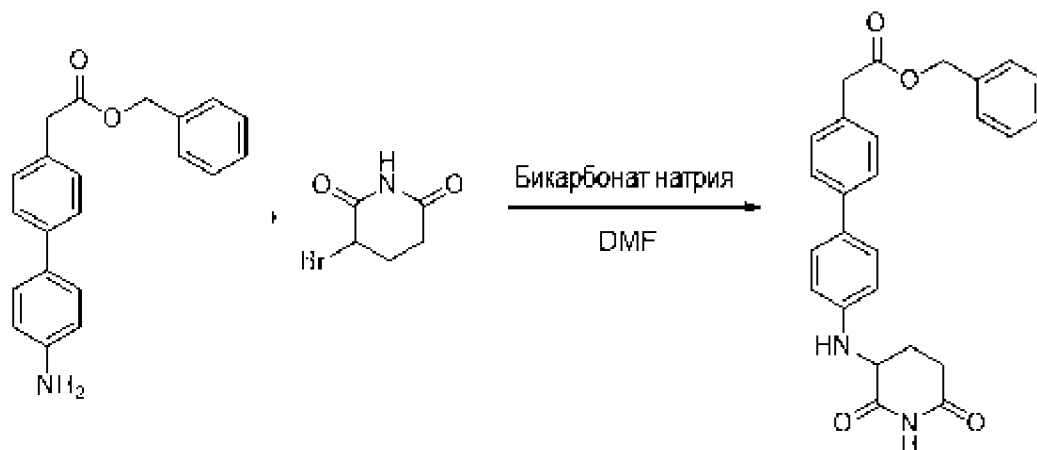
В одностороннюю круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-дизабцикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; гидрохлорида (100 мг, 164,99 мкмоль) и гидрохлорида 2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (79,16 мг, 197,98 мкмоль) в безводном N,N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота добавляли безводный N,N-диизопропилэтиламин (127,94 мг, 989,92 мкмоль, 172,42 мкл) при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (≥ 50 масс. % в этилацетате, 131,24 мг, 412,46 мкмоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (10 мл), и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и сушили. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ (Методика очистки: Колонка: X-Bridge C8 (50 x 4,6 мм), 3,5 микрон; (Подвижная фаза А: 10 mM Ацетат аммония в воде качества Milli-Q; Подвижная фаза В: ацетонитрил); Скорость потока: 15 мл/мин. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **80** (67 мг, 73,17 мкмоль, 44,35% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 916,4 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,49 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,23 (bs, 1H), 7,03 (t, $J = 8,80$ Гц, 1H), 6,73 (t, $J = 8,40$ Гц,

2H), 6,47 (t, $J = 14,40$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 13,60$ Гц, 1H), 6,20-6,13 (m, 2H), 6,02 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J = 6,80$ Гц, 1H), 4,92-4,79 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 27,60$ Гц, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,89-3,68 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 3H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,34-2,11 (m, 3H), 2,11-1,87 (m, 4H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,59-1,25 (m, 2H). [48H Рассчитано, 47H зарегистрировано (поглощение водой)].

Пример 81.

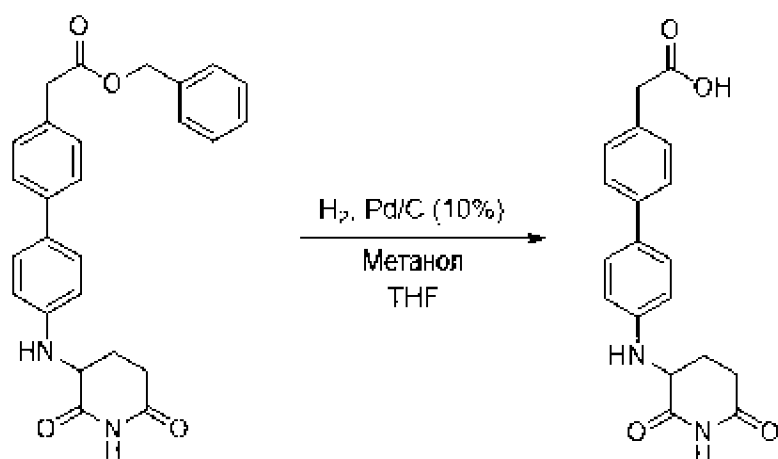
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 81

Стадия 1: Бензил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]ацетат



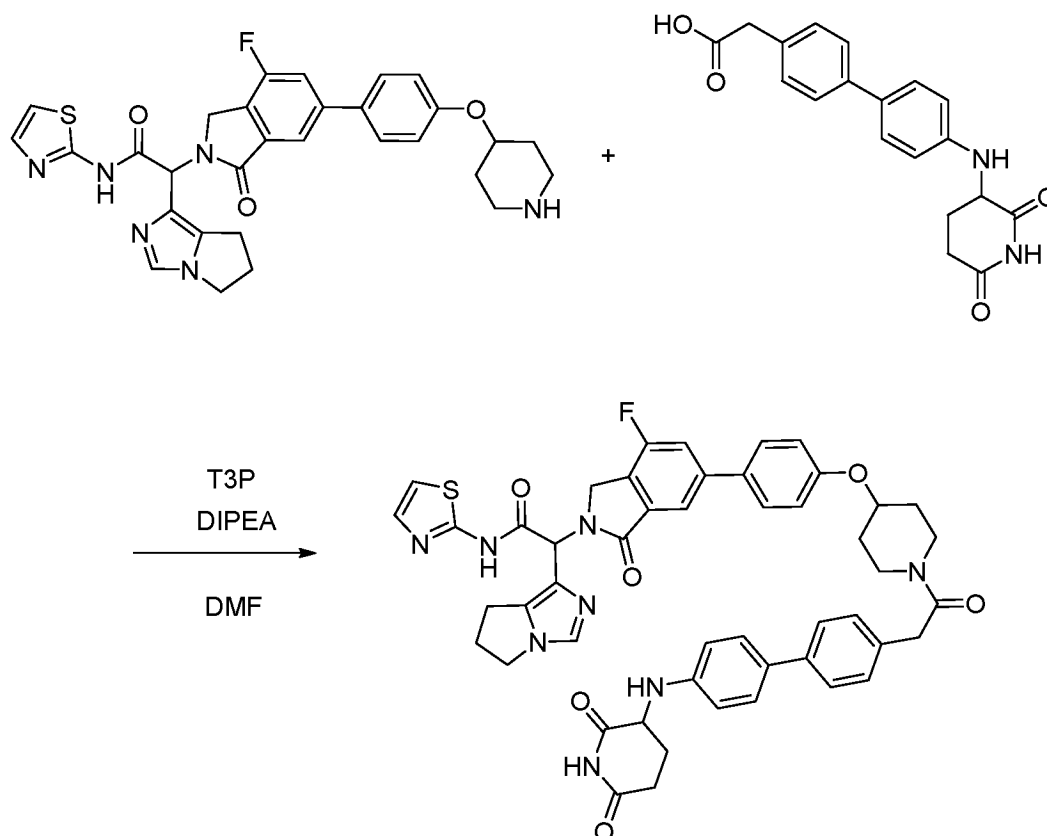
К перемешиваемому раствору бензил-2-[4-(4-аминофенил)фенил]ацетата (CAS# 70957-50-5, 1,6 г, 5,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,54 г, 30,25 ммоль, 1,18 мл) при 25 °С с последующим добавлением 3-бромпиперидин-2,6-диона (3,87 г, 20,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием прибора Isolega. Продукт элюировали 60% этилацетатом/петролейным эфиром с получением бензил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]ацетат (1,5 г, 2,69 ммоль, 53,33% выход). ЖХМС m/z 429,1 ($M+H^+$).

Стадия 2: 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]уксусная кислота



К перемешиваемому раствору бензил-2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]ацетата (1,5 г, 3,50 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и метаноле (50 мл) добавляли Палладий, 10% на углеводе, Тип 487, сухой (372,55 мг, 3,50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при комнатной температуре при создаваемом с помощью баллона давлении водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]уксусной кислоты (600 мг, 1,48 ммоль, 42,30% выход). ЖХМС m/z 339,1 ($M+H^+$).

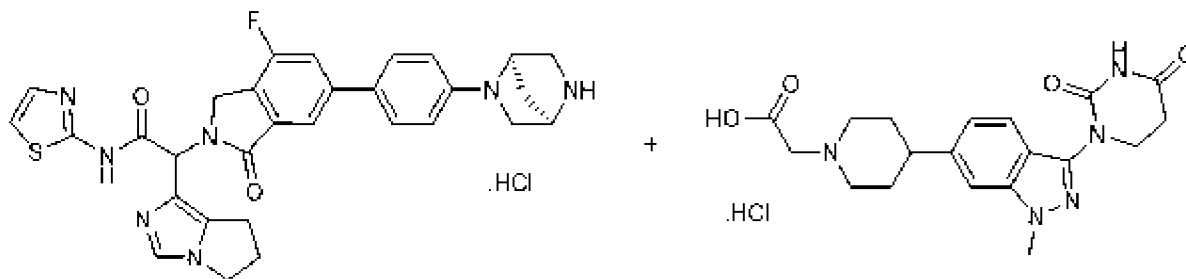
Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



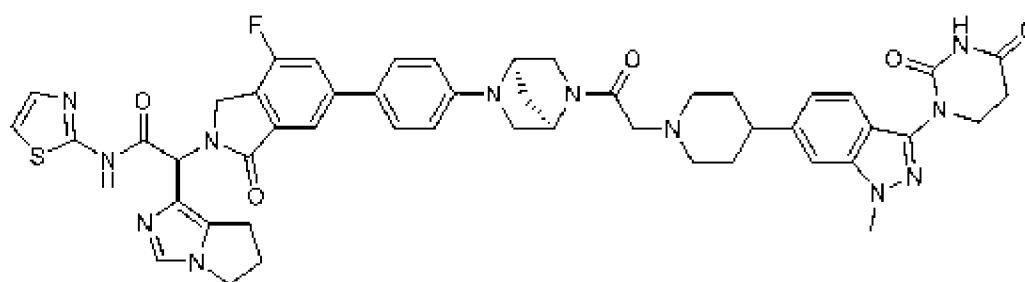
К раствору 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[4-(4-пиперидилокси)фенил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамида (0,1 г, 164,17 мкмоль, 021) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]фенил]уксусную кислоту (66,66 мг, 197,01 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (104,47 мг, 328,35 мкмоль) и перемешивали в течение 5 мин при 0°C. N,N-диизопропилэтиламин (63,65 мг, 492,52 мкмоль, 85,79 мкл) добавляли и смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка AGILENT C18 с использованием 55% воды с 0,1% ацетата аммония в ацетонитриле в качестве элюента). Собранные фракции лиофилизировали с получением желаемого продукта **Соединения 81** (15,63 мг, 17,00 мкмоль, 10,36% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 893,3 (M+H), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,48 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,80 Гц, 3H), 7,26 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 6,04-6,02 (m, 2H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,90,1-3,75 (m, 3H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,34-2,33 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,54-1,51 (m, 2H).

Пример 82.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(1R,4R)-2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 82



T₃P, DIPEA, DMF
от 0 °C до к.т.

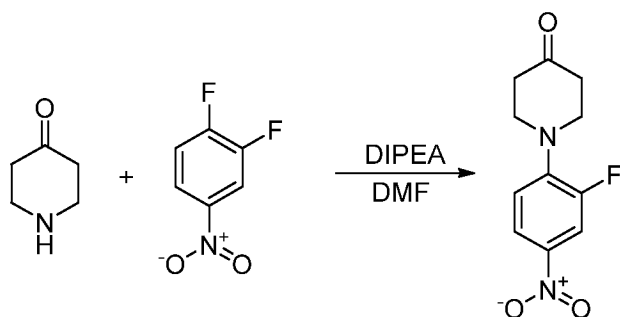


В одностороннюю круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; гидрохлорида (100 мг, 164,99 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорида (83,52 мг, 197,98 мкмоль) в безводном N,N-диметилформамиде (1 мл) в атмосфере азота добавляли безводный N,N-диизопропилэтиламин (127,94 мг, 989,92 мкмоль, 172,43 мкл) при 0 °C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты ≥ 50 масс. % в этилацетате (131,24 мг, 412,46 мкмоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (10 мл) и твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и сушили. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ (Методика очистки: Колонка: X-Bridge C8 (50 x 4,6) мм, 3,5 микрон; (Подвижная фаза А: 10 мМ Ацетат аммония в воде; Подвижная фаза В: ацетонитрил); Скорость потока: 15 мл/мин. Чистые фракции объединяли и

лиофилизировали с получением Соединения **82** (30 мг, 31,07 мкмоль, 18,83% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 937,3 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,49 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 6,00$ Гц, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,00$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 6,74 (t, $J = 8,40$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J = 4,80$ Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,63 (bs, 1H), 4,20 (dd, $J = 17,80, 4,40$ Гц, 1H), 3,99-3,87 (m, 7H), 3,81-3,58 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,22-2,89 (m, 4H), 2,78-2,72 (m, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 3H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,41-1,83 (m, 4H).

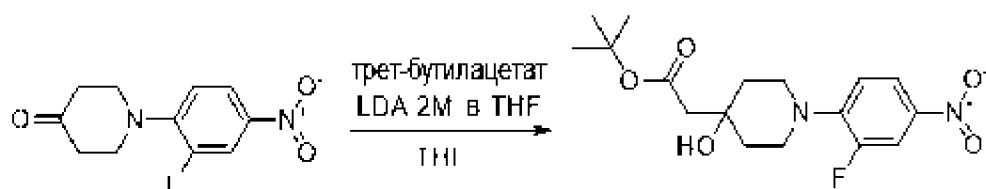
Пример 83.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамид, Соединение 83
Стадия 1: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-он



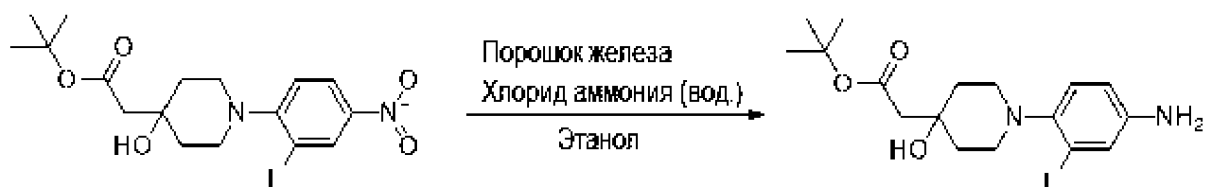
К раствору пиперидин-4-она (15,0 г, 151,31 ммоль), 1,2-дифтор-4-нитробензола (24,07 г, 151,31 ммоль, 16,72 мл) в N,N -диметилформамиде (30 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (78,22 г, 605,26 ммоль, 105,42 мл) и нагревали при 110 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали холодной водой (150 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (40 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-она (21 г, 77,93 ммоль, 51,50% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 238,9 $[M+H]^+$

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата



К перемешиваемому раствору трет-бутилацетата (1,76 г, 15,11 ммоль, 2,03 мл) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли капельно диизопропиламид лития (2 М в тетрагидрофуране, 12,59 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 45 минут. 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-он (3 г, 12,59 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) (элюент : 30% - 40% этилацетат в петролейном эфире) с получением *tert*-бутил-2-[1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,7 г, 7,01 ммоль, 55,66% выход) в виде светло-желтого липкого твердого вещества. ЖХМС (355,1 (M+H)+)

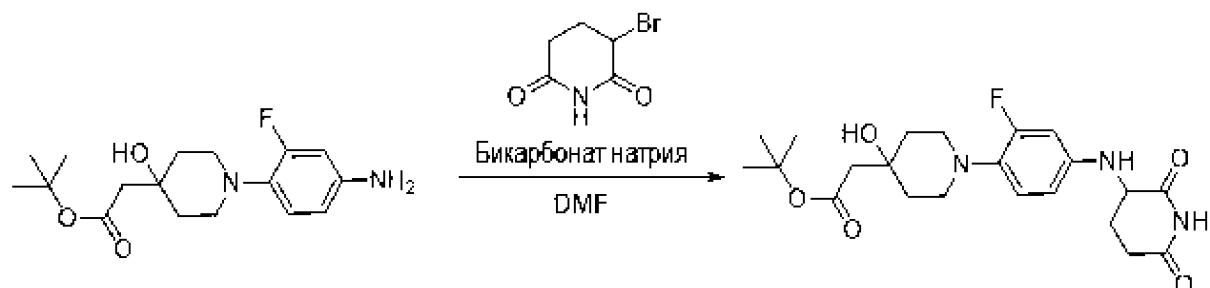
Стадия 3: *tert*-Бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору *tert*-бутил-2-[1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,5 г, 4,23 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (2 мл) добавляли порошкообразное железо (1,18 г, 21,16 ммоль, 150,37 мкл) и хлорид аммония (679,26 мг, 12,70 ммоль, 443,96 мкл). Реакционную смесь перемешивали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтровальный осадок промывали этилацетатом (60 мл). Фильтрат промывали водой (20 мл), водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, при элюции 70 % этилацетатом в петролейном эфире с получением *tert*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,2 г, 3,44 ммоль, 81,28% выход) в виде коричневого липкого твердого вещества. ЖХМС m/z: 325,1 [M+H], ^1H ЯМР (DMSO-d₆)

8,02-7,89 (m, 2H), 7,23-7,05 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,88-1,64 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 4: *трет*-Бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1 г, 3,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (517,94 мг, 6,17 ммоль, 239,79 мкл) в атмосфере азота в герметично закупоренной пробирке емкостью 25 мл. Сосуд герметично закупоривали и нагревали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали 2 раза этилацетатом и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления при 35 °С. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем (100-200 меш) при элюции 65-70% этилацетатом:петролейным эфиром с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (760 мг, 1,67 ммоль, 54,11% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z: 436,0 [M+H]. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 10,79 (s, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 6,52 (dd, J = 13,6 Гц, 3,6 Гц, 1H), 6,41 (dd, J = 3,7 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,78-2,51 (m, 3H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

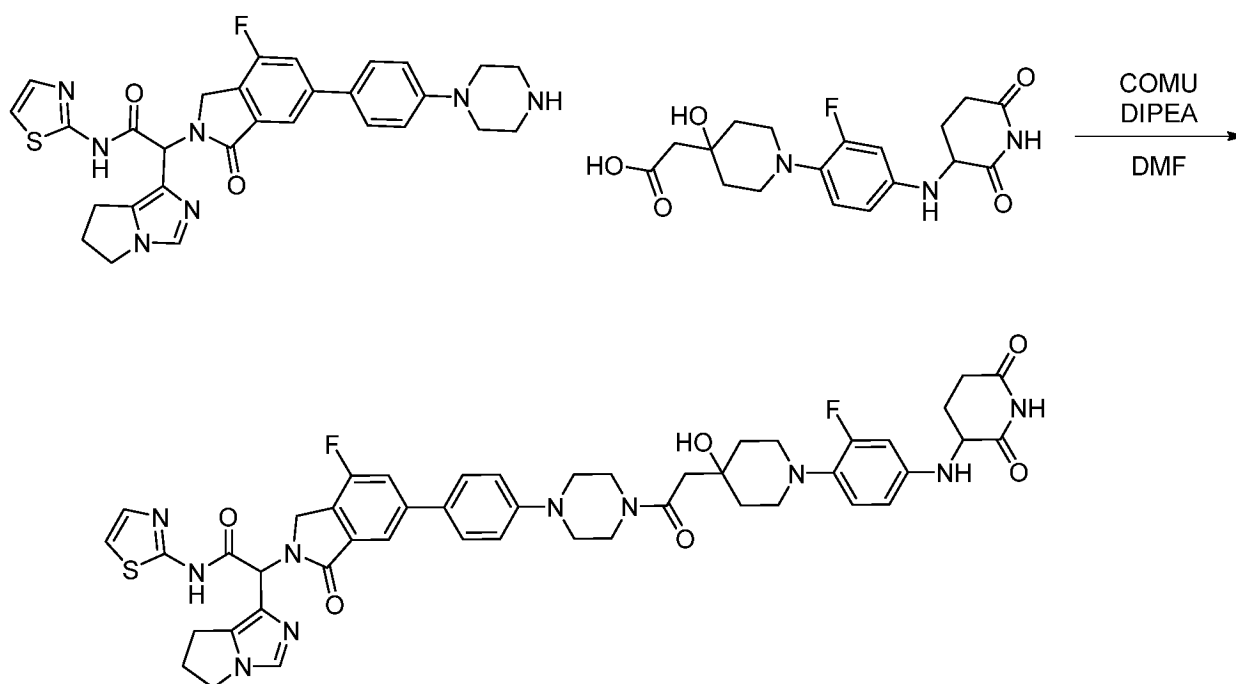
Стадия 5: гидрохлорид 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,0 г, 2,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 400 ммоль, 10 мл) капельно при 0 °С.

Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (900 мг, 2,16 ммоль, 93,89% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 380,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



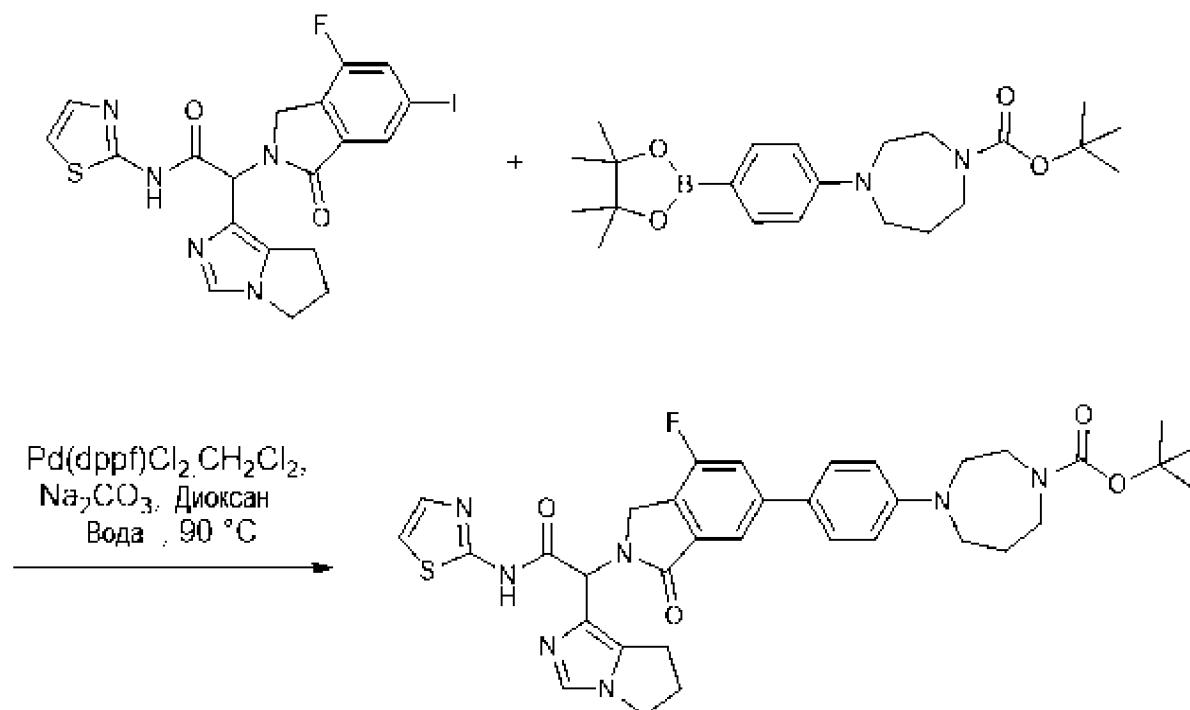
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (115,49 мг, 277,73 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) в круглодонной колбе добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (195,79 мг, 1,51 ммоль, 263,87 мкл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Гексафторфосфат 1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино)морфолино)]урония (324,39 мг, 757,45 мкмоль) добавляли и реакцию перемешивали в течение 5 минут. 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (150 мг, 252,48 мкмоль) добавляли. Реакцию продолжали около 40 мин при 0 °С. Добавляли холодную воду в реакционную смесь, выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с помощью вакуумного фильтра. Осадок очищали методом препаративной

ВЭЖХ. Условия очистки: Колонка: Agilent C18 (50*21,2 мм), размер частиц 5 микрон. Подвижная фаза: 10 мМ ацетат аммония в воде:ацетонитрил. Собранную чистую фракцию лиофилизировали с получением Соединения **83** в виде бледно-желтого твердого вещества (47 мг, 51,00 мкмоль, 20,20% выход). ЖХМС (m/z : 917,3 (M-1)) ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,53 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 6,86 (t, $J = 9,60$ Гц, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,40, 14,80$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J = 6,00$, Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,83 (t, $J = 17,60$ Гц, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,44-3,23 (m, 5H), 2,91-2,84 (m, 4H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,89-1,65 (m, 5H).

Пример 84.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-1,4-дiazепан-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 84

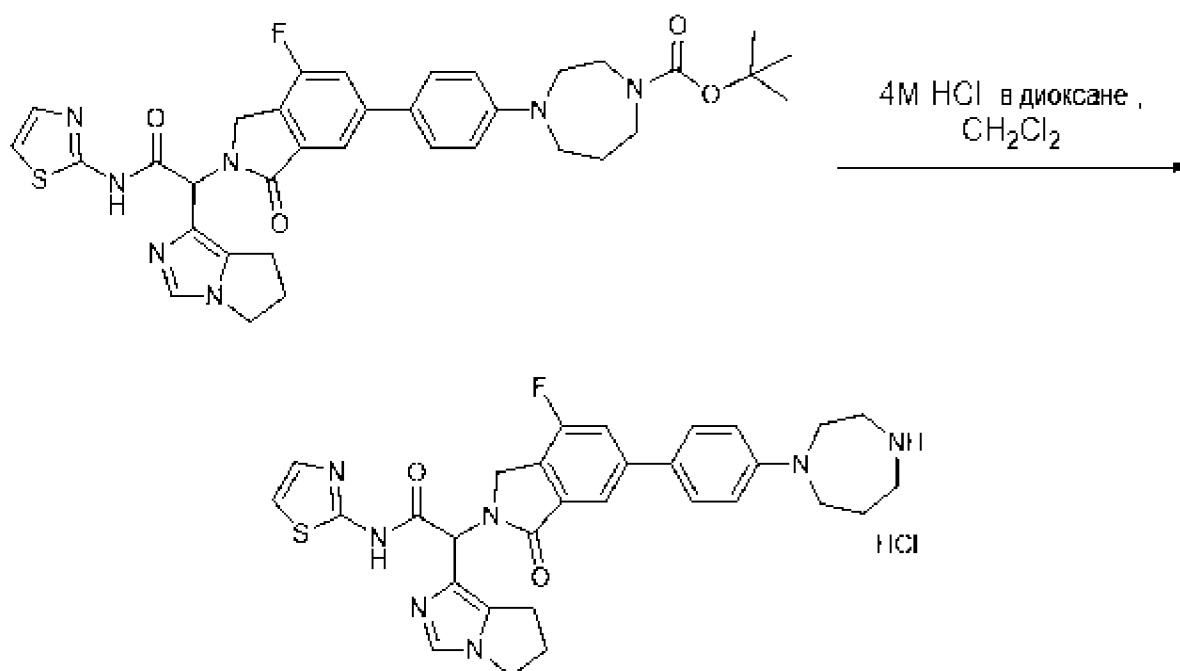
Стадия 1: *трет*-Бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилат



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-

1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (800 мг, 1,53 ммоль) и *трет*-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (CAS# 1042917-51-0, 799,56 мг, 1,99 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат натрия (486,08 мг, 4,59 ммоль, 192,13 мкл) в воде (2 мл) и полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 15 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали газообразным азотом в течение 5 минут и нагревали в термостате при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 75 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-5% метанол в дихлорметане) с получением *трет*-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (520 мг, 561,83 мкмоль, 36,75% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 672,3 $[M+H]^+$.

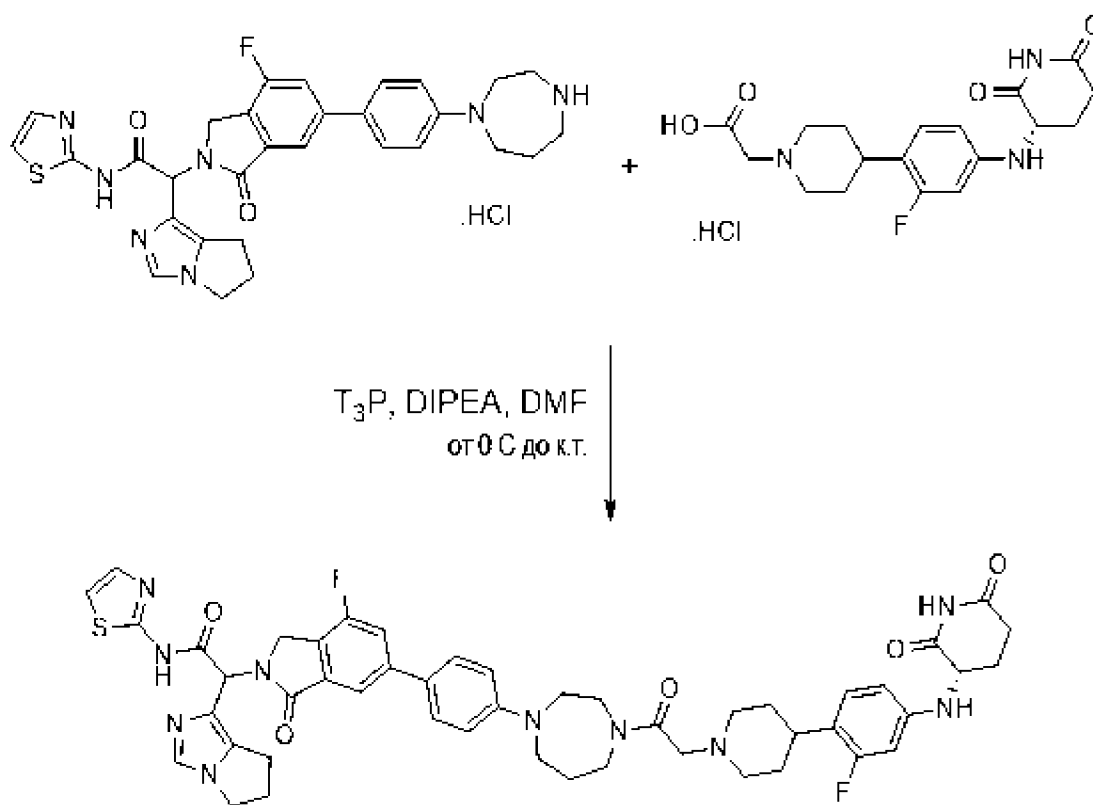
Стадия 2: 2-[6-[4-(1,4-дiazепан-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-

(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (520 мг, 774,06 мкмоль) в безводном дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлороводорода (4,0М в 1,4-диоксане, 282,22 мг, 7,74 ммоль, 352,78 мкл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали с диэтиловым эфиром, декантировали и сушили с получением 2-[6-[4-(1,4-дiazепан-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (480 мг, 684,78 мкмоль, 88,47% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 572,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-1,4-дiazепан-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

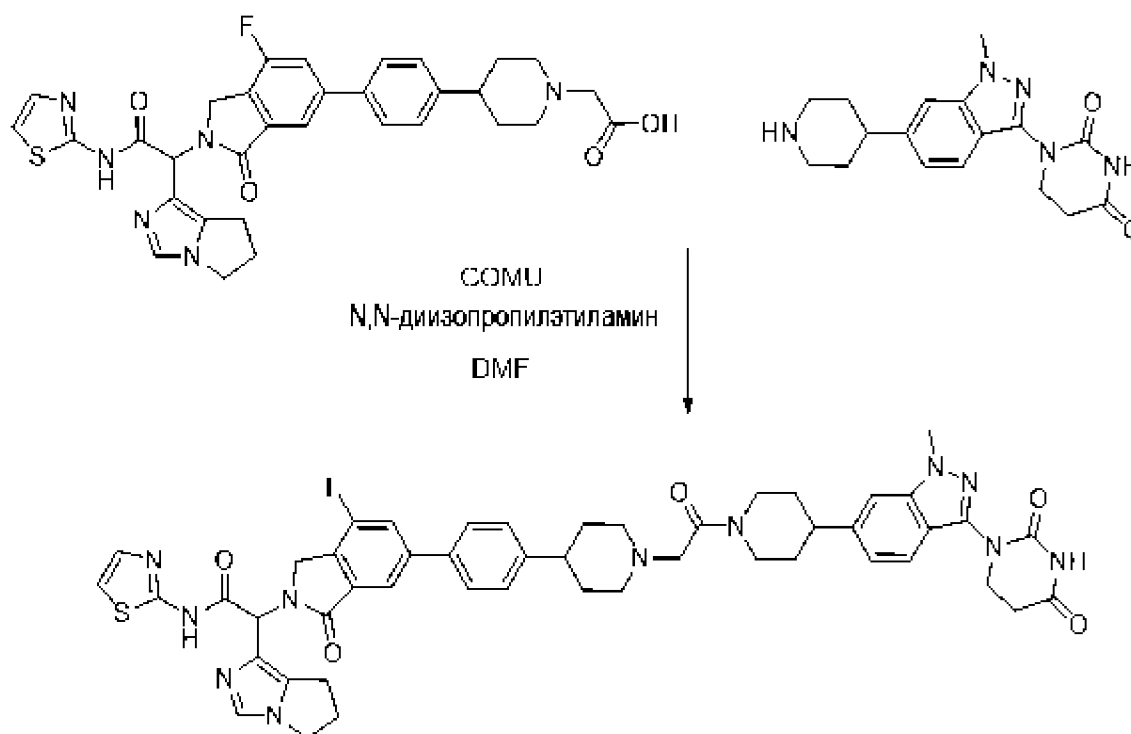


В однокорную круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[6-[4-(1,4-дiazепан-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (100 мг, 164,44 мкмоль) и гидрохлорида 2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (78,90 мг, 197,33 мкмоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (21,25 мг, 164,44 мкмоль, 28,64 мкл) при 0°С. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (52,32 мг, 164,44 мкмоль) добавляли при той же температуре.

Реакционную смесь дополнительно перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение 0,5 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (10 мл), и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и сушили. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ (Методика очистки: Колонка: X-Bridge C8 (50 x 4,6) мм, 3,5 микрон; (Подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде качества Milli-Q; Подвижная фаза В: ацетонитрил); Скорость потока: 15 мл/мин. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **84** (50 мг, 54,39 мкмоль, 33,07% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 917,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,49 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,66 (d, J = 5,60 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 11,20 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (bs, 1H), 6,96-6,83 (m, 3H), 6,46-6,42 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,00 (t, J = 4,00 Гц, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,30-4,29 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 17,40, 4,80 Гц, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,67-3,67 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,52-3,22 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 4H), 2,22-1,84 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,61-1,54 (m, 4H). [48 Н Зарегистрировано / 50 Н Рассчитано (поглощение водой)].

Пример 85.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение **85**



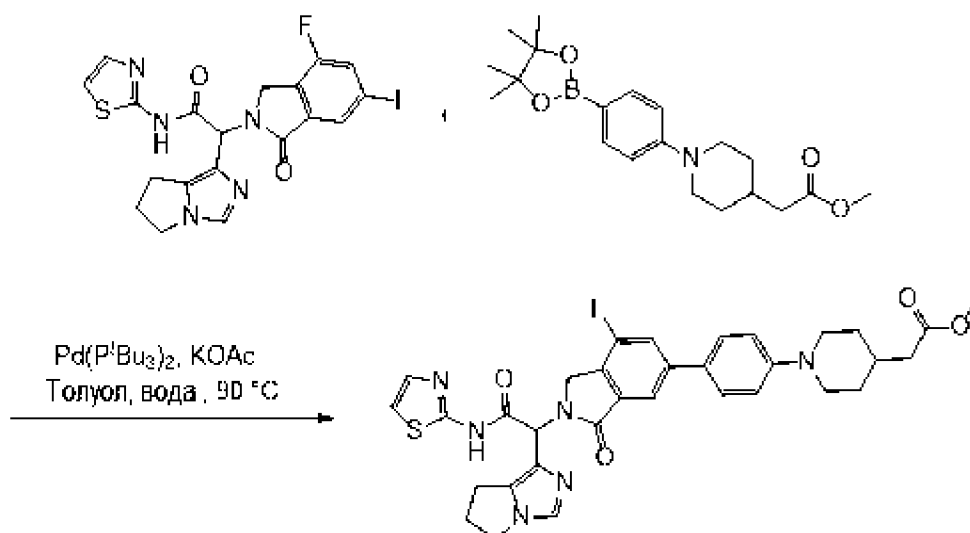
К раствору гидрохлорида 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (130 мг, 199,65 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл), N,N-диизопропилэтиламин (129,01 мг, 998,23 мкмоль, 173,87 мкл) и гексафторфосфат 1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония (171,01 мг, 399,30 мкмоль) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут.

1-[1-метил-6-(4-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (72,64 мг, 199,65 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (С18 колонка, 0-100% 0,1% ацетат аммония в воде и ацетонитриле). Содержащие соединения фракции замораживали и лиофилизировали. Остаток очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ с использованием: Колонка: Zorbax Extend C18(50x4,6 мм) 5 мкм, Подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде, Подвижная фаза В: ацетонитрил. Чистые фракции лиофилизировали с получением Соединения **85** (4,81 мг, 5,07 мкмоль, 2,54% выход) в виде белого твердого вещества, которое подвергали анализу. ЖХМС (ИЭР+): 924,3(М+Н); 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,50 (s, 1H), 10,55 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,83 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 7H), 3,34-3,17 (m, 3H), 3,00-2,97 (m, 5H), 2,78-2,75 (m, 4H), 2,33-2,17 (m, 3H), 1,91-1,70 (m, 9H).

Пример 86.

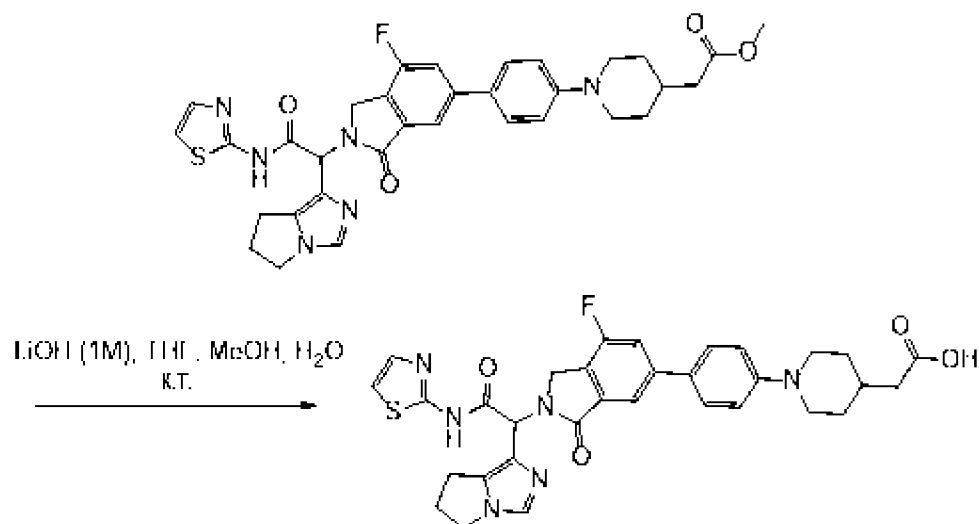
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-1-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 86

Стадия 1: метил-2-(1-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)пиперидин-4-ил)ацетат



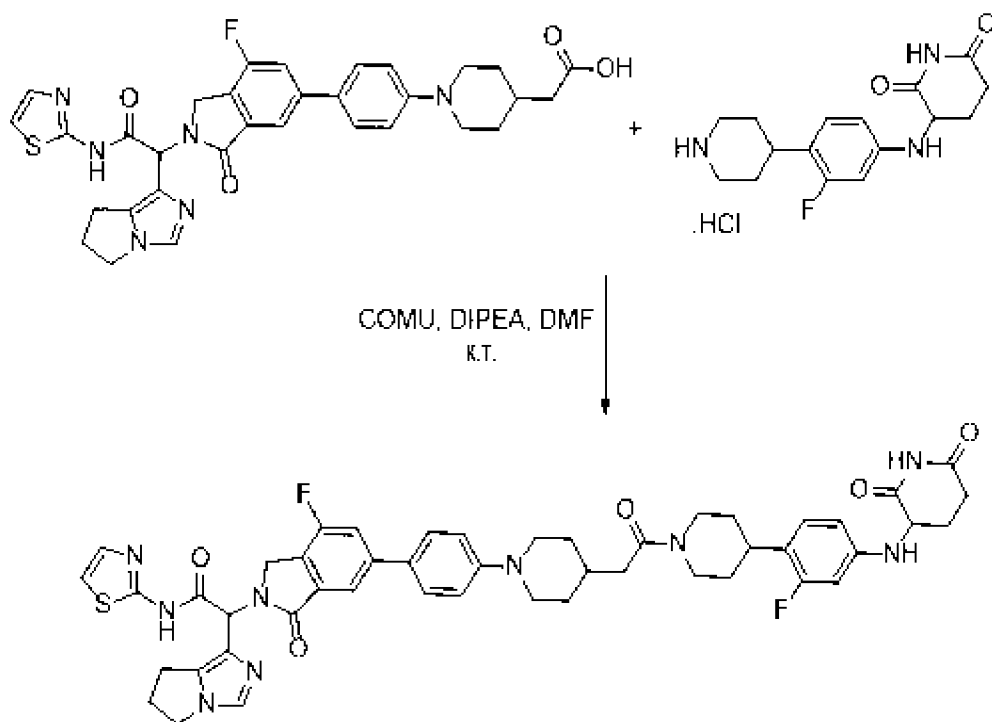
В герметично закупоренную пробирку емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (400 мг, 764,35 мкмоль) и метил-2-[1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-пиперидил]ацетата (411,91 мг, 1,15 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли ацетат калия (225,04 мг, 2,29 ммоль, 143,34 мкл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали N₂ в течение 10 минут. Бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий (0) (78,12 мг, 152,87 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил-2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-4-пиперидил]ацетата (205 мг, 295 мкмоль, 42,7% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z: 629,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-4-пиперидил]уксусная кислота



К раствору метил-2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-4-пиперидил]ацетата (200 мг, 318,11 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (1М водный раствор, 318 мкл, 318,11 мкмоль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного вещества, которое дополнительно растворяли в 5 мл воды и подкисляли с использованием водного раствора бисульфата натрия (рН 5-6). Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с получением 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (150 мг, 244,03 мкмоль, 39,9% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 615,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-1-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

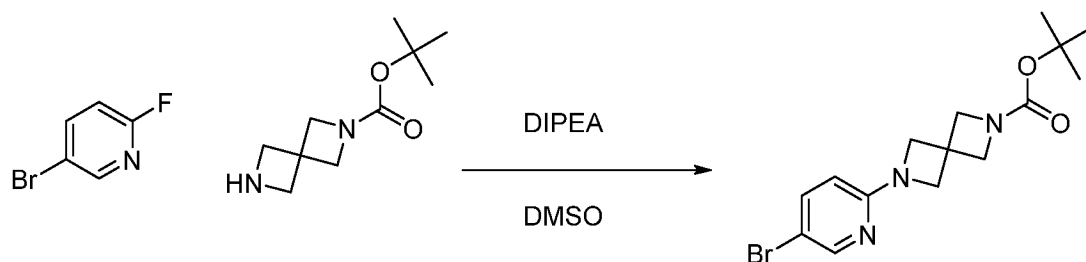


К раствору 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (150 мг, 244,03 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (157,69 мг, 1,22 ммоль, 212,52 мкл) и гексафторфосфат 1-[(1-(Циано-2-этоксидиметиламиноокси)диметиламино)морфолино]]урония (209,02 мг, 488,05 мкмоль) при 0°C. 3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорид (74,51 мг, 218,00 мкмоль) добавляли и перемешивали в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (С18 колонка, 0-100% 0,1% Муравьиная кислота в воде и ацетонитриле). Собранную фракцию лиофилизировали. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием: Колонка: Zorbax Extend C18 (50 x 4,6 мм), 5 мкм, (Подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде качества Milli-Q; Подвижная фаза В: ацетонитрил). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **86** (4,57 мг, 5,04 мкмоль, 2,06% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 902,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,61 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,80 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,80 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,40 Гц, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 4,00 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 8,00 Гц, 1H), 4,81 (d, *J* = 17,20 Гц, 1H), 4,60 (d, *J* = 8,40 Гц, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,33 (d, *J* = 16,00 Гц, 1H), 4,20-3,99 (m, 3H), 3,81 (d, *J* = 12,00 Гц, 2H), 3,11 (t, *J* = 13,20 Гц, 1H), 2,87 (t, *J* = 10,40 Гц, 1H), 2,79-2,71 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 6,80 Гц, 2H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 5H), 1,68-1,32 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 3H).

Пример 87.

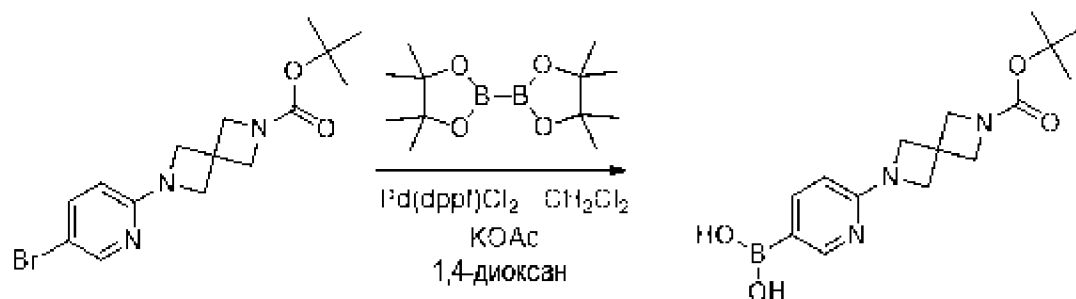
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 87

Стадия 1: *трет*-Бутил-6-(5-бром-2-пиридил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,69 г, 8,52 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,51 г, 42,62 ммоль, 7,42 мл) и 5-бром-2-фтор-пиридин (1,5 г, 8,52 ммоль, 877,19 мкл). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили на колотом льду. Твердое вещество выпадало в осадок, и его фильтровали и сушили с получением *трет*-бутил-6-(5-бром-2-пиридил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,5 г, 4,14 ммоль, 48,57% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z : 356,1 [M+1]).

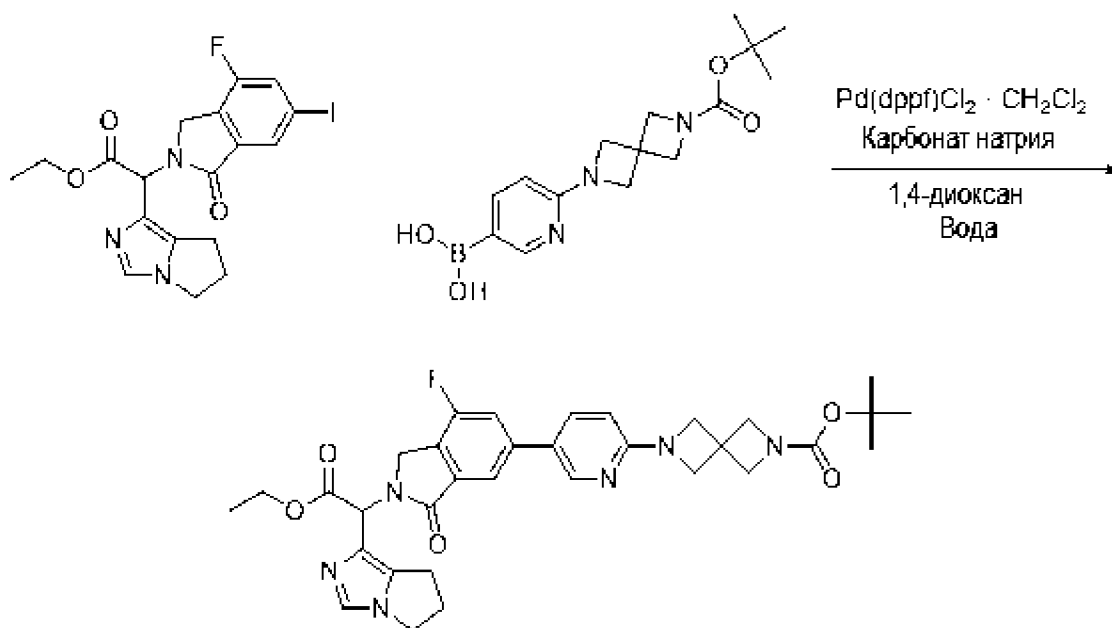
Стадия 2: [6-(2-*трет*-Бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]бороновая кислота



В герметично закупоренной пробирке к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(5-бром-2-пиридил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (650 мг, 1,83 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (698,93 мг, 2,75 ммоль) с последующим добавлением ацетата

калия (360,16 мг, 3,67 ммоль, 229,40 мкл) в реакционную смесь. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин, с последующим добавлением Pd(dppf)₂Cl₂. CH₂Cl₂ (449,52 мг, 550,47 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в термостате в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат выпаривали в условиях пониженного давления с получением [6-(2-*tert*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]бороновой кислоты (810 мг, 1,14 ммоль, 62,17% выход), которую подвергали анализу. Данные ЖХМС (m/z: 320,2 [M+1]).

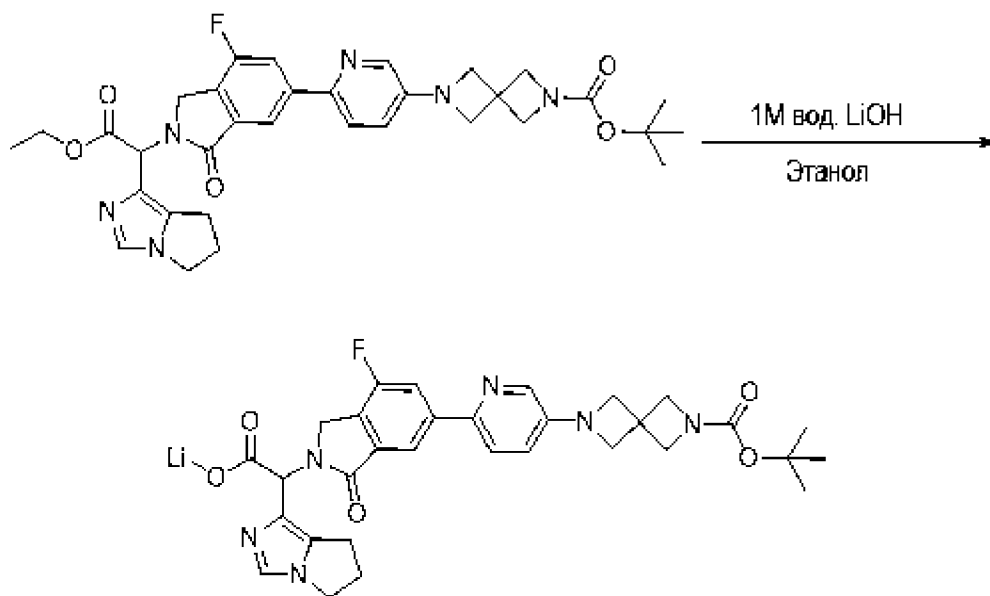
Стадия 3: *tert*-Бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Раствор 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (350 мг, 668,80 мкмоль) и [6-(2-*tert*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]бороновой кислоты (298,84 мг, 936,33 мкмоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) дегазировали азотом в течение 15 минут. Карбонат натрия (212,66 мг, 2,01 ммоль, 84,06 мкл) и [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество промывали водой и сушили. Неочищенное вещество очищали методом

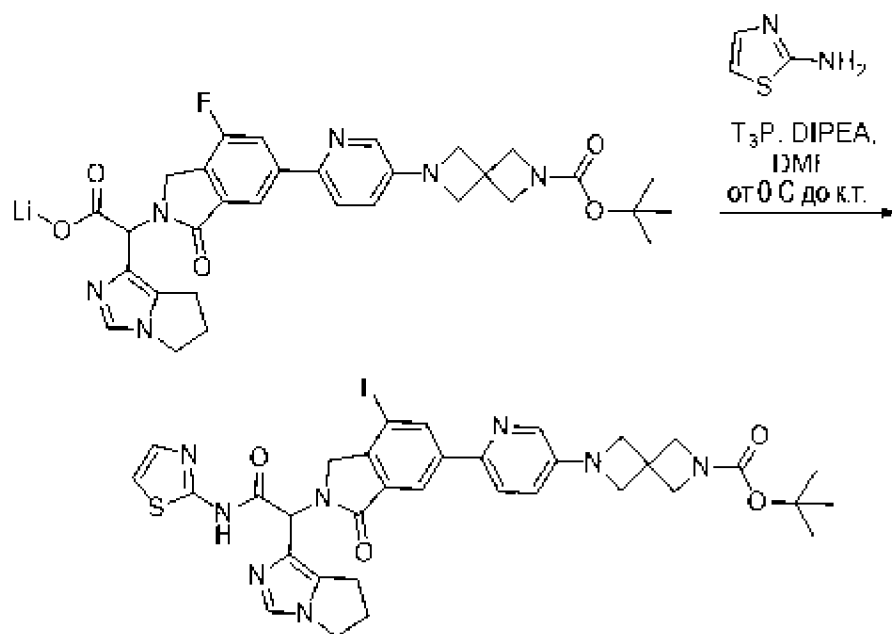
хроматографии на колонке с силикагелем (0-7% Дихлорметан и Метанол) с получением *трет*-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (160 мг, 224,60 мкмоль, 34% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z 671,3 (M+H)⁺.

Стадия 4: [2-[6-[6-(2-*трет*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий



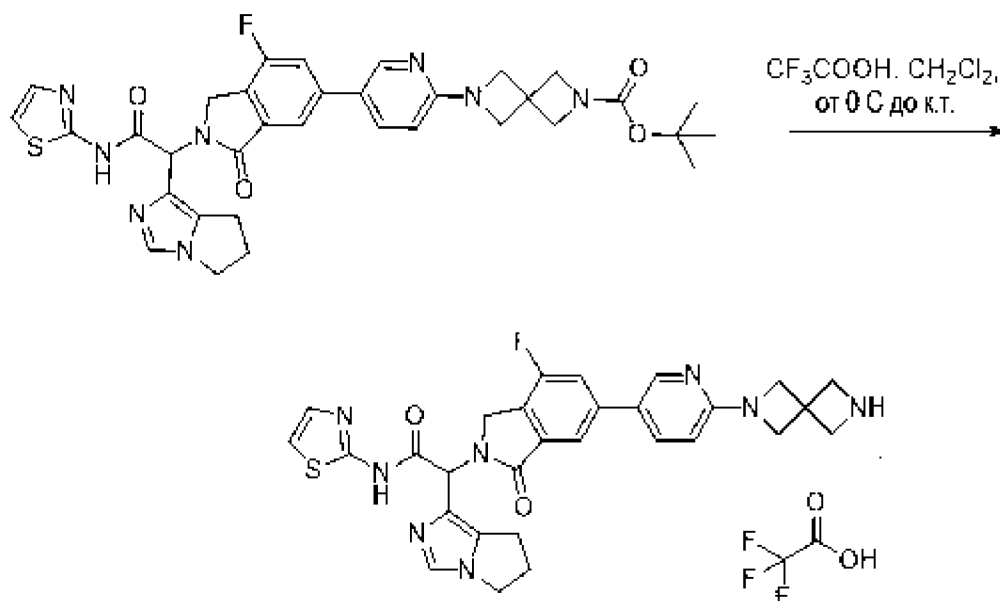
К раствору *трет*-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (440 мг, 713,50 мкмоль) в этаноле (3,2 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (1 М, 784,85 мкл) и перемешивали при 22°C в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления с получением [2-[6-[6-(2-*трет*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (420 мг, 698 мкмоль, 98% выход) ЖХМС : 598,2 (M+H)

Стадия 5: Синтез *трет*-бутил-6-(6-(2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



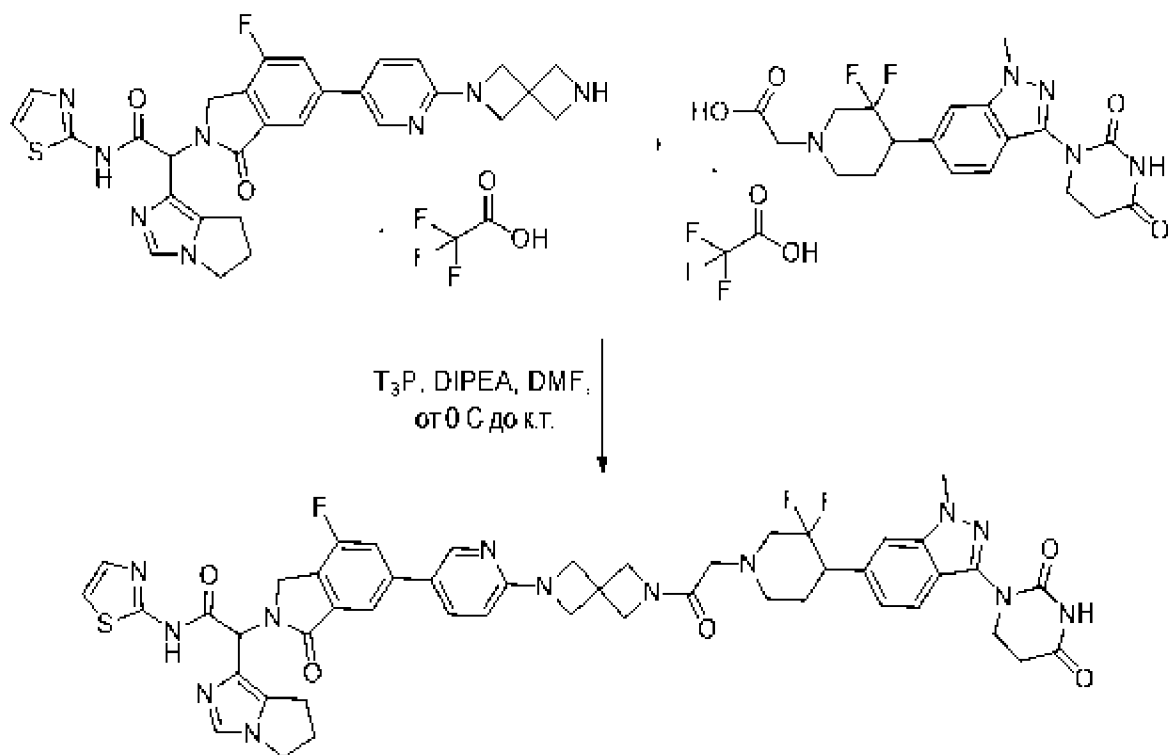
В однокорную круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор [2-[6-[6-(2-*tert*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (400,00 мг, 672,77 мкмоль) и 2-тиазол амина (87,58 мг, 874,59 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (542,95 мг, 672,77 мкмоль, 117,18 мкл) в атмосфере азота при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (521 мкл, 874,59 мкмоль) добавляли при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь добавляли ледяную воду, и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили в условиях пониженного давления с получением *tert*-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (290 мг, 380,47 мкмоль, 56,55% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 671,3 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез 2-(6-(6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида



В однокорюлую круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-6-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (280,00 мг, 417,44 мкмоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли трифторуксую кислоту (475,97 мг, 4,17 ммоль, 321,60 мкл) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества, перегоняли совместно с дихлорметаном, растирали с диэтиловым эфиром и декантировали с получением 2-[6-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (270 мг, 345,06 мкмоль, 82,66% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 571,2 $[M+H]^+$.

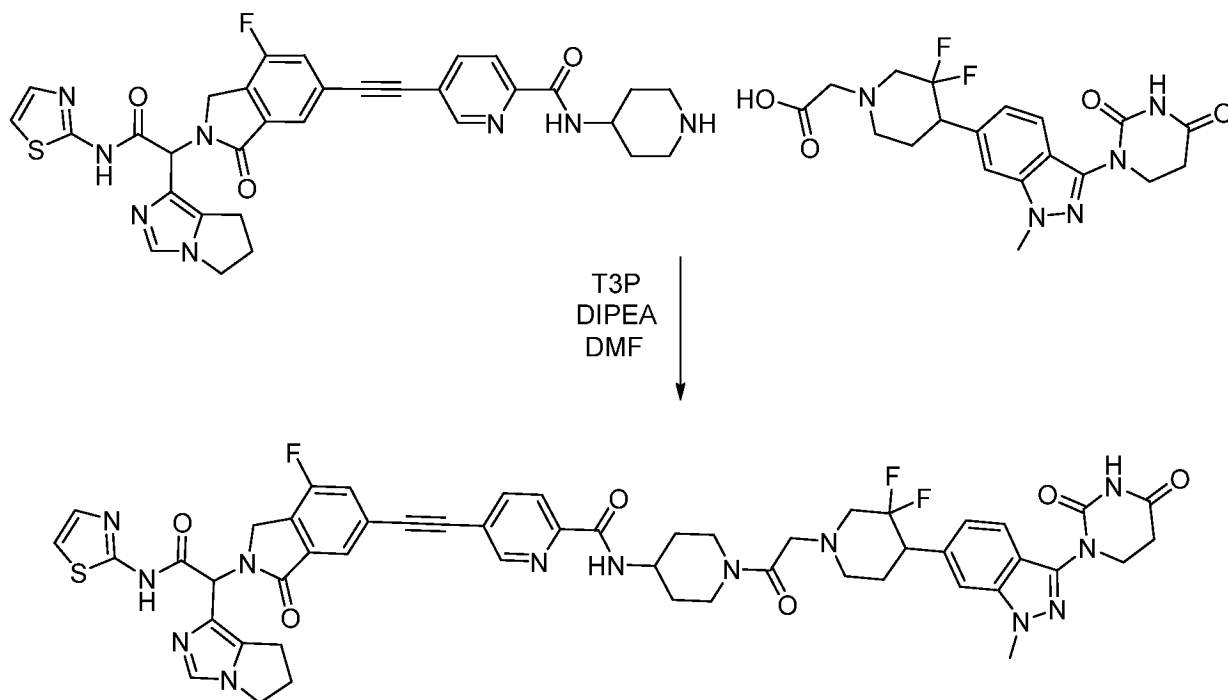
Стадия 7: Синтез 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида



В однокорную круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[6-[6-(2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетата (120 мг, 175,27 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты; 2,2,2-трифторацетата (80,25 мг, 175,27 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (113,26 мг, 876,34 мкмоль, 152,64 мкл) при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (139,42 мг, 438,17 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при той же температуре и перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, с последующим резким градиентом к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **87** (48 мг, 48,95 мкмоль, 27,93% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 975,3[M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 8,60, 2,40 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,81 (d, J = 18,00 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,25-4,15 (m, 6H), 4,12 (s, 2H), 4,02-4,00 (m, 5H), 3,93 (t, J = 6,80 Гц, 3H), 3,21 (d, J = 8,40 Гц, 4H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,78 (t, J = 6,40 Гц, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H).

Пример 88.

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид, Соединение 88

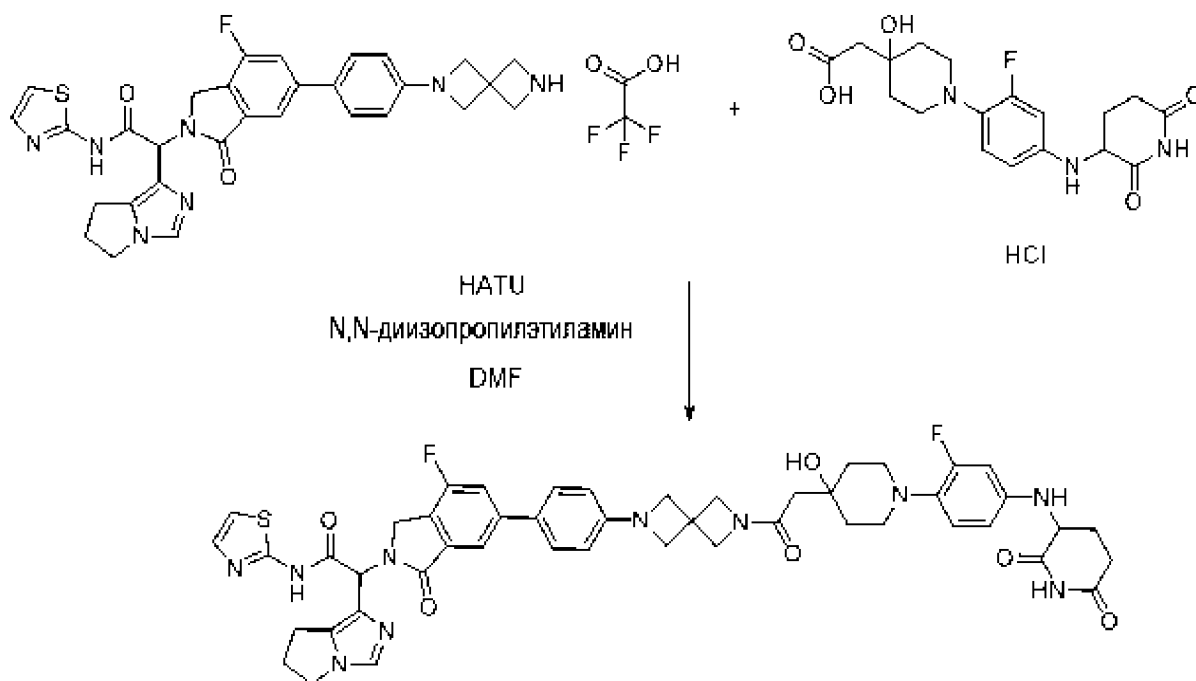


Перемешиваемый раствор 5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамидгидрохлорида (100 мг, 151,25 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (80,98 мг, 151,25 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) охлаждали до 0°C. *N,N*-диизопропилэтиламин (117,29 мг, 907,51 мкмоль, 158,07 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением ангидрида пропанфосфоновой кислоты (50% в *N,N*-диметилформамид) (96,25 мг, 302,50 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки (0-50%, вода (0,1% ацетат аммония) в ацетонитриле в течение 30 минут, с последующим резким градиентом к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **88** (93 мг, 89,01 мкмоль, 58,85% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 1028,3 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,58 (s, 1H), 8,84 (dd, $J = 8,40, 30,00$ Гц, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 4H), 7,27 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H),

6,14 (s, 1H), 4,86 (d, J = 18,00 Гц, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,28 (d, J = 18,40 Гц, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 7H), 3,47 (d, J = 13,20 Гц, 2H), 3,28-3,12 (m, 3H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,36-2,18 (m, 1H), 1,92-1,45 (m, 6H).

Пример 89.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 89

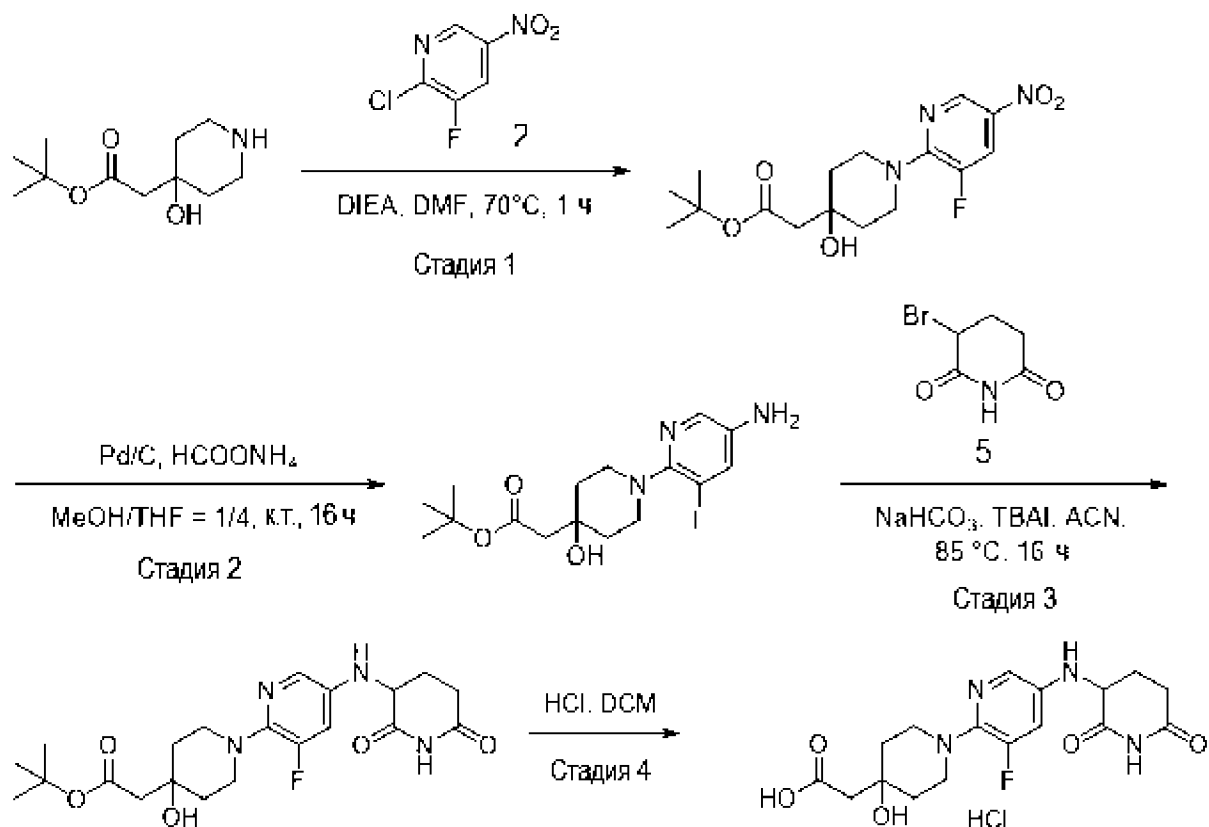


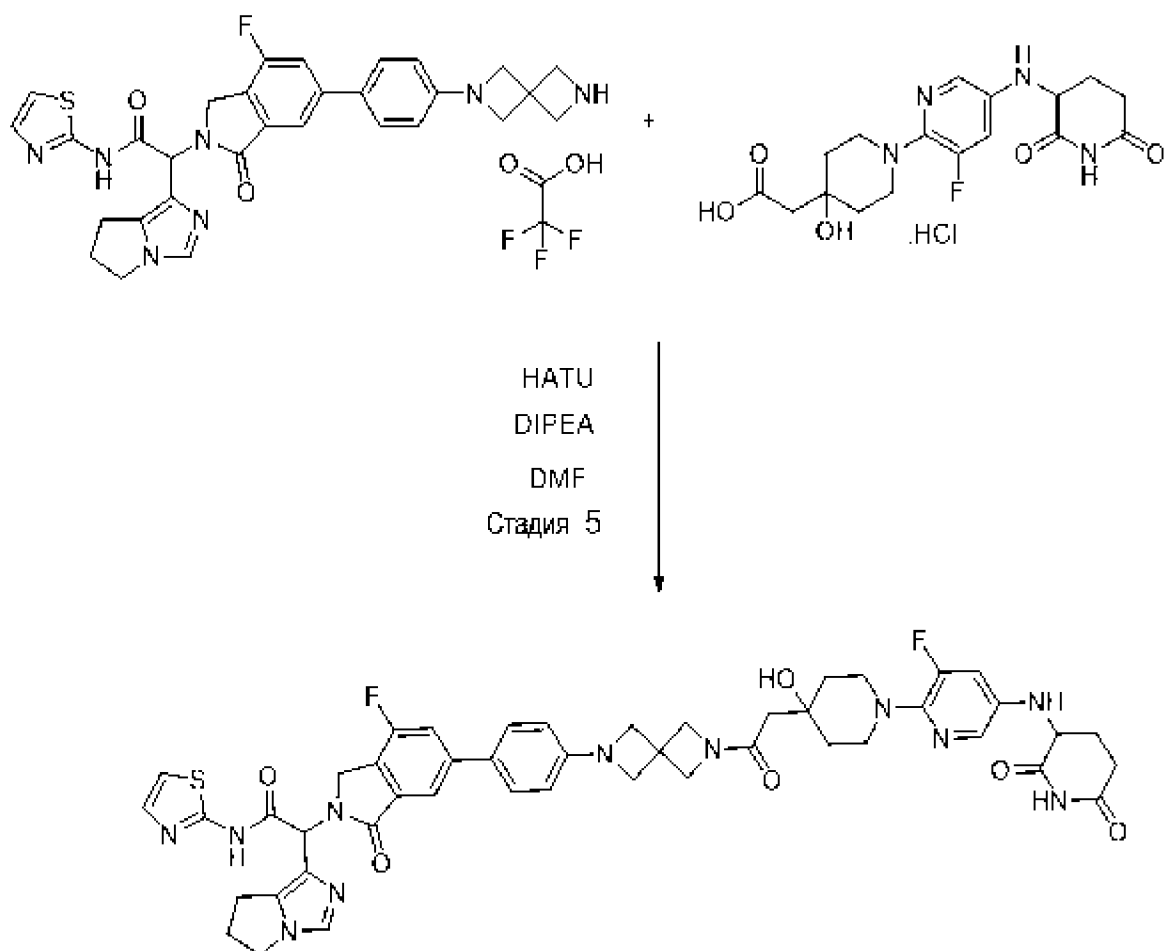
К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторуксусной кислоты (100 мг, 146,27 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (60,82 мг, 146,27 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) при 0°С добавляли N,N-диизопропилэтиламин (94,52 мг, 731,34 мкмоль, 127,39 мкл) с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (66,74 мг, 175,52 мкмоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С18 колонку (100 г) для очистки (0-50% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, с последующим резким градиентом к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции собирали, замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **89** (21 мг, 22,24 мкмоль, 15,21% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z: 931,3[M+H], ¹H-

ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 12,53 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 11,20$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,40$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 3,20$ Гц, 1H), 6,86 (t, $J = 9,60$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,40, 14,8$ Гц, 1H), 6,42 (d, $J = 8,40$ Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,27-4,24 (m, 2H), 4,20-4,01 (m, 9H), 2,90-2,60 (m, 8H), 2,59 (d, $J = 4,00$ Гц, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 3H), 1,63-1,59 (m, 2H). Протонный сигнал было невозможно зарегистрировать из-за поглощения водой.

Пример 90.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 90





Стадия 1: *трет*-бутил-2-[1-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат

К раствору 2-хлор-3-фтор-5-нитропиридина (2 г, 11,33 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (2,20 г, 16,99 ммоль, 2,96 мл) в N,N-диметилформаиде (10 мл) добавляли *трет*-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетат (2,68 г, 12,46 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь вливали в воду (20 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 мин. Выпадало большое количество желтого осадка. Смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[1-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (4,3 г, 10,89 ммоль, 96% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,84 (dd, J = 1,2, 2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,40 (s, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2: *трет*-бутил-2-[1-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат

К раствору *трет*-бутил-2-[1-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (4,3 г, 12,10 ммоль) и палладия 10% на угле (430 мг, 354,04 мкмоль) в метаноле (8 мл) и тетрагидрофуране (32 мл) добавляли формиат аммония (3,83 г, 60,69 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Смесь разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[1-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2 г, 6,15 ммоль, 51% выход, 67% чистота) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 326,2 [M + H]⁺

Стадия 3: *трет*-бутил-2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат

К раствору *трет*-бутил-2-[1-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,55 г, 4,76 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (1,83 г, 9,53 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) добавляли бикарбонат натрия (1,20 г, 14,30 ммоль, 556,14 мкл) и йодид тетрабутиламмония (176 мг, 476,49 мкмоль). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 0/1) с получением *трет*-бутил-2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,42 г, 3,19 ммоль, 67% выход) в виде насыщенно коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 437,3 [M + H]⁺

Стадия 4: 2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (9 г, 20,62 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли раствор хлороводорода (4,0М в 1,4-диоксане, 90 мл, 360 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли путем концентрирования в условиях пониженного давления и остаток растирали с диэтиловым эфиром (100 мл) в течение 0,5 ч. После сушки вещества получали гидрохлорид 2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (8,0 г, 17,93 ммоль, 86,94% выход) в виде бледно-голубого твердого вещества. ЖХМС m/z = 381,0 [M+H]⁺

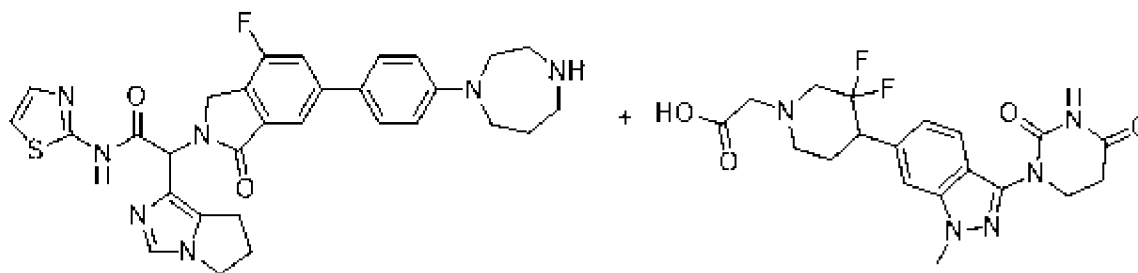
Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

К раствору 2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (47,62 мг, 125,19 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (0,6 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (49,78 мг, 385,20 мкмоль, 67,09 мкл). 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (40,28 мг, 105,93 мкмоль) добавляли и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Твердые вещества по большей части растворяли после перемешивания в течение 15 мин. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторацетат (65,84 мг, 96,30 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (0,3 мл) добавляли при 0 °С и нагревали до 25 °С. Реакционную смесь подкисляли 4-5 каплями трифторуксусной кислоты и вводили непосредственно в C18 колонку (50 г C18) для очистки методом жидкостной хроматографии низкого давления (5% - 100% ацетонитрил (+0,1% трифторуксусной кислоты) в воде (+0,1% трифторуксусной кислоты) в течение 12 минут). Чистые фракции нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (около 60 мл) и экстрагировали дважды смесью изопропанол:хлороформ (1:4). Органический слой выпаривали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и вводили в колонку с 24 г силикагеля, промытую 100% дихлорметаном, и очищали с использованием градиента 0% - 20% метанола в дихлорметане в течение 20 минут. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане, переносили во флакон емкостью 8 мл и выпаривали в условиях пониженного давления. Воду (1 мл) и ацетонитрил (1 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали при -78°С и лиофилизировали с получением Соединения **90** (38,9 мг, 41,32 мкмоль, 42,91% выход). ЖХМС (ИЭР+): 932,3 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,49 (dd, J = 2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 14,8, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,81 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,76 – 4,69 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,21 (ddd, J = 12,1, 7,7, 4,8 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 8H), 3,16 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 2,99 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 2,74 –

2,57 (m, 2H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,81 (qd, $J = 12,3, 4,7$ Гц, 1H), 1,66 (t, $J = 10,5$ Гц, 2H), 1,54 (d, $J = 12,6$ Гц, 2H).

Пример 91.

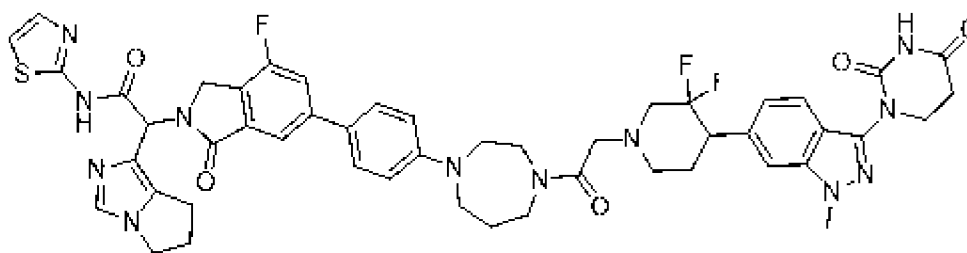
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-1,4-дiazепан-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 91



T3P (50 масс. % в этилацетате)

DIPEA

DMF



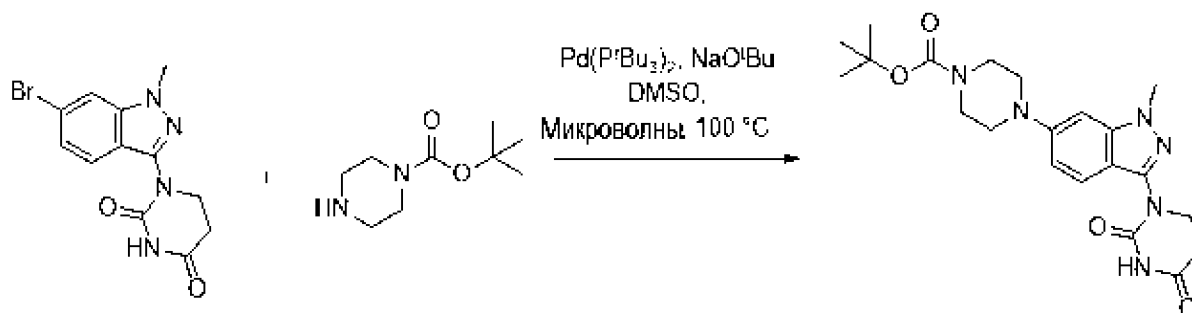
Перемешиваемый раствор 2-[6-[4-(1,4-дiazепан-1-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (120 мг, 197,33 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (84,52 мг, 157,86 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) охлаждали до 0 °С. *N,N*-диизопропилэтиламин (153,02 мг, 1,18 ммоль, 206,22 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (125,57 мг, 394,65 мкмоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки (0-50% 0,1% ацетат аммония в воде и ацетонитриле в течение 30 минут, с последующим резким градиентом к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения 91 (95 мг, 96,45 мкмоль, 48,88% выход) в

виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z 975,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,62-7,57 (m, 6H), 7,49 (d, J = 3,60 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,05 (t, J = 8,80 Гц, 1H), 6,88 (q, J = 9,20 Гц, 2H), 6,14 (d, J = 4,80 Гц, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 7H), 3,68-3,44 (m, 6H), 3,28-3,11 (m, 4H), 2,76 (t, J = 6,80 Гц, 3H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 3H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,92-1,68 (m, 3H).

Пример 92.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 92

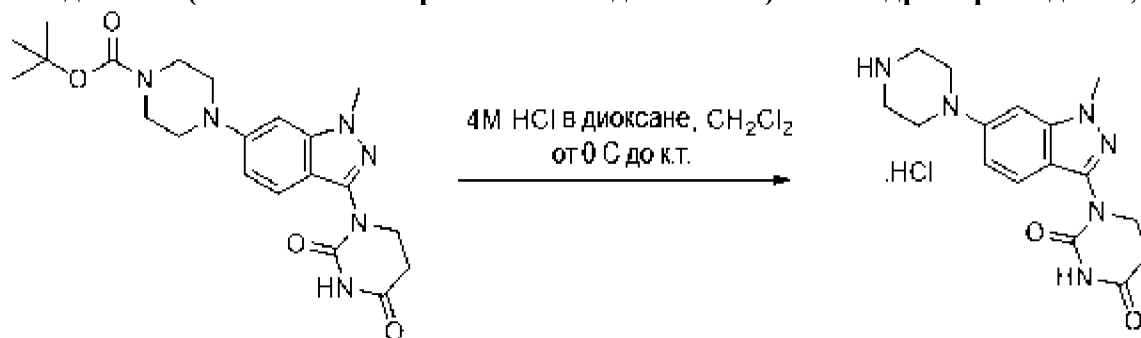
Стадия 1: трет-Бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Сосуд для микроволновой обработки емкостью 10 мл, содержащий хорошо перемешанный раствор 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (300 мг, 928,38 мкмоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (238 мг, 1,28 ммоль) в DMSO (4 мл), дегазировали азотом в течение 10 мин. трет-Бутоксид натрия (245,60 мг, 2,56 ммоль) и Бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0) (21,77 мг, 42,59 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционный сосуд нагревали при 100°C в течение 0,5 ч при микроволновом облучении. Воду (20 мл) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и желаемый продукт элюировали 80 % этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-

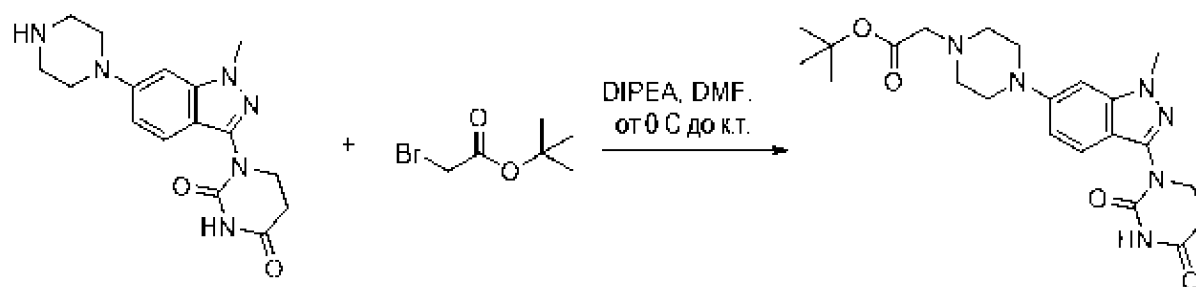
ил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 415,48 мкмоль, 48,77% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 429,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-(1-метил-6-пиперазин-1-илиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *tert*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,25 г, 583,45 мкмоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли раствор хлороводорода (4,0 М в 1,4-диоксане, 2,92 ммоль, 730 мкл) при 0°C. Суспензию перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали с диэтиловым эфиром и декантировали с получением 1-(1-метил-6-пиперазин-1-илиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона, гидрохлорида (0,187 г, 183,60 мкмоль, 31,47% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 329,1 $[M+H]^+$.

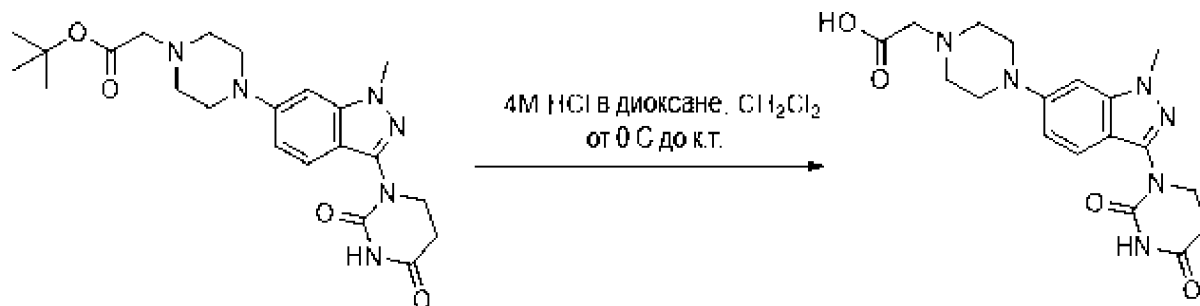
Стадия 3: *tert*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетат



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 1-(1-метил-6-пиперазин-1-илиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона; гидрохлорида (0,187 г, 512,57 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (331,23 мг, 2,56 ммоль, 446,40 мкл) в атмосфере азота при 0°C. *tert*-Бутил-2-бромацетат (109,98 мг, 563,83 мкмоль, 82,69 мкл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органический слой промывали с использованием насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с

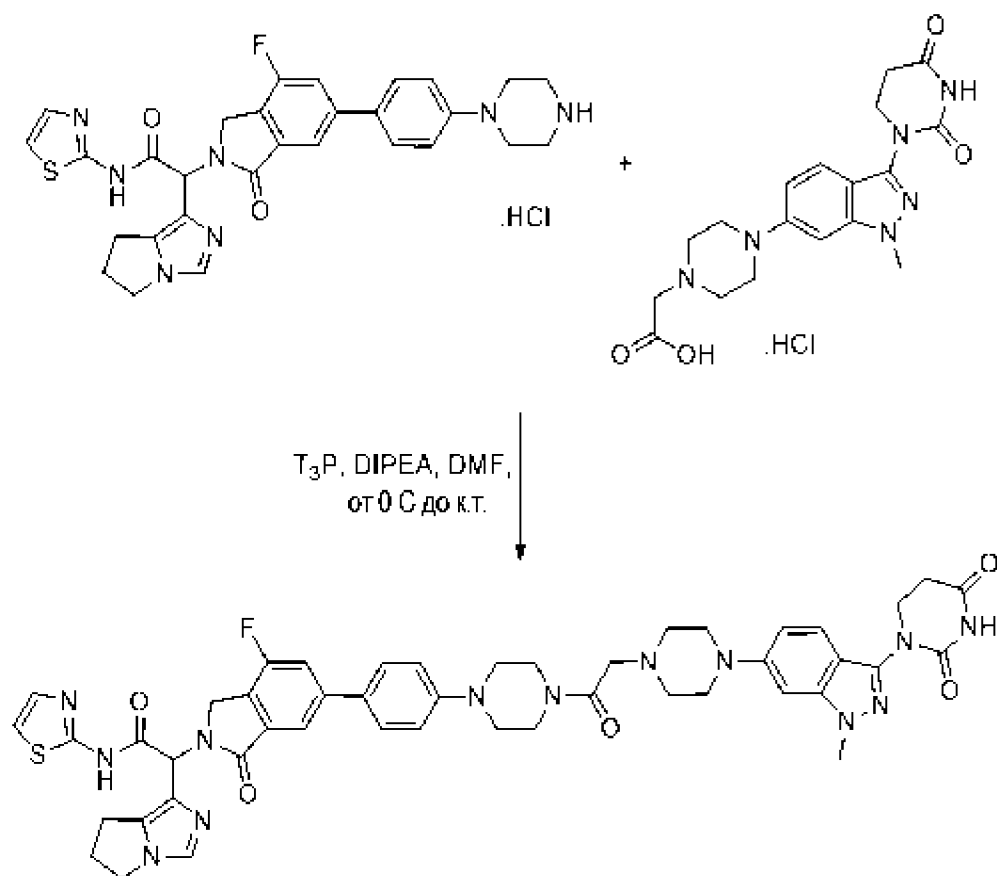
получением неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и желаемый продукт элюировали 0 - 70 % этилацетатом в петролейном эфире с получением *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетата (0,135 г, 271,82 мкмоль, 53,03% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 443,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетата (0,135 г, 305,08 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли раствор хлороводорода (4,0M в 1,4-диоксане, 0,38 мл, 1,53 ммоль) при 0°C. Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, растирали с диэтиловым эфиром и декантировали с получением гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты (0,112 г, 214,38 мкмоль, 70,27% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 387,1 $[M+H]^+$.

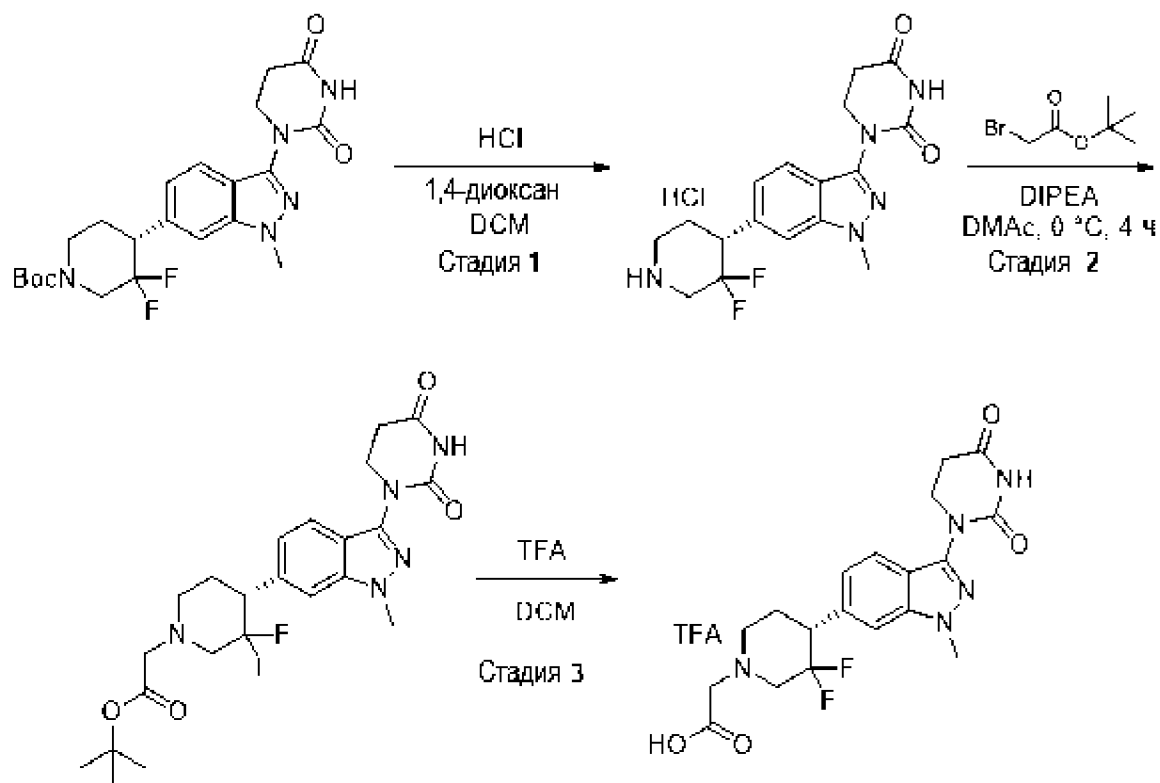
Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

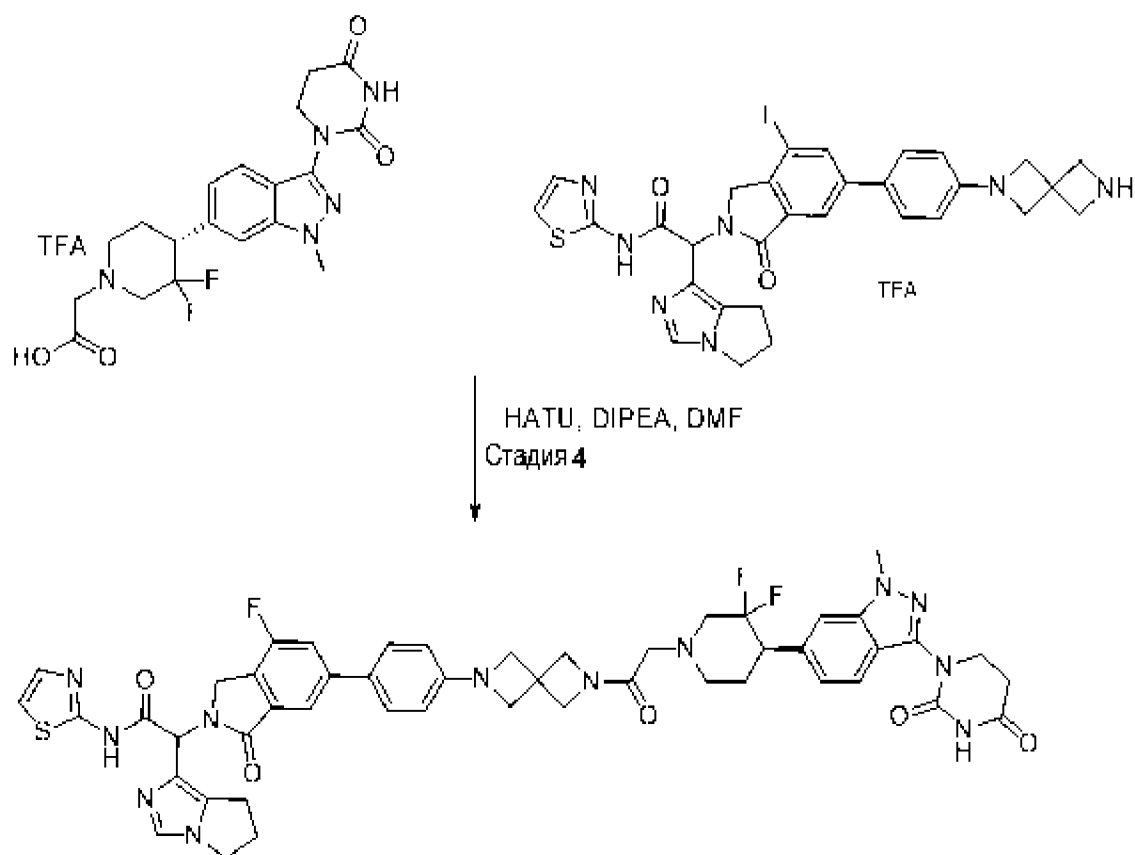


В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-(4-пиперазин-1-илфенил)изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (120 мг, 201,99 мкмоль) и гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты (111,04 мг, 262,58 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (130,53 мг, 1,01 ммоль, 175,91 мкл) в атмосфере азота при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате; 128,54 мг, 403,97 мкмоль) добавляли при той же температуре и позволяли к перемешиваемому при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 55% ацетонитрила в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения 92 (50 мг, 53,89 мкмоль, 26,68% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС *m/z*: 924,3 (M-H). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,48 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 4H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,50 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,60 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,03-3,98 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (d, J = 5,20 Гц, 2H), 3,71 (d, J = 50,40 Гц, 2H), 3,34-3,31 (m, 4H), 3,31-3,24 (m, 6H), 2,75-2,74 (m, 3H), 2,53-2,67 (m, 4H), 2,53-2,50 (m, 3H).

Пример 93.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 93





Стадия 1: 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид

трет-Бутил-(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (*Промежуточное соединение Z1*, 325 мг, 701,22 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан:метанол (1:1, 3 мл) и раствор хлороводорода (4,0M в 1,4-диоксане, 3,51 мл, 14 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Твердый остаток помещали в глубокий вакуум с получением 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (280 мг, 665,30 мкмоль, 94,88% выход). ЖХМС (ИЭР+): 364,1 (M+H)

Стадия 2: *трет*-Бутил-2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат

1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (285 мг, 784,34 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (304,11 мг, 2,35 ммоль, 409,85 мкл) смешивали в DMAc (0,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. *трет*-Бутил-2-бромацетат (168,29 мг, 862,78 мкмоль, 126,53 мкл) добавляли в реакционную смесь и смесь нагревали до 23°C при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (вод., насыщ.). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили

сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата (330 мг, 656,54 мкмоль, 83,71% выход). ЖХМС (ИЭР+): 478,2 (M+N) / 422,2 (M-t-Bu+N)

Стадия 3: 2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат

трет-Бутил-2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат (330 мг, 691,09 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (1,42 г, 12,44 ммоль, 958,39 мкл) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли к метил-трет-бутиловому эфиру (20 мл) при перемешивании при 0-5 °С. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 2400 об/мин в течение 5 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Метил-трет-бутиловый эфир (20 мл) добавляли к твердому веществу и полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 2400 об/мин в течение 5 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Летучие вещества выпаривали в вакууме и твердого вещества помещали в глубокий вакуум в течение 1 ч с получением 2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (150 мг, 274,55 мкмоль, 39,73% выход). ЖХМС (ИЭР+): 422,2 (M+N)

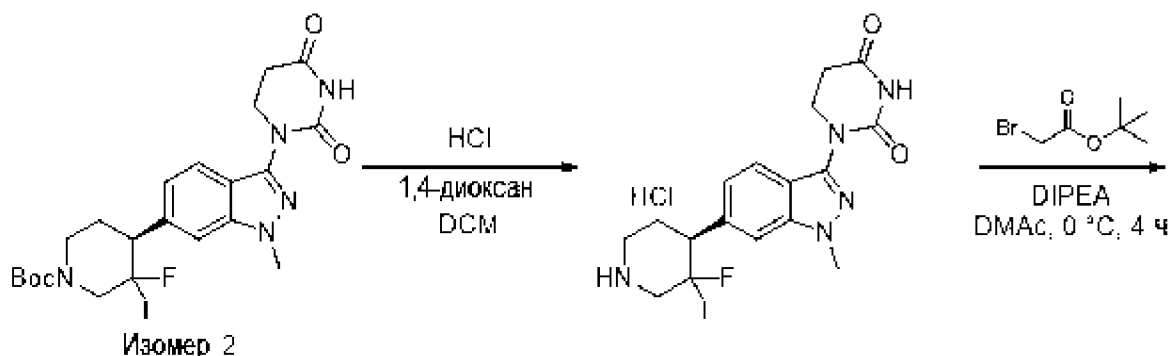
Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамид

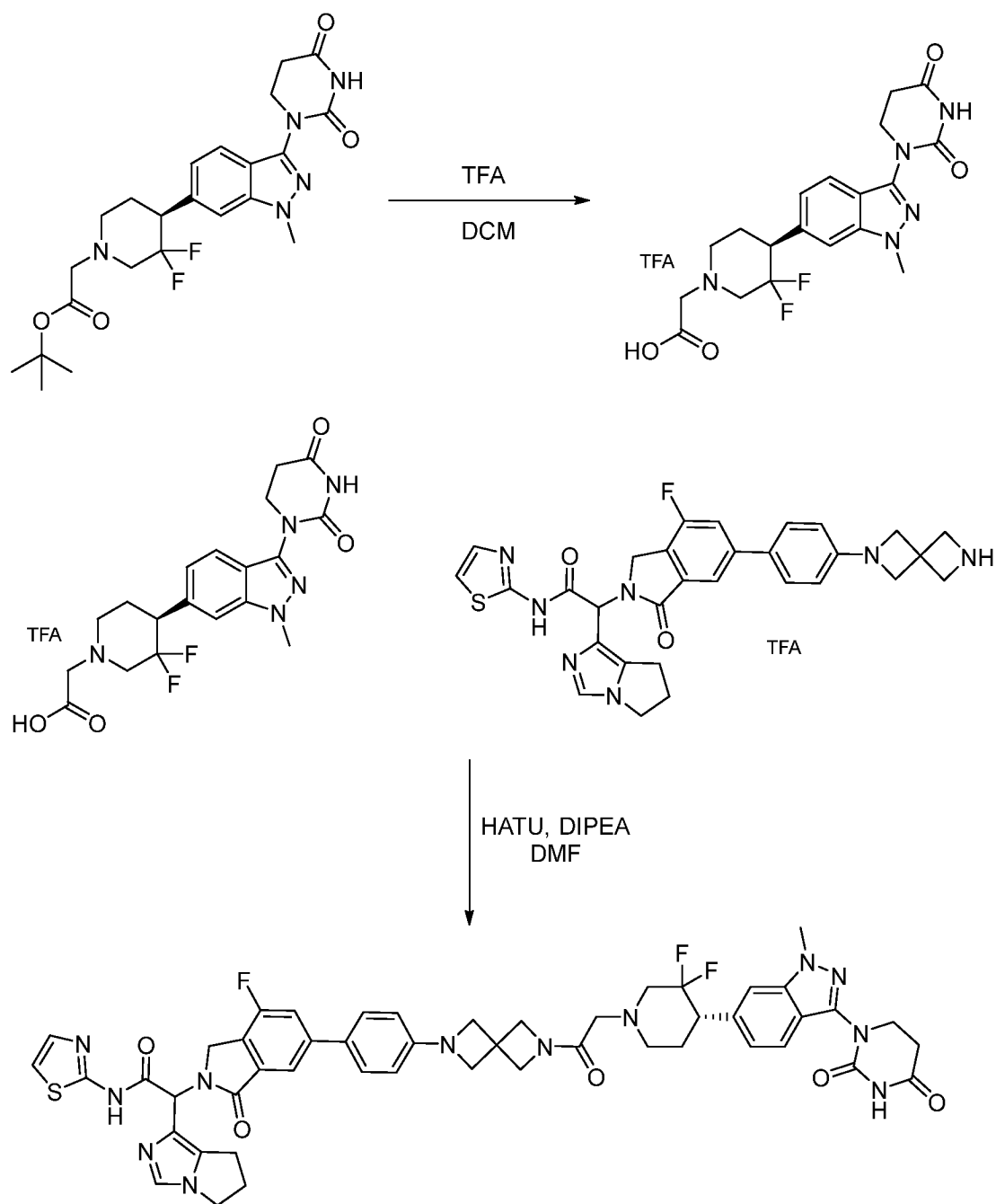
2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-гиазол-2-илацетамида, трифторацетат (240 мг, 351,04 мкмоль) и 2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (147,93 мг, 351,04 мкмоль) смешивали в N,N-диметилформамиде, реакционную смесь охлаждали до 0°C. N,N-диизопропилэтиламин (272,22 мг, 2,11 ммоль, 366,87 мкл) добавляли в реакционную смесь и 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-

оксидгексафторфосфат (133,48 мг, 351,04 мкмоль) добавляли и реакционную смесь охлаждали при 4°C в течение 16 ч. Воду (300 мкл) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 2 ч. Смесь вводили в 100 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде (+ 0,1% трифторуксусной кислоты). Чистые фракции объединяли и делили между 20:80 iPrOH:хлороформ и бикарбоната натрия (вод., насыщ.). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Твердое вещество растворяли в 70:30 ацетонитриле:воде, облучали ультразвуком для солюбилизации, замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **93** (150 мг, 151,07 мкмоль, 43,04% выход). ЖХМС (ИЭР+): 973,2 (M+H), ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,45 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 7,40 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,75 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,14 (d, J = 17,7 Гц, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 7H), 3,92 (s, 4H), 3,85 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,16 (qd, J = 14,9, 14,3, 7,1 Гц, 5H), 2,92 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 2,65 – 2,45 (m, 2H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,28 – 2,11 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H).

Пример 94.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 94





Стадия 1: 1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

трет-Бутил-(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (*Промежуточное соединение Z2*, 261,00 мг, 563,14 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и раствор хлороводорода (4,0M в 1,4-диоксане, 0,28 мл, 11,26 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 24 ч. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Вещество помещали в глубокий вакуум с получением 1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (225 мг, 545,87 мкмоль, 96,93% выход) в виде плотного белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 364,2 (M+Na).

Стадия 2: *трет*-Бутил-2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат

1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (227,20 мг, 625,28 мкмоль) растворяли в DMAc (3,5 мл) при 0°C. N,N-диизопропилэтиламин (404,05 мг, 3,13 ммоль, 544,55 мкл) добавляли и реакционную смесь охлаждали до 0°C. *трет*-бутил-2-бромацетат (121,96 мг, 625,28 мкмоль, 91,70 мкл) добавляли. Температуру реакции повышали до 35°C. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (вод., насыщ.). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в этилацетате). Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата (298 мг, 605,36 мкмоль, 96,81% выход). ЖХМС (ИЭР+): 478,2 (M+H) / 422,2 (M-tBu+H)

Стадия 3: 2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат

трет-Бутил-2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат (286,50 мг, 600 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл). Трифторуксусную кислоту (752,55 мг, 6,60 ммоль, 508,48 мкл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 4 ч. Реакционную смесь добавляли к метил-трет-бутиловому эфиру (20 мл) при перемешивании при 0-5 °C. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 1600 об/мин в течение 3 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Метил-трет-бутиловый эфир (20 мл) добавляли к твердому веществу и полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 1600 об/мин в течение 3 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Летучие вещества выпаривали в вакууме и твердого вещества помещали в глубокий вакуум в течение 1 ч с получением 2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (320 мг, 567,78 мкмоль, 94,63% выход). ЖХМС: вр. удерж. = 0,951 мин, MS (ИЭР+): 422,3 (M+H)

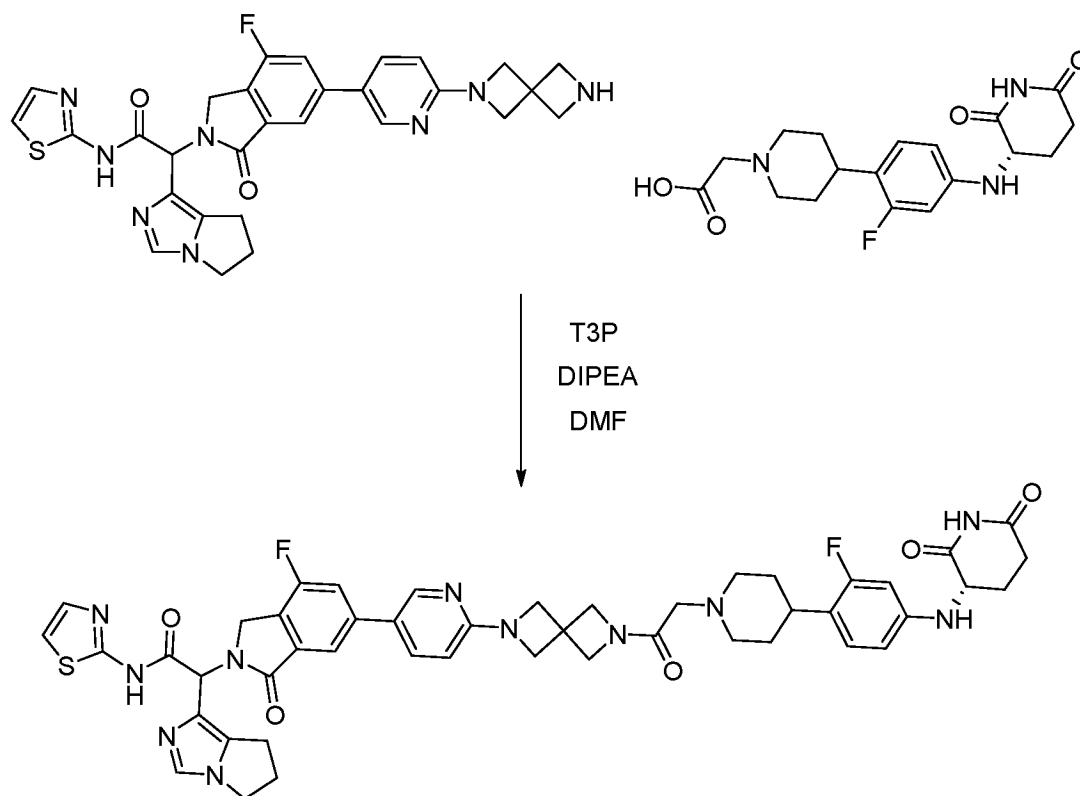
Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-

пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (354,03 мг, 517,83 мкмоль) и 2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (218,21 мг, 517,83 мкмоль) смешивали в N,N-диметилформамиде (7 мл), реакционную смесь охлаждали до 0°C. N,N-диизопропилэтиламин (468,47 мг, 3,62 ммоль, 631,36 мкл) добавляли в реакционную смесь и 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (236,27 мг, 621,40 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Воду (1 мл) и метанол (0,5 мл) добавляли в реакционную смесь. Перемешивали 30 минут. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде (+ 0,1% трифторуксусной кислоты). Чистые фракции объединяли и делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (вод., насыщ.). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0% - 20% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали. Твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрил:вода. Замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **94** (125 мг, 127,82 мкмоль, 24,68% выход). ЖХМС: (ИЭР+): 973,3 (M+H) / 482,5 (M+2H /2); MS (ИЭР-): 971,0 (M-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,53 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J* = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 – 7,51 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,03 (d, *J* = 6,0 Гц, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,29 – 3,11 (m, 3H), 2,99 (d, *J* = 10,7 Гц, 1H), 2,87 – 2,53 (m, 4H), 2,48 – 2,35 (m, 2H), 2,34 – 2,16 (m, 1H), 1,99 – 1,59 (m, 1H) (поглощение растворителем зарегистрировано).

Пример 95.

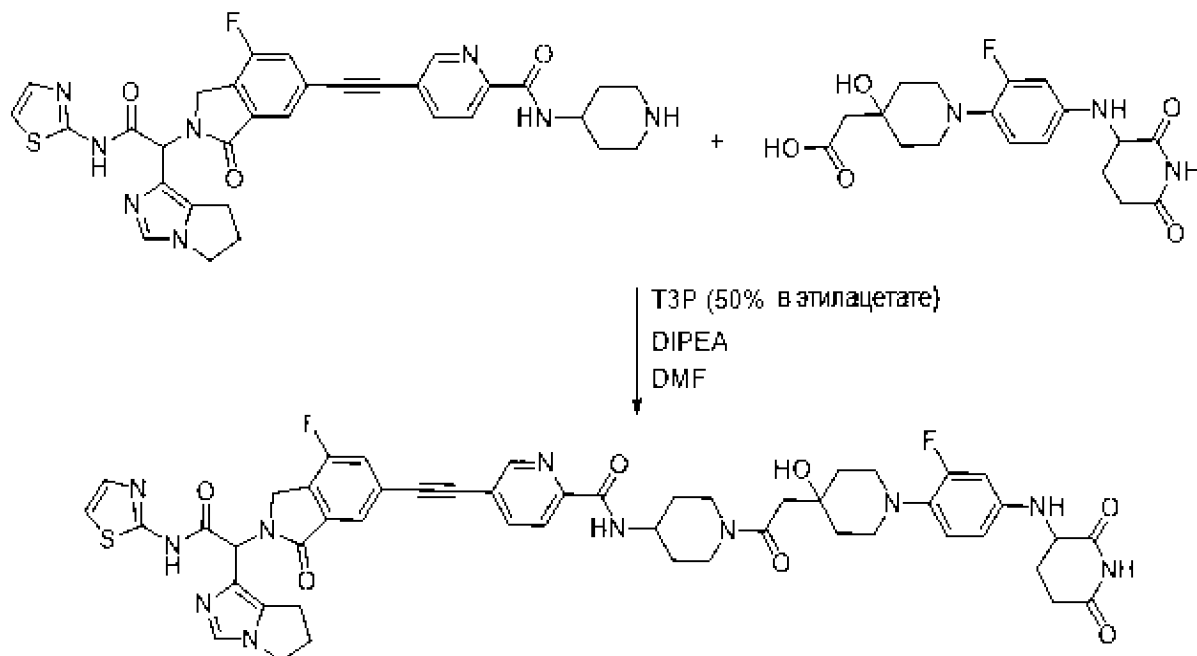
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 95



К перемешиваемому раствору 2-[6-[6-(2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (160 мг, 233,69 мкмоль) и 2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (112,13 мг, 280,43 мкмоль, 021) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (151,02 мг, 1,17 ммоль, 203,52 мкл) с последующим добавлением ангидрида пропанфосфоновой кислоты (185,89 мг, 584,23 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Соединение очищали методом обращенно-фазовой колоночной препаративной ВЭЖХ (Колонка: C18 Gold колонка, Подвижная фаза: ацетонитрил в 10 mM ацетат аммония в воде). Чистые фракции собирали, замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **95** (50 мг, 54,23 мкмоль, 23,21% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС *m/z*: 916,3, [M+1], ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,40 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,40 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,80 Гц, 1H), 6,52-6,46 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = Гц, 1H), 4,81 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 17,60 Гц, 2H), 4,17 (s, 4H), 4,15 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = Гц, 3H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 3H), 1,92-1,66 (m, 5H), (Протонный сигнал отсутствовал из-за поглощения растворителем и водой).

Пример 96.

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид, Соединение 96



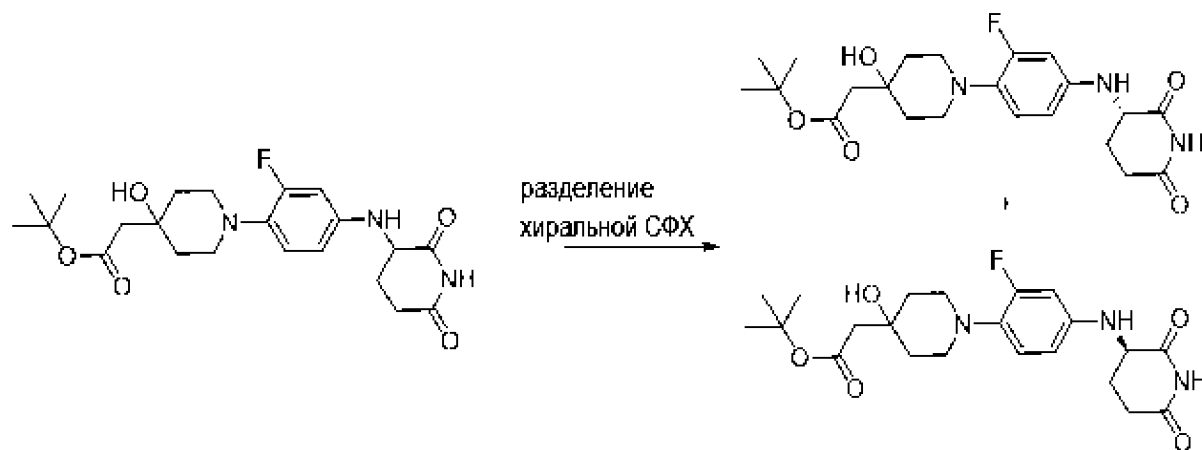
К перемешиваемому раствору 5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамидгидрохлорида (170 мг, 257,13 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (106,93 мг, 257,13 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (199,39 мг, 1,54 ммоль, 268,72 мкл) с последующим добавлением ангидрида пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате) (163,63 мг, 514,26 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки (Смесь с градиентом: 0-50% 0,1% ацетат аммония в воде в ацетонитриле в течение 30 минут, с последующим резким градиентом к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и замораживали и лиофилизировали с получением Соединения 96 (125,5 мг, 126,93 мкмоль) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР-) m/z : 984,3 [М-Н]; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,55 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,87 (dd, $J = 2,00, 0,8$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,50 (dd, $J = 15,20, 2,4$ Гц, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 18,8$ Гц, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 4H), 3,15-3,19 (m, 1H),

2,91-2,87 (m, 4H), 2,77-2,67 (m, 3H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,87-1,63 (m, 10H).

Пример 97.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[*(3S)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 97

Стадия 1: трет-Бутил-2-[1-[4-[[*(3S)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



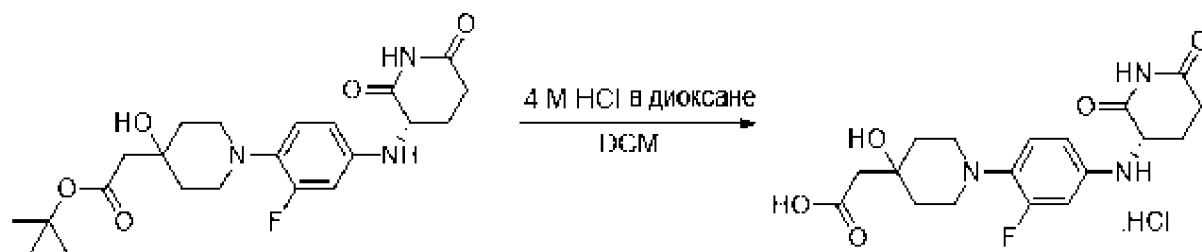
Рацемическую смесь *трет*-бутил-2-[1-[4-[[*(2,6)*-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (*Пример 70, стадия 3*, 2 г, 4,59 ммоль) разделяли методом хиральной СФХ. 2,0 г образец растворяли в 22,0 мл ацетонитрила.

Условия разделения методом СФХ: Колонка: LUX A1 [250*10 мм, размер частиц 5 микрон]; Подвижная фаза: CO₂: Изопропанол (45:55); Скорость потока: 12 г/мин; Время цикла: 11,0 мин; Противодавление: 100 бар UV collection, длина волны: 254 нм; Объем: 0,4 мл в пробе

Элюированный первым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[[*(3S)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (850 мг, 1,84 ммоль, 40,04% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z: 436,0 [M+H], ЖХМС (ИЭР+) m/z: 436,2 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,77 (s, 1H), 6,83 (t, J = 12,00 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 20,00 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 12,00 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,29-4,12 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 5H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 3H), 1,65 (d, J = 16,80 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H), 99,18 % э.и. по данным хиральной СФХ (вр. удерж. = 2,33 мин), Удельное оптическое вращение: -46,2° [α]_D²⁰

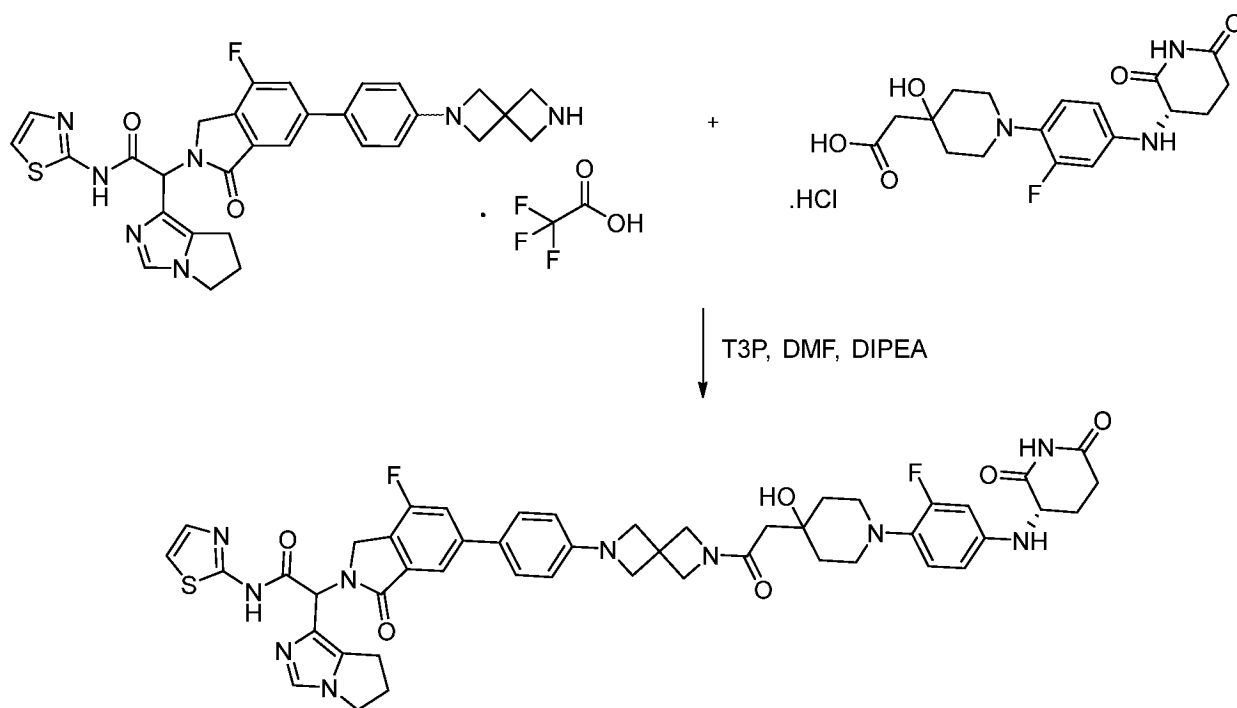
Элюированный вторым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[[*(3R)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (530 мг, 1,17 ммоль, 25,52% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 436,0 [M+H], ЖХМС (ИЭР+) m/z : 436,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1H), 6,84 (t, J = 13,20 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 20,00 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 12,40 Гц, 1H), 5,77 (d, J = 10,40 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 5H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,64 (d, J = 18,00 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H), 99,13 % э.и. по данным хиральной СФХ (вр. удерж. = 4,92 мин), Удельное оптическое вращение: +46,8° [α]_D²⁰

Стадия 2: гидрохлорид 2-[1-[4-[[*(3S)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[[*(3S)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (600 мг, 1,38 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли хлороводород (4М раствор в 1,4-диоксане, 1,72 мл, 6,89 ммоль) капельно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие вещества удаляли путем ротационного выпаривания. Остаток растирали дважды с диэтиловым эфиром (2 x 10 мл). Твердый остаток сушили с помощью ротационного вакуумного испарителя с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[*(3S)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (610 мг, 1,09 ммоль, 78,96% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 380,0 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,03 (bs, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,70 (d, J = 15,20 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 11,40, 6,80 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 11,60, 4,40 Гц, 1H), 3,88-3,65 (m, 5H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,33 (bs, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 2H).

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[*(3S)*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро-[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

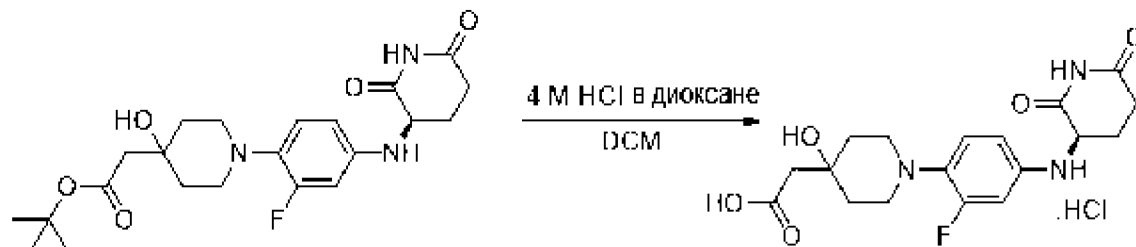


2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (270 мг, 394,92 мкмоль) и гидрохлорид 2-[1-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (197,07 мг, 473,91 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформамиде (5 мл). *N,N*-диизопропилэтиламин (357,29 мг, 2,76 ммоль, 481,52 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате, 176 мкл, 188,49 мг, 592,39 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (С18 колонка (100 г); 0% - 50% в ацетонитриле в воде (0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения 97 (143,5 мг, 150,39 мкмоль, 38,08% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС (ИЭР+): 931,3 [M+H], ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,60 - 12,33 (s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 5H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,85 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,59 - 6,47 (m, 3H), 6,42 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,78 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 4,12 - 3,93 (m, 8H), 2,93 - 2,66 (m, 6H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,47 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (td, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 3H), 1,68 - 1,57 (m, 2H)

Пример 98.

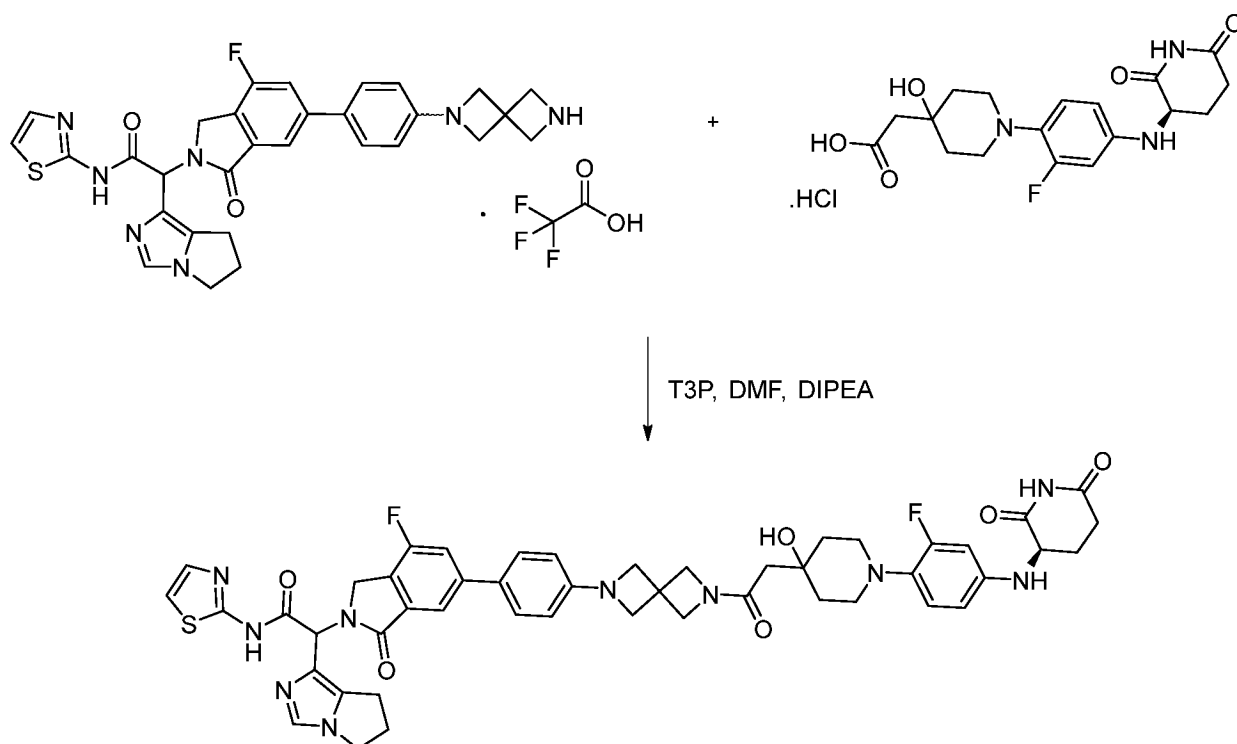
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 98

Стадия 1: 2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (530 мг, 1,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 1,52 мл, 6,09 ммоль) капельно. После добавления реакцию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 6 ч. Летучие вещества удаляли путем ротационного выпаривания. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 X 10 мл) дважды. Твердый остаток сушили с помощью ротационного вакуумного испарителя с получением 2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (470 мг, 928,08 мкмоль, 76,26% выход) в виде голубовато-серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 380,0 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,01(bs, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 15,60$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 4,43 (dd, $J = 12,00, 4,40$ Гц, 2H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 3H).

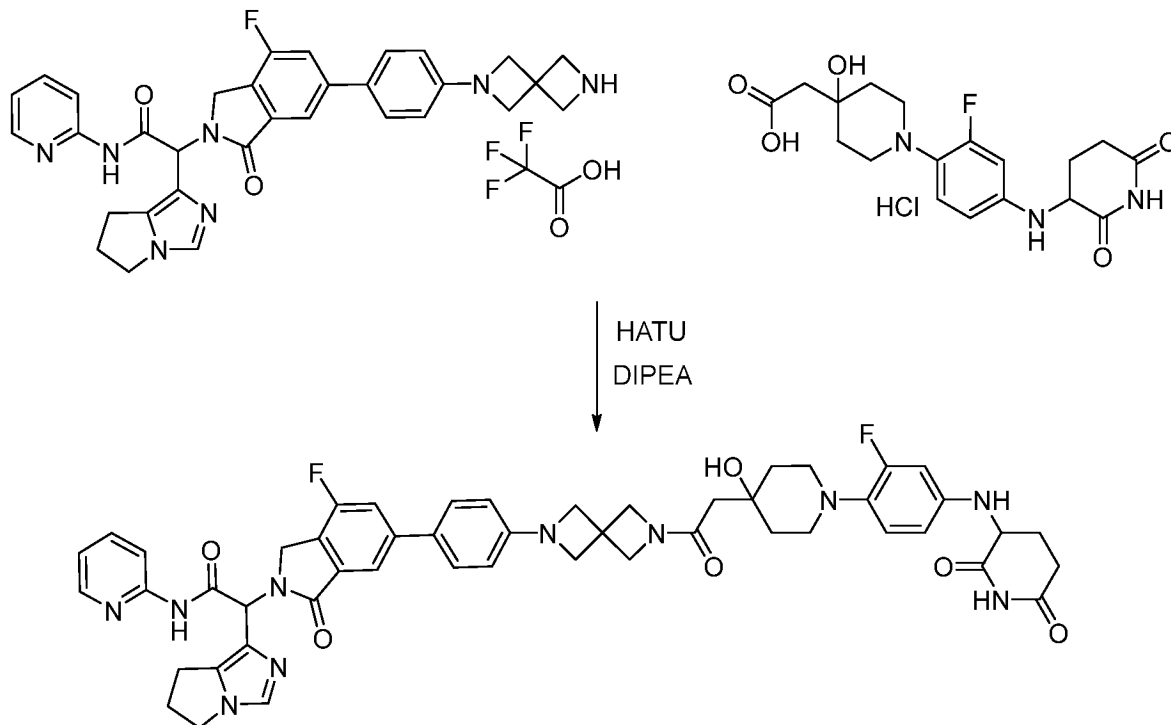
Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, 2,2,2-трифторацетат (220 мг, 321,79 мкмоль) и 2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорид (160,58 мг, 386,15 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформамиде (4 мл). *N,N*-диизопропилэтиламин (207,95 мг, 1,61 ммоль, 280,25 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате, 204,77 мг, 643,58 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **98** (88,39 мг, 93,64 мкмоль, 29,10% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС (ИЭР+): 931,3 [M+H]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,58 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,80 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 6,86 (t, *J* = 9,60 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,40 Гц, 2H), 6,50 (dd, *J* = 2,40, 14,80 Гц, 1H), 6,42 (dd, *J* = 2,40, 8,80 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 7,60 Гц, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,39 (bs, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 4,09 (bs, 2H), 4,05-3,96 (m, 6H), 2,90-2,82 (m, 4H), 2,77-2,68 (m, 3H), 2,23 (bs, 2H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 3H), 1,67-1,56 (m, 2H). (Протонные сигналы не регистрировались из-за поглощения водой)

Пример 99.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид, Соединение 99



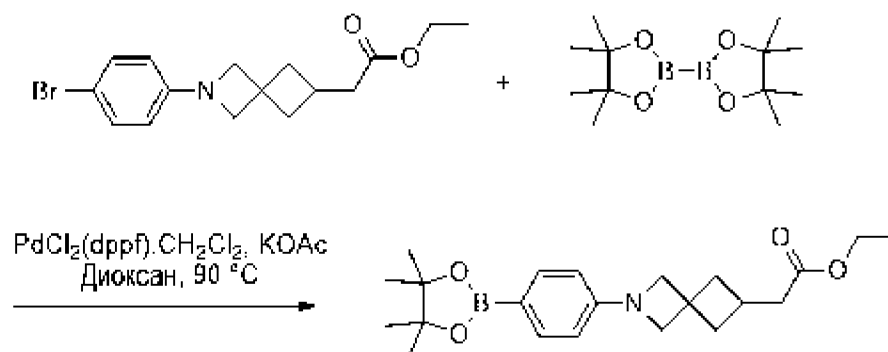
Гидрохлорид 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (110 мг, 264,52 мкмоль) и 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(2-пиридил)ацетамида, трифторацетат (179,25 мг, 264,52 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформамиде, реакционную смесь охлаждали до 0°C. *N,N*-диизопропилэтиламин (170,93 мг, 1,32 ммоль, 230,37 мкл) добавляли в реакционную смесь и 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (110,64 мг, 290,98 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь вводили в 50 г C18 колонку и очищали с использованием градиента элюента 0% - 100% ацетонитрил в воде (+0,1% трифторуксусной кислоты) вода. Чистые фракции объединяли, делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (вод., насыщ.). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в этилацетате). Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением Соединения 99 (80 мг, 83,89 мкмоль, 31,71% выход). ЖХМС (ИЭР+): 925,3 (M+H) / 463,4 (M+2H). ¹H ЯМР (400 МГц,

DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,25 (ddd, $J = 4,9, 2,0, 0,9$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,72 (ddd, $J = 8,7, 7,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 3H), 7,05 (ddd, $J = 7,4, 4,9, 1,1$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 10,0, 8,7$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,43 (dd, $J = 15,1, 2,6$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,70 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,72 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,23 – 4,09 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,99 – 3,84 (m, 6H), 2,96 – 2,57 (m, 4H), 2,57 – 2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,92 – 1,64 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H).

Пример 100.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[6-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 100

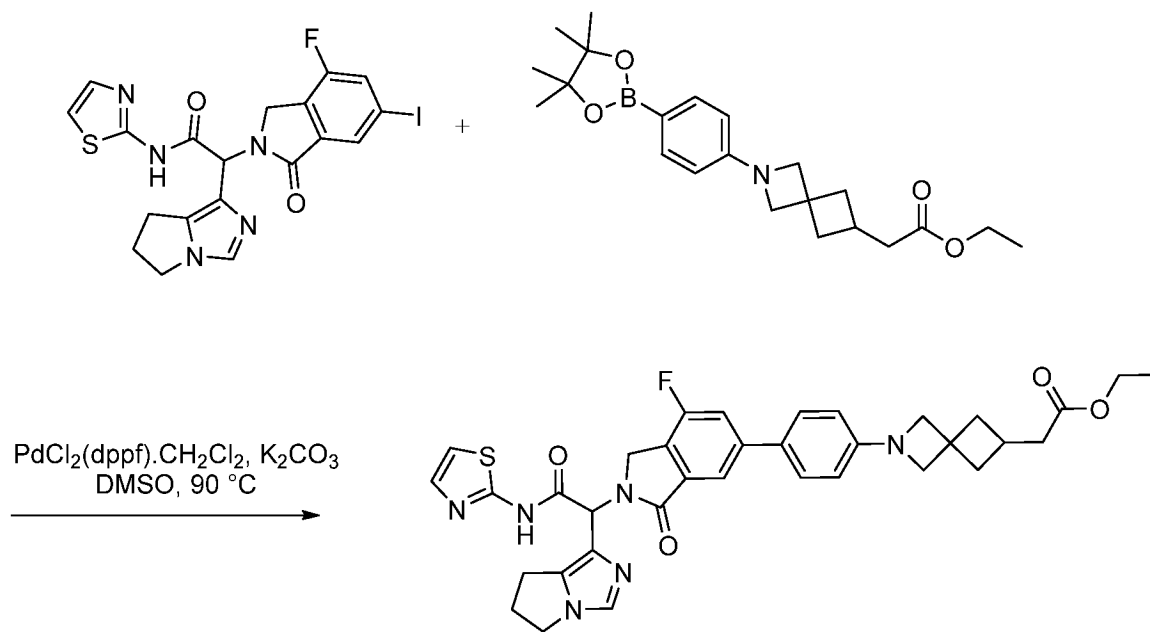
Стадия 1: этил-2-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетат



В герметично закупоренную пробирку емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор этил-2-[2-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (2,2 г, 6,50 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,48 г, 9,76 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли ацетат калия (1,92 г, 19,51 ммоль, 1,22 мл) и полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. Затем [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (531,17 мг, 650,43 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали газообразным азотом в течение 5 минут и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 75 мл). Органический слой дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Полученный неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) 0-6% этилацетатом в петролейном эфире с

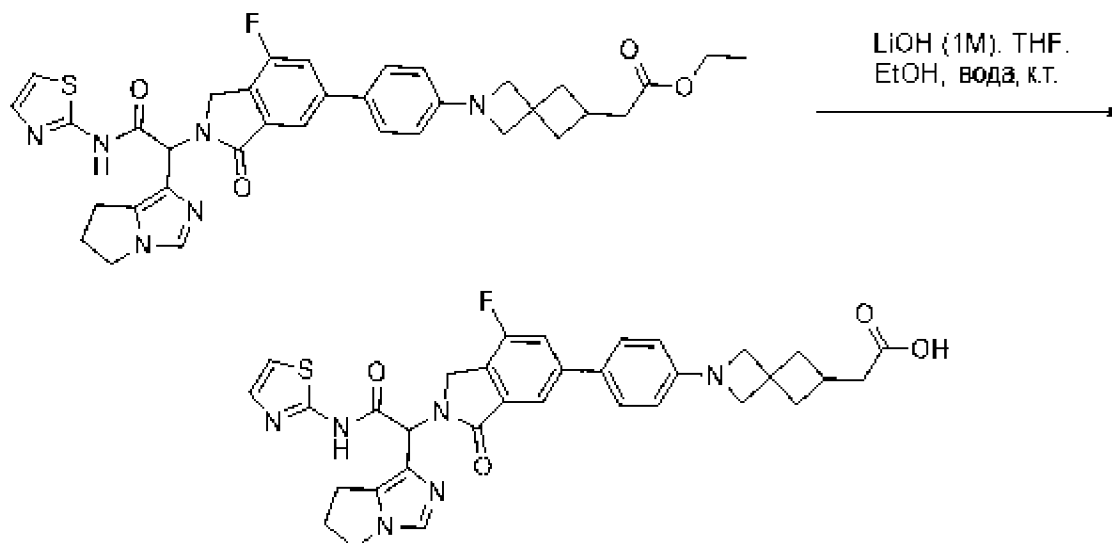
получением этил-2-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (1,8 г, 3,83 ммоль, 58,90% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 386,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: этил-2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетат



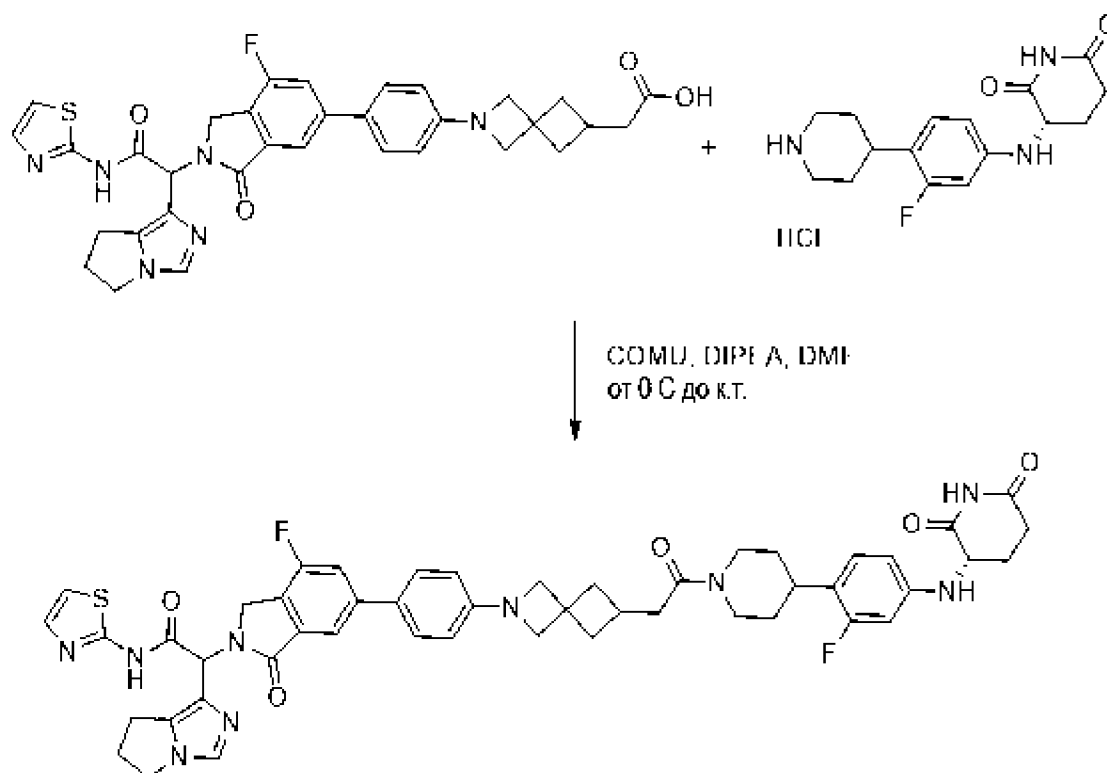
В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (450 мг, 859,89 мкмоль) и этил-2-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (397,58 мг, 1,03 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли Карбонат калия, безводный, 99% (297,11 мг, 2,15 ммоль, 129,74 мкл) в воде (0,5 мл) и полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 10 мин. Затем [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (70,22 мг, 85,99 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали азотом в течение 5 минут и нагревали при 90°C в термостате в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (380 мг, 249,56 мкмоль, 29,02% выход). ЖХМС(ИЭР+) m/z : 655,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусная кислота



В однокорную круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор этил-2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (375 мг, 572,74 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавляли 1М LiOH (13,72 мг, 572,74 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и неочищенный остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (30 г HP Redisep Gold C18) колонка для очистки в ходе элюции (0-60% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (82 мг, 113,83 мкмоль, 19,88 % выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z: 627,2 (M+H)⁺.

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[6-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

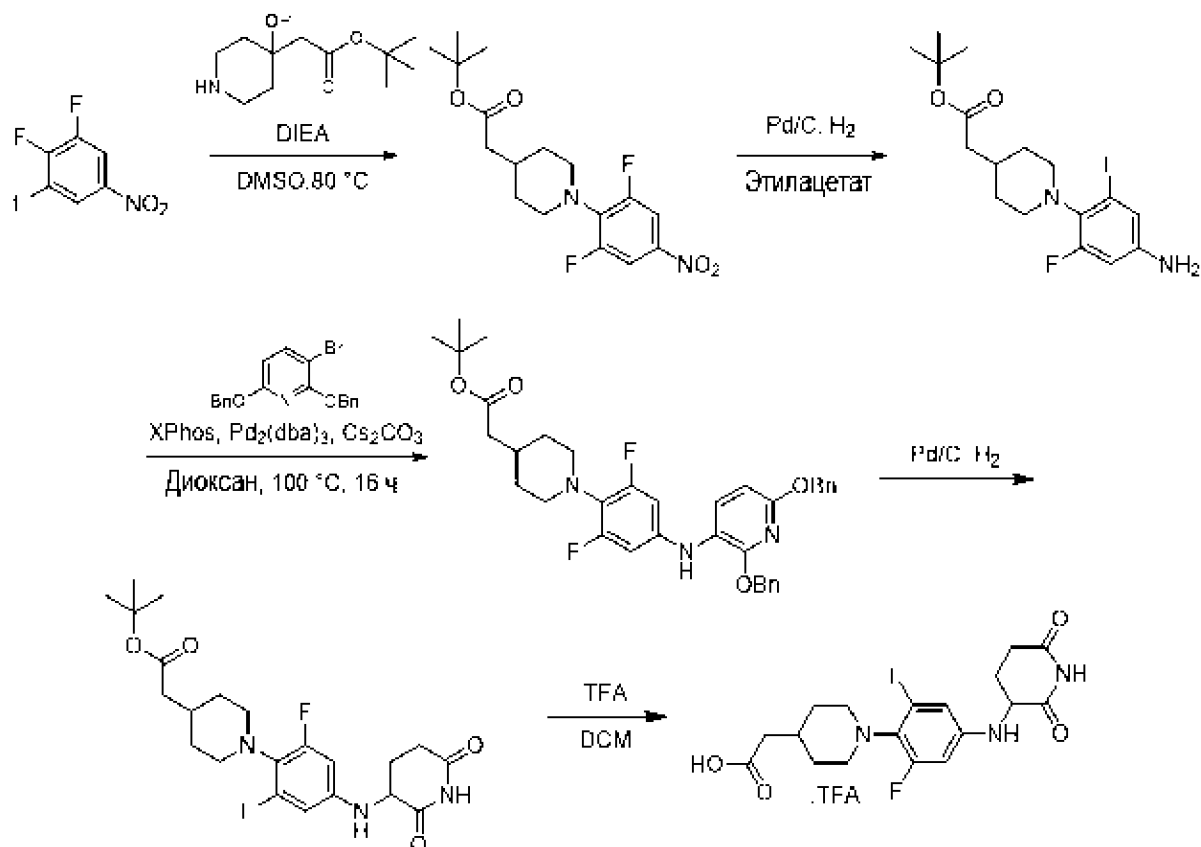


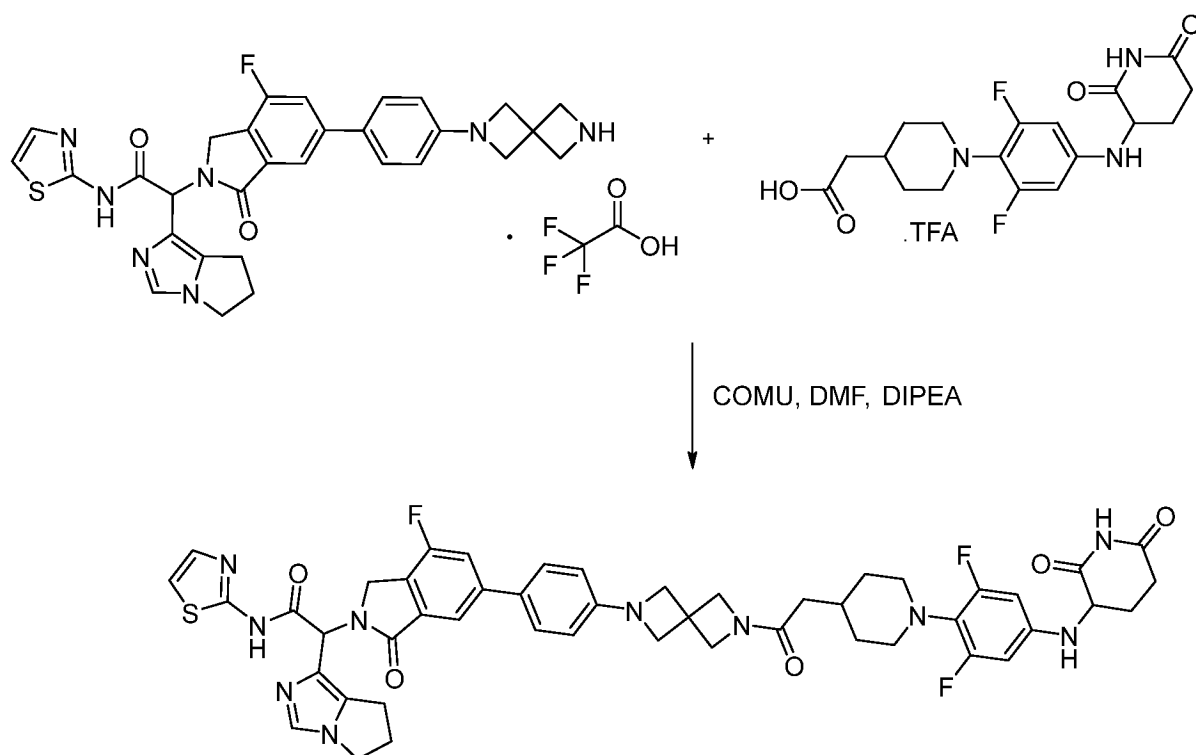
В одностороннюю круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (80,00 мг, 127,65 мкмоль) и (3S)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (46,77 мг, 136,84 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) в атмосфере азота и в полученную смесь добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (82,49 мг, 638,26 мкмоль, 111,17 мкл) при 0 °С. Затем гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбеня (109,34 мг, 255,31 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенное вещество непосредственно вводили в обращенно-фазовую C18 хроматографическую колонку (0-55% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **100** (44,6 мг, 47,30 мкмоль, 37,1% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 914,0 [M+H]⁺. ЖХМС (ИЭР-): 912,2 (M-H); 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,52 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 10,80 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,60 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,80 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 6,40 Гц, 2H), 6,44 (d, *J* = 2,00 Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 7,60 Гц, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,60 Гц, 1H), 4,50 (d, *J* = 4,00 Гц, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 4,02-3,97 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,78 (s,

2H), 3,09 (t, $J = 8,80$ Гц, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,60-2,55 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 3H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,51-1,50 (m, 1H).

Пример 101.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 101





Стадия 1: Метил-2-[1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-пиперидил]ацетат

К перемешиваемому раствору метил-2-(4-пиперидил)ацетата (1,7 г, 10,81 ммоль) в DMSO (20 мл) в круглодонной колбе добавляли N,N-диизопропилэтиламин (6,99 г, 54,07 ммоль, 9,42 мл) капельно, добавляли 1,2,3-трифтор-5-нитробензол (2,30 г, 12,98 ммоль) медленно через 5 минут, температура реакционной смеси поднялась до 80°C и реакцию продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой. Твердый осадок отфильтровывали и твердое вещество промывали водой, твердое вещество сушили с получением метил-2-[1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-пиперидил]ацетата (1,5 г, 4,49 ммоль, 41,49% выход) в виде желтого продукта. ЖХМС m/z 315,1 ($M+H^+$)

Стадия 2: Метил-2-[1-(4-амино-2,6-дифторфенил)-4-пиперидил]ацетат

Перемешиваемый раствор метил-2-[1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-пиперидил]ацетата (1,5 г, 4,77 ммоль) в этилацетате (15 мл) продували азотом в течение 5 минут и добавляли Палладий, 10% на углероде, Тип 487, сухой (558,71 мг, 5,25 ммоль), реакционную смесь гидрировали при создаваемом баллоном давлении. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением светло-коричневого твердого вещества растирали с пентаном и сушили в вакууме с получением метил-2-[1-(4-амино-2,6-дифторфенил)-4-пиперидил]ацетата (1,2 г, 4,01 ммоль, 84,02% выход). ЖХМС m/z 285,1 ($M+H^+$).

Стадия 3: метил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетат

Раствор метил-2-[1-(4-амино-2,6-дифторфенил)-4-пиперидил]ацетата (800 мг, 2,81 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (1,25 г, 3,38 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Карбонат цезия (2,75 г, 8,44 ммоль) и 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (162,82 мг, 281,39 мкмоль), а также Трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (128,84 мг, 140,70 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали этилацетатом и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (230-400) с использованием смеси 10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции собирали и выпаривали в условиях пониженного давления с получением метил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетата (570 мг, 944 мкмоль, 33,5% выход). ЖХМС m/z 574,3 (M+H⁺)

Стадия 4: метил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетат

Перемешиваемый раствор метил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетата (500 мг, 871,64 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) продували азотом в течение 5 мин и добавляли гидроксид палладия на углеводе 10% (183,61 мг, 1,31 ммоль), реакционную смесь гидрировали при создаваемом баллоном давлении. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетата (330 мг, 742,79 мкмоль, 85,22% выход). ЖХМС m/z 396,0 (M+H⁺)

Стадия 5: 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]уксусная кислота

К перемешиваемому раствору метил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетата (320 мг, 809,31 мкмоль) в соляной кислоте (6н) (809,31 мкмоль, 7 мл) добавляли при 0°С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. 1,4-диоксан добавляли в реакционную смесь. Летучие вещества выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-

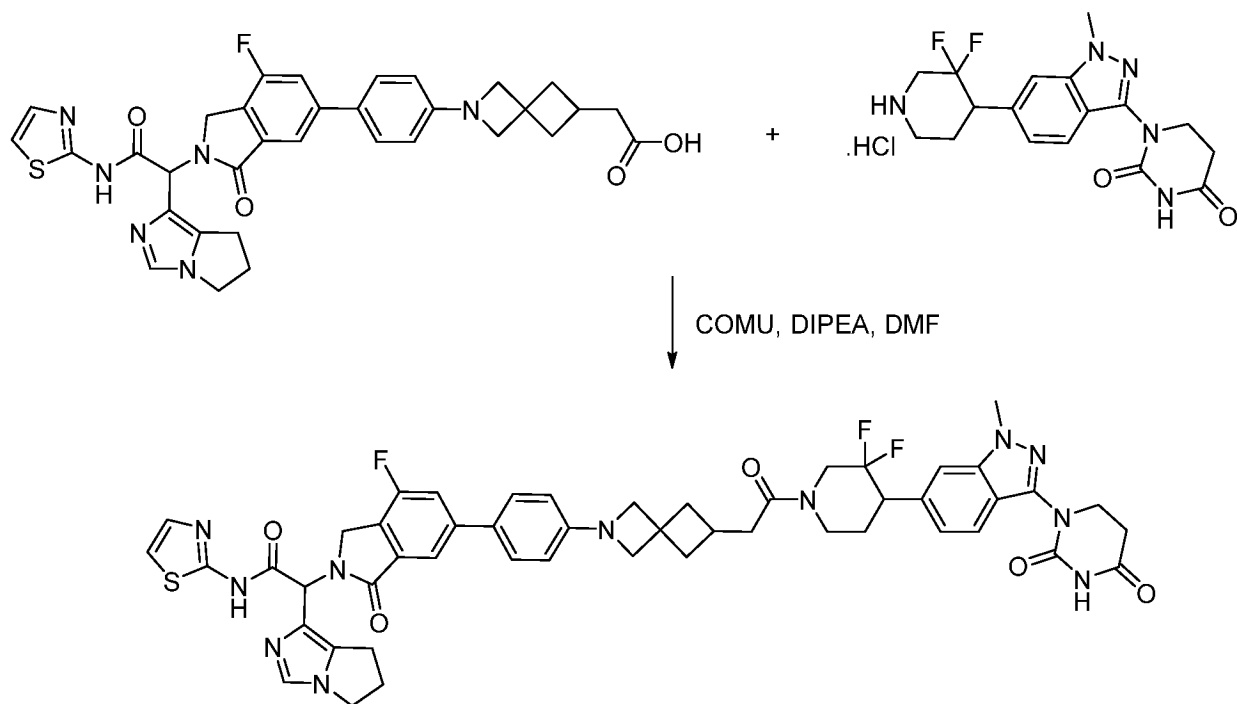
фазовой хроматографии (С18 колонка, 0-100% 0,1% ацетат аммония в воде и ацетонитриле). Фракции концентрировали с получением 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (210 мг, 490 мкмоль, 60,5% выход). ЖХМС: 382,1 (M+N+)

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

К раствору 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (170 мг, 445,76 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (288,05 мг, 2,23 ммоль, 388,21 мкл) при 0°C. Гексафторфосфат 1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония (380,93 мг, 891,52 мкмоль) добавляли к смеси при поддержании 0°C. Через 10 минут, 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, 2,2,2-трифторацетат (243,80 мг, 356,61 мкмоль), добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в С18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **101** (27 мг, 28,07 мкмоль, 6,30% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС (ИЭР+): 933,4 [M+N]. 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,55 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 5H), 7,49 (d, J = 2,80 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,32 (d, J = 12,00 Гц, 2H), 6,24 (d, J = 7,20 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,33-4,21 (m, 4H), 4,13-4,02 (m, 8H), 2,92 (bs, 4H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 3H), 1,92-1,65 (m, 5H), 1,29 (s, 2H) (Некоторые протонные сигналы не регистрировались из-за поглощения водой).

Пример 102.

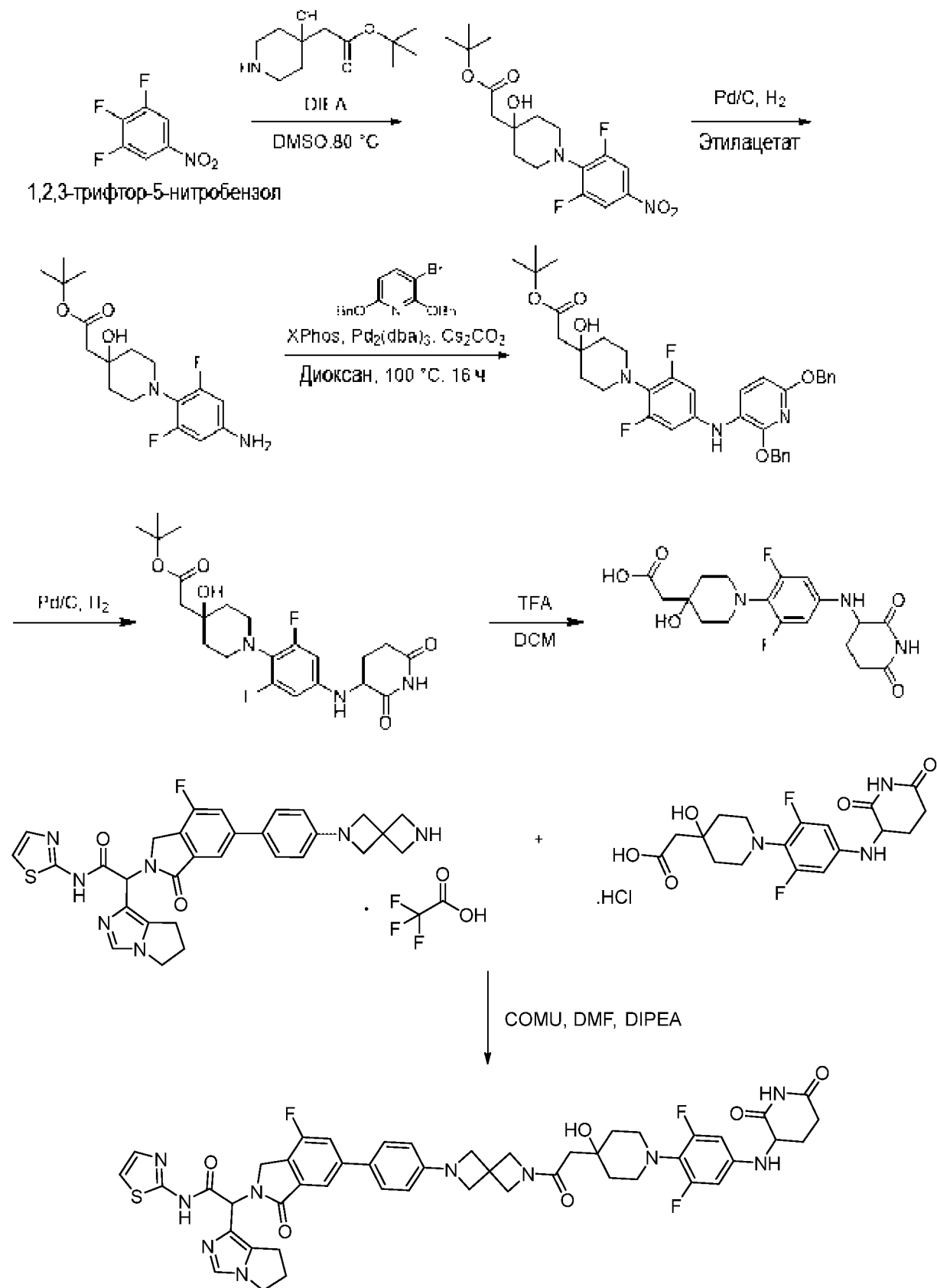
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 102



2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусную кислоту (160 мг, 255,31 мкмоль) и 1-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (91,87 мг, 229,78 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл). *N,N*-диизопропилэтил амин (164,98 мг, 1,28 ммоль, 222,35 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. 1-[Бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (194,15 мг, 510,61 мкмоль) добавляли при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в С18 колонку (60 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **102** (61 мг, 62,21 мкмоль, 24,37% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС (ИЭР+): 972,3, [M+H]⁺; 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 10,80 Гц, 1H), 7,63-7,59 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 6,40 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,52-6,49 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 4,13-3,87 (m, 10H), 3,79 (d, *J* = 7,20 Гц, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,09 (dd, *J* = 13,20, 32,60 Гц, 1H), 2,85-2,77 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 3H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 3H).

Пример 103.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 103



Стадия 1: трет-Бутил-2-[1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат

К раствору трет-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (6,69 г, 31,06 ммоль) и 1,2,3-трифтор-5-нитробензол (5 г, 28,24 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (10,95 г, 84,71 ммоль, 14,75 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (200 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в глубоком вакууме без очистки с получением трет-бутил-2-[1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (10,5 г, 24,81 ммоль, 87,88% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,95 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,25 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,62 (m, 2H), 1,41 - 1,40 (s, 9H).

Стадия 2: трет-Бутил-2-(1-(4-амино-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетат

К раствору трет-бутил-2-[1-(2,6-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (10 г, 26,86 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли палладий, 10% на угле (6,00 г, 4,94 ммоль) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и продували H₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(1-(4-амино-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетата (9,1 г, 25,24 ммоль, 94,02% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 6,16 - 6,06 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,58 (br d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 3: трет-Бутил-2-(1-(4-((2,6-бис(бензилокси)пиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетат

Перемешиваемый раствор трет-бутил-2-[1-(4-амино-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (8,7 г, 25,41 ммоль), 2,6-дibenзилокси-3-бромпиридина (12,47 г, 33,68 ммоль) и CS₂CO₃ (27,41 г, 76,23 ммоль) в 1,4-диоксане (360 мл), реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. Xphos (1,34 г, 2,54 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (2,57 г, 2,54 ммоль) добавляли и смесь дегазировали азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 x 2 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

остатка. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (Петролейный эфир/Этилацетат=5:1) с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (12,75 г, 19,17 ммоль, 75,5% выход) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z 632,2 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 10H), 6,44 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,28 - 6,21 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,23 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 4: *трет*-Бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат

К раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (12,75 г, 20,18 ммоль) в 1,4-диоксане (850 мл) добавляли Pd/C (8,29 г, 68,24 ммоль) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, маточный раствор концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат (8,5 г, 16,49 ммоль, 81,72% выход). ЖХМС (ИЭР): m/z 454,1 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,80 (s, 1H), 6,30 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 5: гидрохлорид 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (200 мг, 441,04 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали при 0°С и добавляли хлороводород (4М в 1,4-диоксане, 1,1 мл, 4,41 ммоль) капельно к реакционной смеси. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (30 мл) с получением неочищенного твердого вещества гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (182 мг, 394,97 мкмоль, 89,56% выход). Это неочищенное соединение переносили на следующую стадию без очистки. ЖХМС m/z : 398,1 $[M+1]$

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,6-дифторфенил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (98,81 мг, 227,76 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (128,55 мг, 994,63 мкмоль, 173,25 мкл) при 0°C.

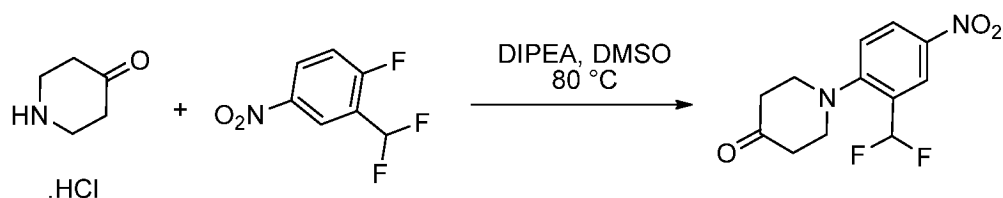
Гексафторфосфат 1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония (159,74 мг, 372,98 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Через 10 минут, 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (170 мг, 248,66 мкмоль), добавляли в реакционную смесь при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (60 г) для очистки в ходе элюции (0% - 70% ацетонитрила в воде (+ 0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **103** (25,05 мг, 25,48 мкмоль, 10,25% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС (ИЭР+): 949,3 [M+H]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, J = 10,80 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 6,32 (d, J = 12,40 Гц, 2H), 6,32 (d, J = 12,40 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,22 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,03-3,96 (m, 7H), 3,30-3,21 (m, 3H), 2,78-2,67 (m, 5H), 2,22 (s, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H).

Пример 104.

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4ху-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид,

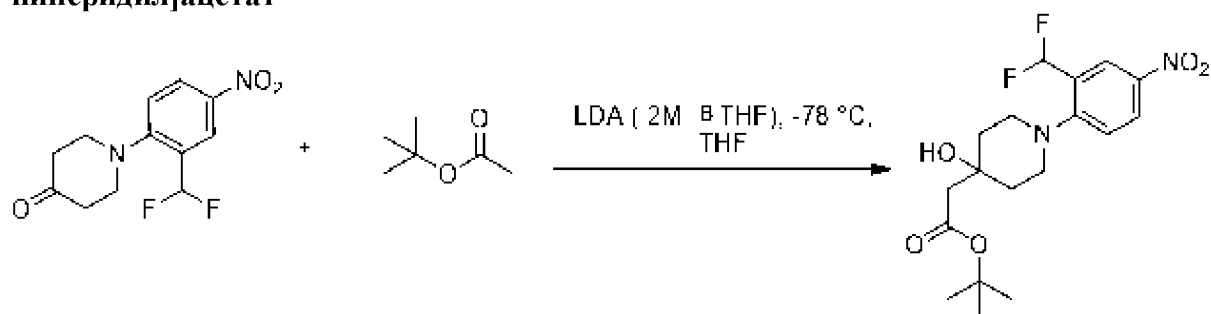
Соединение 104

Стадия 1: 1-[2-(дифторметил)-4-нитрофенил]пиперидин-4-он



В герметично закупоренную пробирку емкостью 250 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор пиперидин-4-онгидрохлорида (3 г, 22,13 ммоль) и 2-(дифторметил)-1-фтор-4-нитробензола (4,23 г, 22,13 ммоль) в DMSO (30 мл), добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (11,44 г, 88,50 ммоль, 15,41 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали в термостате при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, и в осадок выпадало твердое вещество, и фильтровали и сушили в вакууме с получением 1-[2-(дифторметил)-4-нитрофенил]пиперидин-4-она (4,7 г, 16,32 ммоль, 73,74% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): 269,0 [M-H].

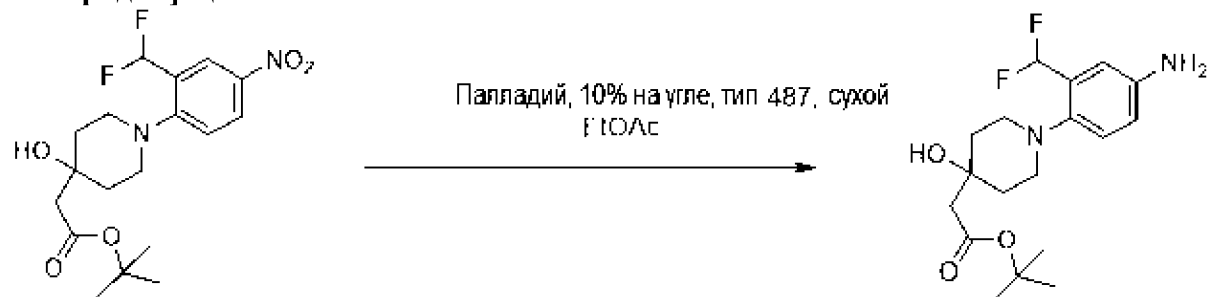
Стадия 2: трет-Бутил-2-[1-[2-(дифторметил)-4-нитрофенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



В одногорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутилацетата (2,42 г, 20,87 ммоль, 2,81 мл) в тетрагидрофуране (30 мл), в атмосфере азота при -78°C добавляли Диизопропиламид лития раствор 2М в тетрагидрофуране (2,79 г, 26,09 ммоль, 13 мл) капельно в течение 10 мин. Полученную суспензию дополнительно перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем свежеприготовленный раствор 1-[2-(дифторметил)-4-нитрофенил] пиперидин-4-она (4,7 г, 17,39 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли капельно к реакционной смеси при поддержании -78°C и продолжали перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединяли органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-40% этилацетат в петролейном эфире с получением *трет*-бутил-2-[1-[2-(дифторметил)-4-

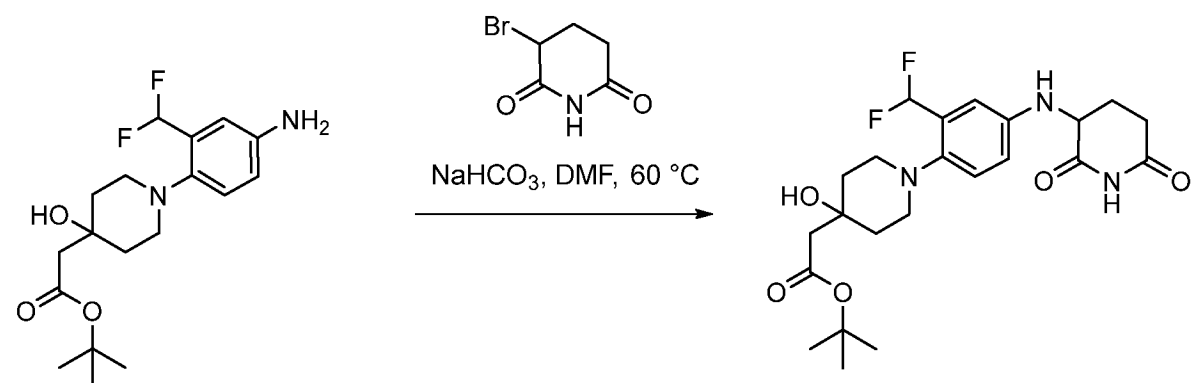
нитрофенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (4,55 г, 11,26 ммоль, 64,73% выход).
ЖХМС (ИЭР+) m/z: 387,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: трет-Бутил-2-[1-[4-амино-2-(дифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



В однокорную круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-2-[1-[2-(дифторметил)-4-нитрофенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (4,1 г, 10,61 ммоль) в этилацетате (40 мл), добавляли Палладий, 10% на угле, сухой (1,58 г, 14,86 ммоль) и при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере водорода (баллон) в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-амино-2-(дифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,5 г, 9,40 ммоль, 88,60% выход). ЖХМС (ИЭР+): 357,2 [M+H]⁺.

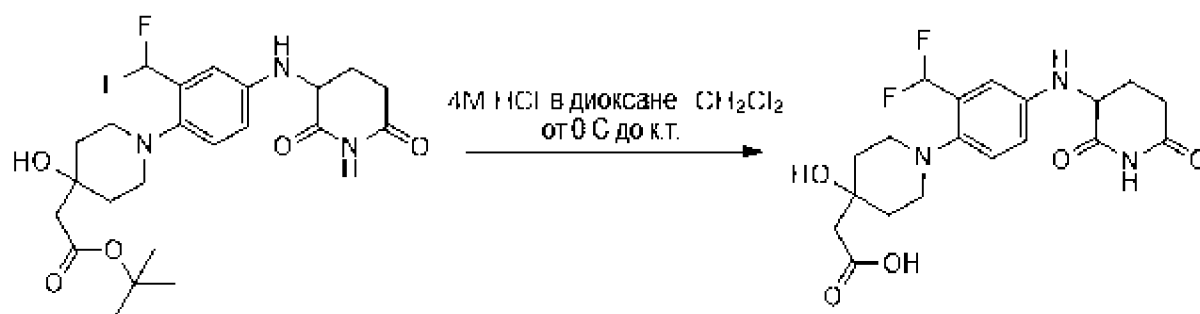
Стадия 4: Синтез трет-бутил-2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата



В герметично закупоренную пробирку емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-2-[1-[4-амино-2-(дифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,4 г, 9,54 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (2,75 г, 14,31 ммоль в N,N-диметилформамиде (35 мл), в атмосфере азота добавляли бикарбонат натрия (1,60 г, 19,08 ммоль, 742,03 мкл) при комнатной температуре. Полученную суспензию нагревали

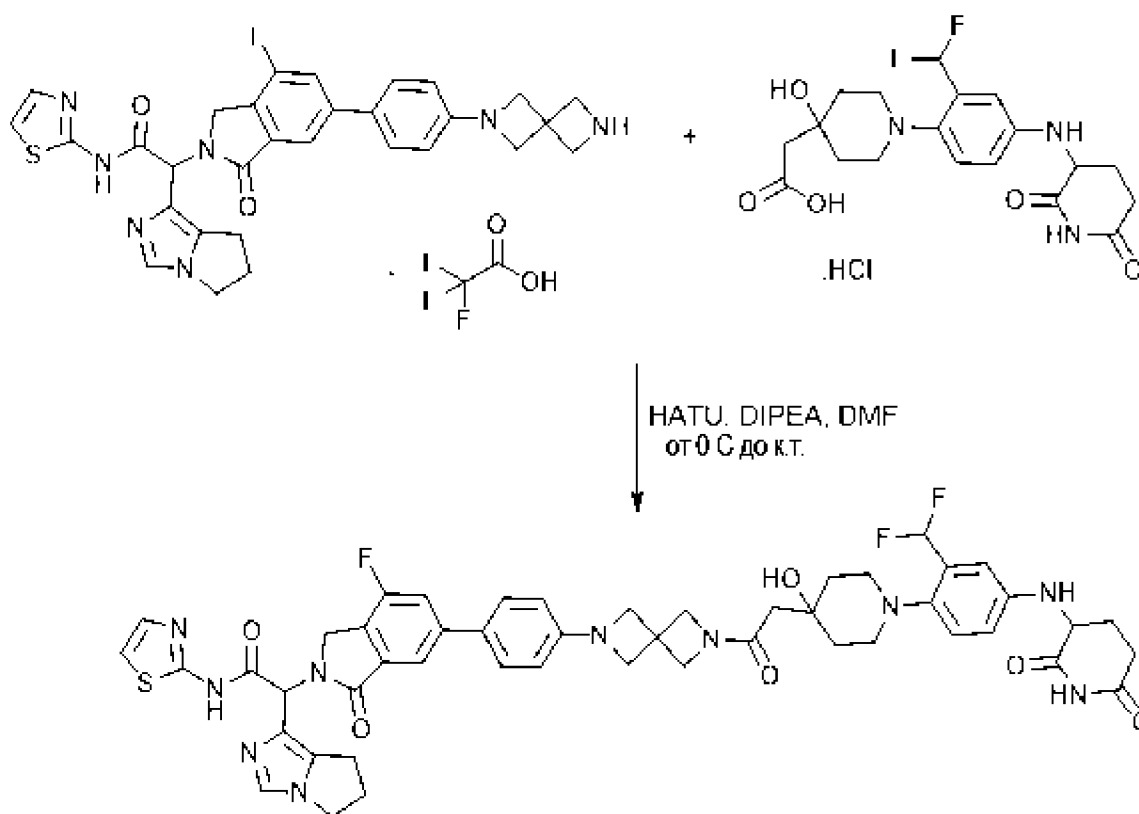
при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органический слой сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали на флэш-колонке с силикагелем (230-400 меш; 100 г SNAP) 60% этилацетатом/петролевым эфиром с получением *трет*-бутил-2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,3 г, 6,78 ммоль, 71,10% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 468,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез 2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



В однокорную круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,2 г, 6,84 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) добавляли хлороводород (4 М 1,4-диоксан, 8,6 мл, 34,22 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 8 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли из реакционной смеси в условиях пониженного давления с получением неочищенной массы. Неочищенный продукт растирали с Et₂O (30 мл) с получением гидрохлорида 2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (3,11 г, 6,61 ммоль, 96,58% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 412,0 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



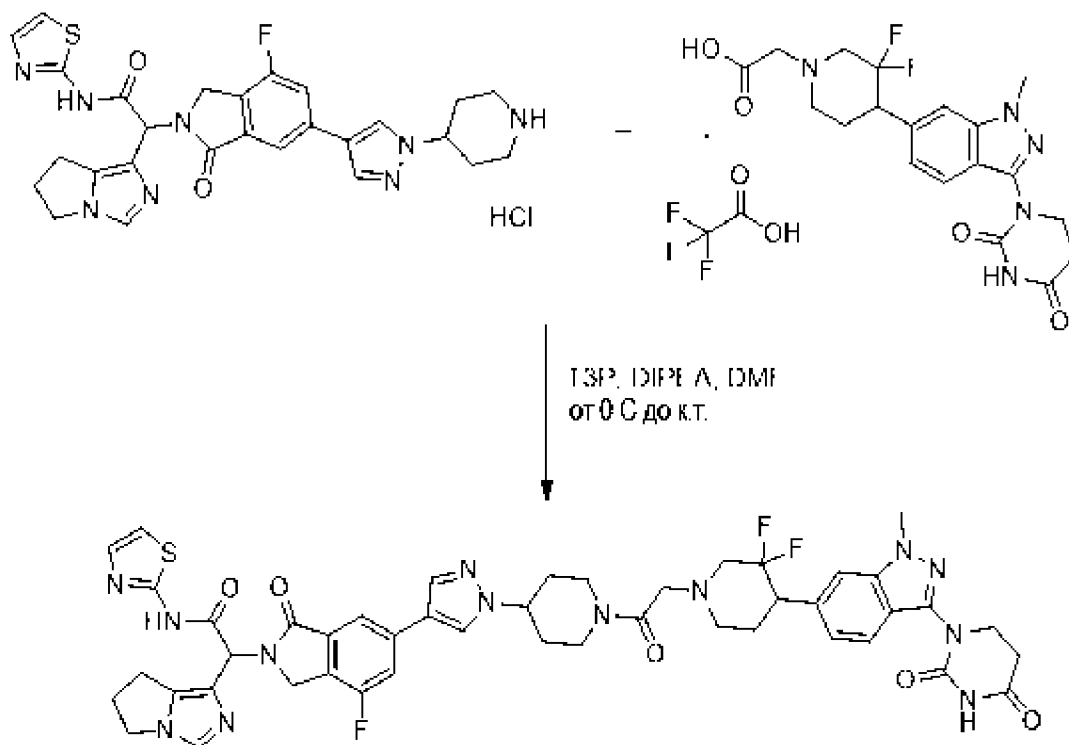
В одногорлую круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор гидрохлорида 2-[1-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (79,26 мг, 176,98 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (62,38 мг, 482,69 мкмоль, 84,08 мкл) в атмосфере азота при 0°C. Затем 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (73,41 мг, 193,07 мкмоль) добавляли при той же температуре. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-*c*]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетат (110 мг, 160,90 мкмоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенную реакционную массу непосредственно вводили в обращенно-фазовую колонку. C18 Gold колонка (100 г) для очистки в ходе элюции (0%-50% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **104** (51,14 мг, 52,34 мкмоль, 32,53% выход) в виде беловатого твердого соединения. ЖХМС (ИЭР+): 963,3 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,55 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 10,80 Гц, 2H), 7,64 (t, *J* = 11,60 Гц, 3H), 7,49 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 11,60 Гц, 1H), 7,13 (t, *J* = 16,00 Гц, 2H), 6,82 (t, *J* = 8,80 Гц, 2H), 6,55 (d, *J* = 8,80 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,98 (d, *J* = 8,00 Гц, 1H), 4,81 (t, *J* = -9,20 Гц, 2H), 4,78-4,35 (m, 3H), 4,22 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09-3,98 (m, 6H), 2,94 (t, *J* = 9,60 Гц, 2H), 2,76-2,68

(m, 2H), 2,67 (d, J = 1,60 Гц, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,08 (d, J = 2,80 Гц, 2H), 1,81 (t, J = 5,20 Гц, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,62 (d, J = 4,00 Гц, 2H) (Два протонных сигнала не могли быть зарегистрированы из-за поглощения водой).

Пример 105.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 105

Стадия 1: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

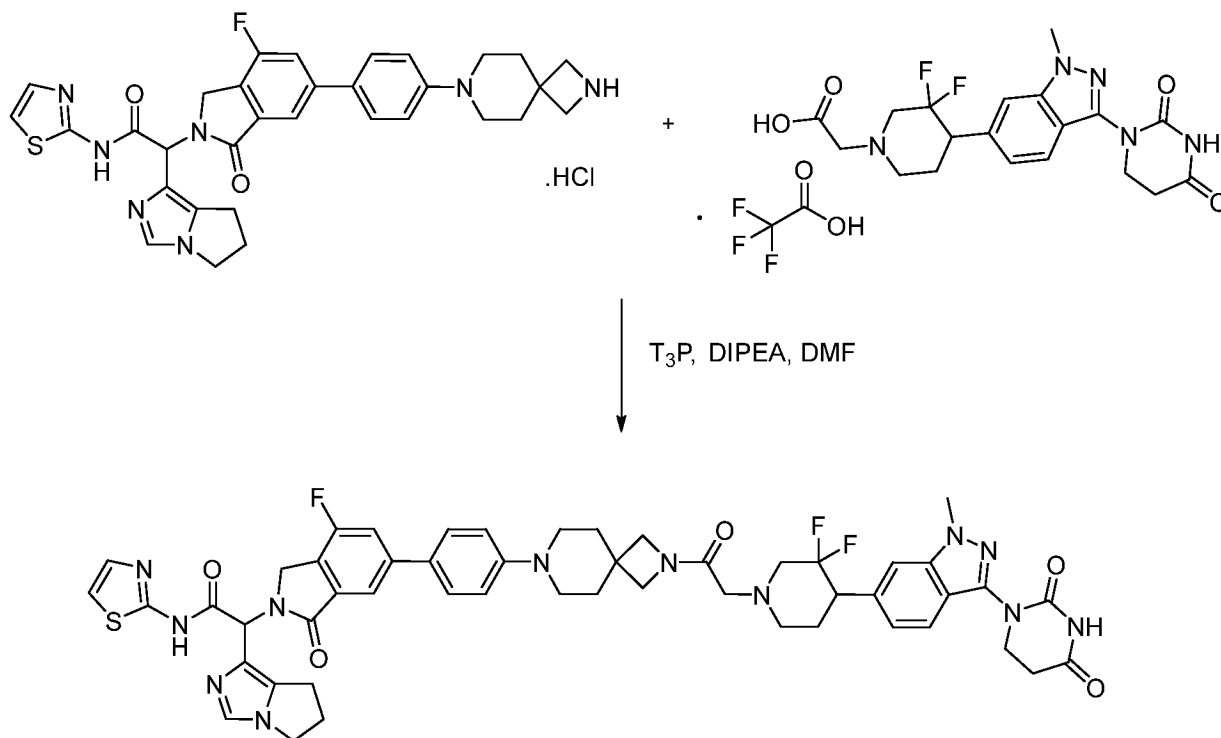


В однокорную круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты; 2,2,2-трифторацетата (127,20 мг, 301,86 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (177,33 мг, 1,37 ммоль, 238,98 мкл) в атмосфере азота при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (174,53 мг, 548,83 мкмоль) добавляли при поддержании 0°C. Через 10 минут, 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид

(Пример 28, стадия 4, 150 мг, 274,41 мкмоль) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно вводили в обращенно-фазовую C18 хроматографическую колонку (100 г) в ходе элюции (0-45% ацетонитрил в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **105** (47,3 мг, 48,81 мкмоль, 17,79% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 950,3 [M+H]⁺. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,50 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,54 (d, J = 11,60 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 9,20 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 7,75 (t, J = 10,40 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,20 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,09 (d, J = 4,80 Гц, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,46 (d, J = 11,20 Гц, 2H), 4,18 (d, J = 17,60 Гц, 2H), 3,99 (d, J = 6,40 Гц, 3H), 3,93 (t, J = 6,40 Гц, 4H), 3,49 (d, J = 20,40 Гц, 2H), 3,49-3,44 (m, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,86-2,68 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 3H).

Пример 106.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 106

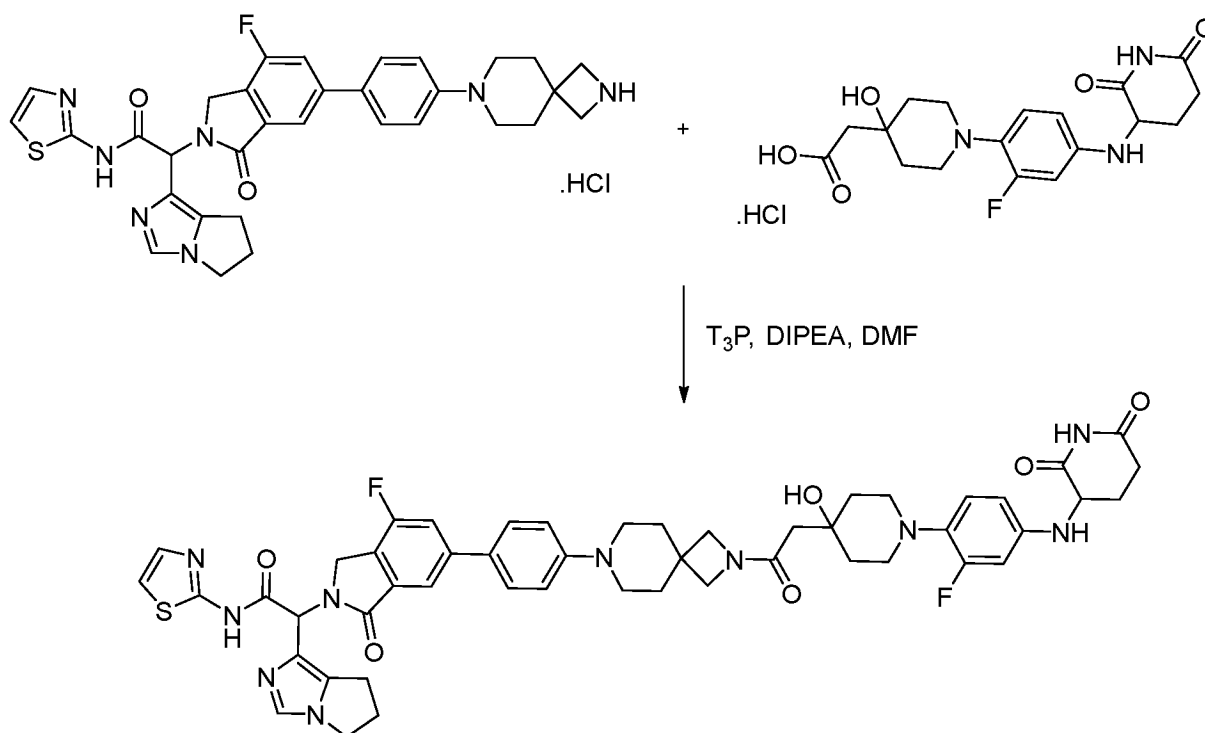


2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид гидрохлорид (Пример

46, стадия 6, 100 мг, 157,69 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (86,64 мг, 189,23 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). *N,N*-диизопропилэтиламин (203,80 мг, 1,58 ммоль, 274,66 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (100,35 мг, 315,38 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 45% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **106** (56 мг, 54,95 мкмоль, 34,85% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 1001,4 [M+H]. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,49 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 3H), 7,68-7,59 (m, 4H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,00-3,79 (m, 10H), 3,66 (bs, 2H), 3,34-3,23 (m, 9H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 6H), 1,90-1,82 (m, 6H).

Пример 107.

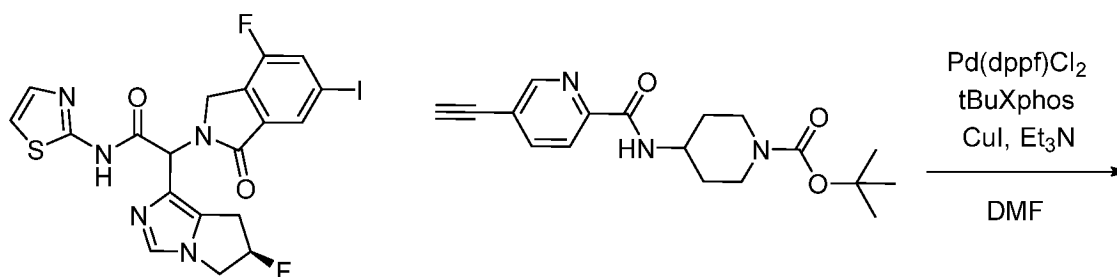
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 107

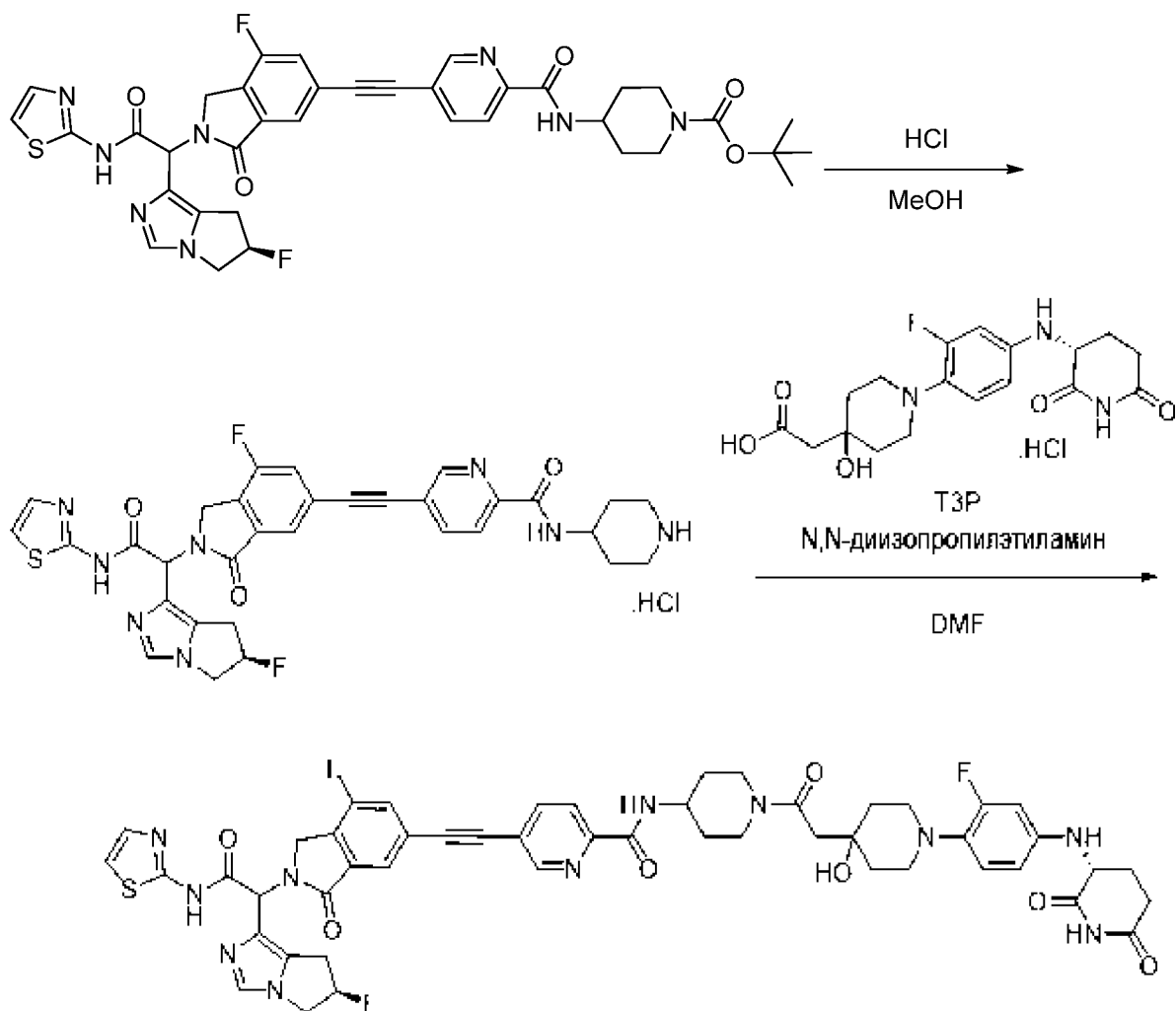


2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (150 мг, 236,53 мкмоль) и гидрохлорид 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (118,03 мг, 283,84 мкмоль), смешивали в *N,N*-диметилформамиде (3 мл). *N,N*-диизопропилэтиламин (305,70 мг, 2,37 ммоль, 411,99 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. 1-[Бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (116,92 мг, 307,49 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в С18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 45% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **107** (58 мг, 60,02 мкмоль, 25,38% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 958,3. 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,35 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,40 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,40 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,20 (bs, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,40 Гц, 2H), 6,86 (t, *J* = 9,20 Гц, 1H), 6,50 (d, *J* = 15,20 Гц, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 7,20 Гц, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 5H), 3,63 (bs, 2H), 3,33-3,25 (m, 5H), 2,93-2,85 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,24 (bs, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 8H), 1,65-1,62 (m, 2H).

Пример 108.

N-[1-[2-[1-[4-[[**(3R)**]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-5-[2-[7-фтор-2-[1-[[**(6R)**]-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбоксамид, Соединение **108**





Стадия 1: *трет*-Бутил-4-[[5-[2-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору 2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (360 мг, 665,05 мкмоль) и *трет*-бутил-4-[(5-этинилпиридин-2-карбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (262,88 мг, 798,06 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли триэтиламин (336,48 мг, 3,33 ммоль, 463,47 мкл), реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. Йодид меди (I) (1,76 мг, 9,24 мкмоль) добавляли с последующим добавлением *трет*-бутил Xphos (56,48 мг, 133,01 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (48,66 мг, 66,51 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C при нагревании микроволнами. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном и метанолом. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на колонке Isolera, желаемый продукт элюировали с получением *трет*-бутил-4-[[5-[2-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-

оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (233 мг, 279,18 мкмоль, 42% выход). ЖХМС (ИЭР+): 743,2 (M+H).

Стадия 2: 5-[2-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамидагидрохлорид

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-[[5-[2-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 309,64 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли 4M соляную кислоту в 1,4-диоксане (11,29 мг, 309,64 мкмоль, 0,8 мл) капельно при 0°C, его перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, сушили в глубоком вакууме с получением неочищенного продукта 5-[2-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамидагидрохлорида (204 мг, 291,37 мкмоль, 94,10% выход). ЖХМС m/z 643,1 (M+H)

Стадия 3: N-[1-[2-[1-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-5-[2-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]пиридин-2-карбоксамидагидрохлорид

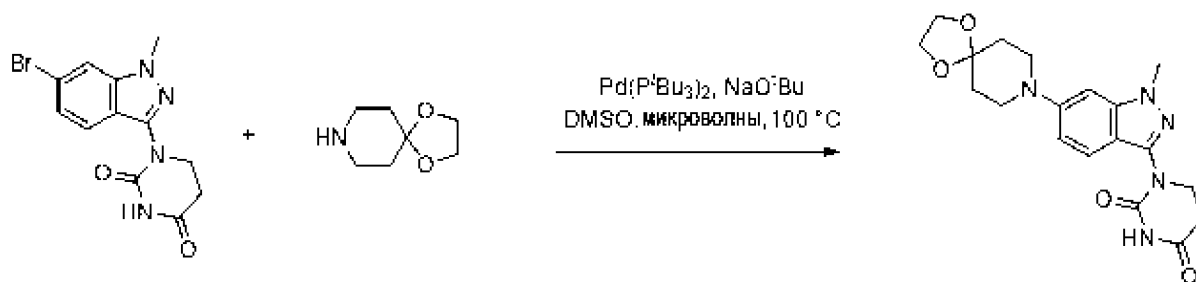
К раствору 5-[2-[7-фтор-2-[1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-(4-пиперидил)пиридин-2-карбоксамидагидрохлорида (150 мг, 220,87 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (142,73 мг, 1,10 ммоль, 192,36 мкл) с последующим добавлением раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (140,55 мг, 441,74 мкмоль) при 0°C, через 15 мин. Гидрохлорид 2-[1-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (100,55 мг, 241,80 мкмоль, 0,21) добавляли и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки (0-50% 0,1% ацетат аммония в воде и ацетонитриле в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **108** (70,02 мг, 69,04 мкмоль, 31,26% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС

(ИЭР+):1005,3(M+H+); 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): 10,79 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 1,60 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 7,81 (t, J = 9,20 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,86 (t, J = 9,60 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 6,80 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,87-5,74 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,47 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 13,20 Гц, 4H), 4,08 (d, J = 10,80 Гц, 2H), 3,17 (t, J = 12,00 Гц, 2H), 3,00-2,88 (m, 5H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 12H).

Пример 109.

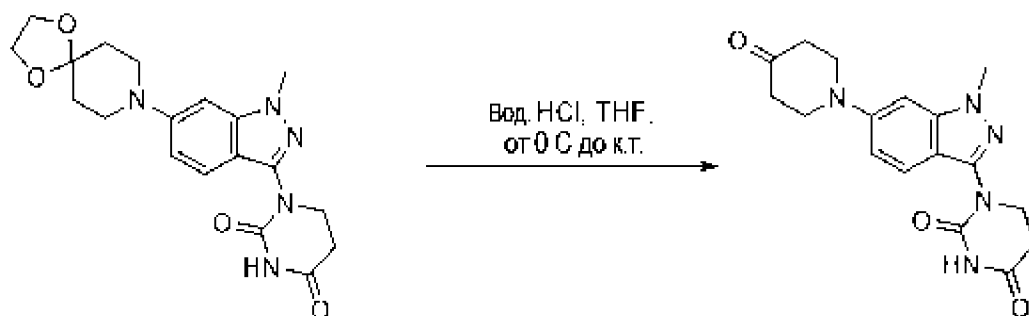
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамид, Соединение 109

Стадия 1: 1-[6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион



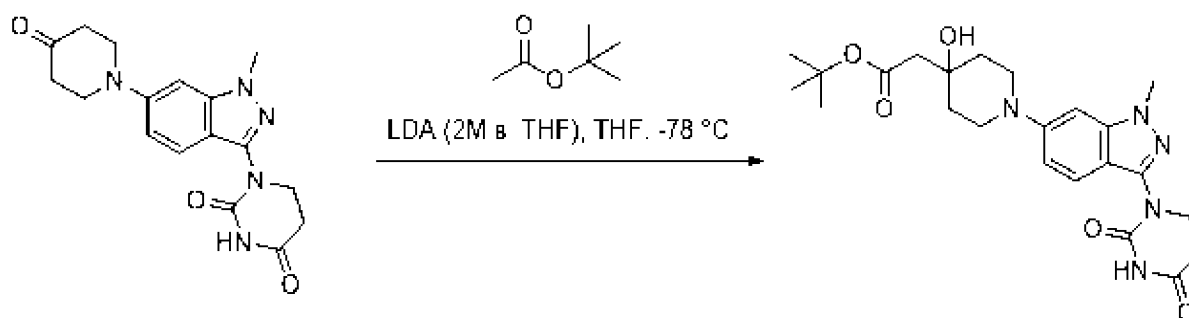
В герметично закупоренную пробирку емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1 г, 3,09 ммоль) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (443,09 мг, 3,09 ммоль, 395,62 мкл) в DMSO (10 мл), добавляли трет-бутоксид натрия (356,87 мг, 3,71 ммоль) в атмосфере азота и полученную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут. Затем Бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0) (316,31 мг, 618,94 мкмоль) добавляли и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 минут. Реакционный сосуд нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли водой (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 75 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле и желаемый продукт элюировали (0-100 %) этилацетатом в петролейном эфире с получением 1-[6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (610 мг, 902,14 мкмоль, 29,15% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z: 386,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-[1-метил-6-(4-оксо-1-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 1-[6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (600 мг, 1,56 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли соляную кислоту, 36% масс. вод. раствор (2,40 г, 65,82 ммоль, 3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соединение экстрагировали 5% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле 0 - 100% этилацетатом в петролейном эфире с получением 1-[1-метил-6-(4-оксо-1-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (305 мг, 589,69 мкмоль, 37,88% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 342,1 $[M+H]^+$.

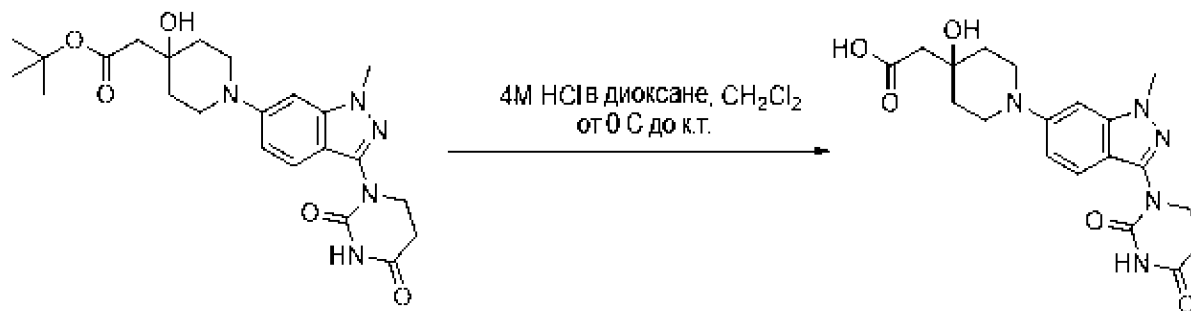
Стадия 3: трет-бутил-2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутилацетата (245,00 мг, 2,11 ммоль, 283,89 мкл) в безводном тетрагидрофуране (5 мл), в атмосфере азота добавляли Диизопропиламид лития (2M) (225,94 мг, 2,11 ммоль) при -78°C и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. В другую двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 1-[1-метил-6-(4-оксо-1-пиперидил)индазол-3-

ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (180 мг, 527,30 мкмоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл), в атмосфере азота добавляли в указанный выше раствор при -78°C. Температуру реакции медленно повышали до комнатной температуры перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и продукт экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (50 мл). Объединенные органические фазы сушили (безводный сульфат натрия), фильтровали и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали на флэш-колонке с силикагелем (230-400 меш) 0-100% этилацетатом/петролевым эфиром с получением *трет*-бутил-2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (60 мг, 91,80 мкмоль, 17,41% выход) и переносили на следующую стадию. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 458,2 [M+H]⁺.

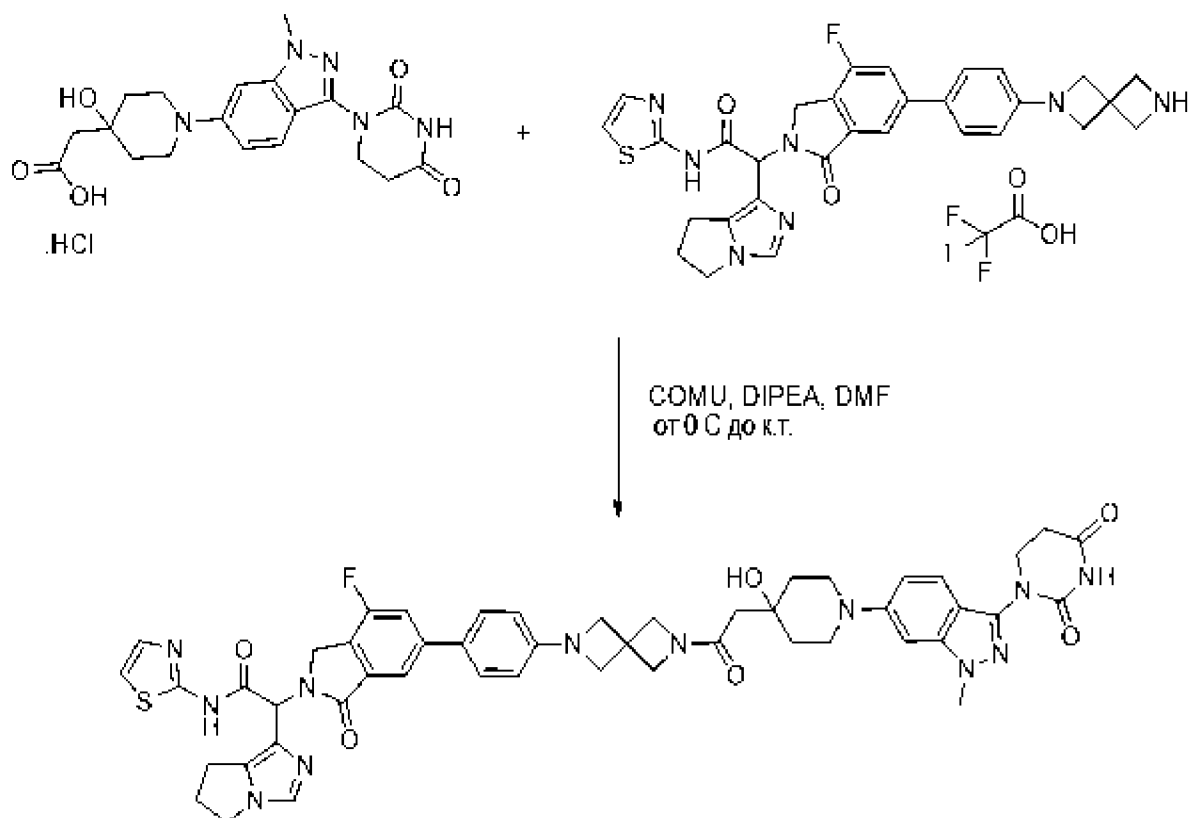
Стадия 4: 2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



В одностороннюю круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (60 мг, 131,14 мкмоль) в безводном дихлорметане (0,7 мл), добавляли хлороводород (4М раствор в 1,4-диоксане, 229 мкл, 33,47 мг, 917,99 мкмоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли из реакционной смеси в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт растирали с Et₂O (10 мл) с получением 2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорида (60 мг, 104,14 мкмоль, 79,41% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 402,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-

пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

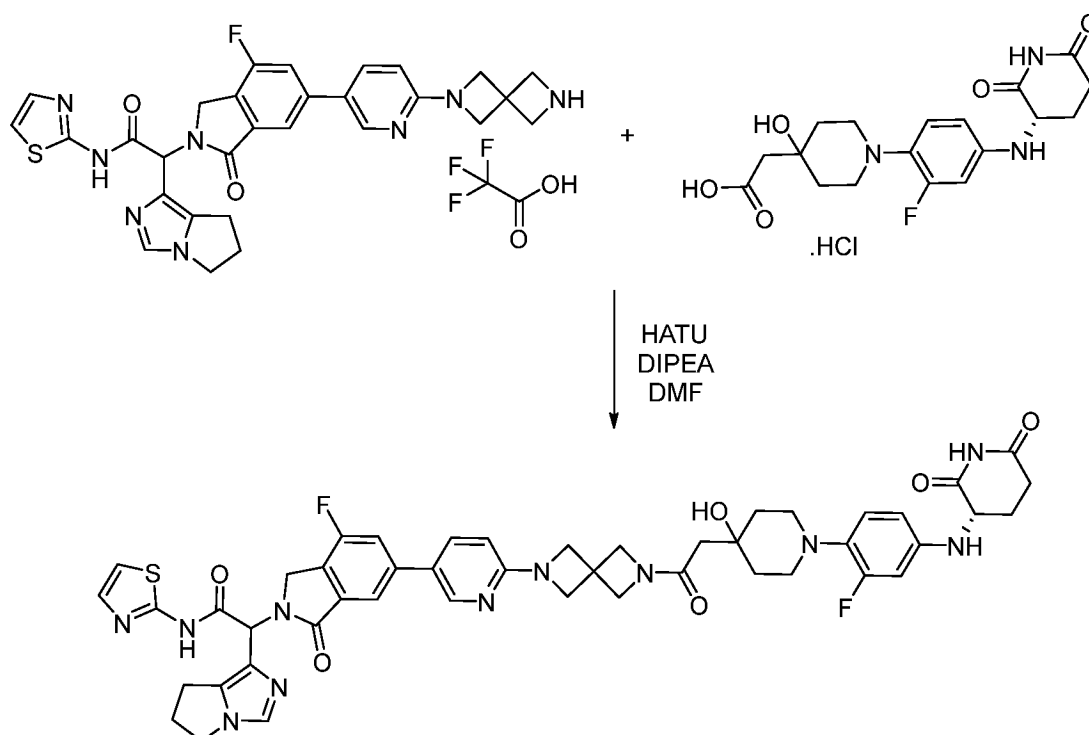


В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорида (60 мг, 137,02 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,6 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (88,55 мг, 685,12 мкмоль, 119,33 мкл) в атмосфере азота при 0°C. Затем гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (117,37 мг, 274,05 мкмоль) добавляли при той же температуре. Через 15 минут, 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетат (74,94 мг, 109,62 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь непосредственно очищали методом обращенно-фазовой хроматографии C-18 (100 г) при элюции (0-55% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **109** (20 мг, 19,97 мкмоль, 14,58% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 953,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 4,40 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,49 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,20 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* =

1,60 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 8,40$ Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 9,60$ Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,08-4,02 (m, 6H), 3,99-3,91 (m, 6H), 3,52 (d, $J = 4,80$ Гц, 2H), 3,24 (t, $J = 10,40$ Гц, 2H), 2,77-2,72 (m, 3H), 2,24 (s, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 2H)

Пример 110.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 110

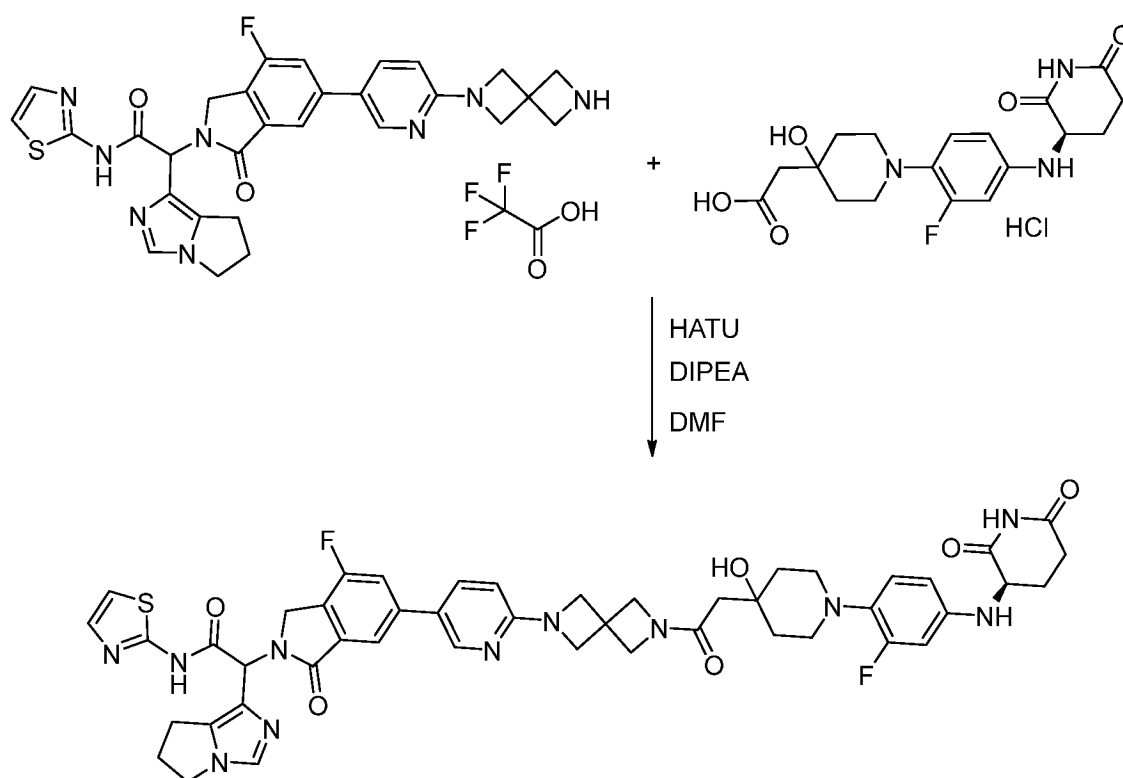


К перемешиваемому раствору 2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (53,45 мг, 128,53 мкмоль, 021) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (120,81 мг, 934,77 мкмоль, 162,82 мкл) с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (66,64 мг, 175,27 мкмоль). Через 5 мин, 2-[6-[6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (80 мг, 116,85 мкмоль) добавляли при поддержании 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления при более низкой температуре, неочищенную смесь очищали с помощью C18 колонки

(100 г) для очистки (0% - 60% ацетонитрил в воде + 0,1 ацетат аммония в течение 45 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения **110** (39 мг, 40,57 мкмоль, 34,72% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (m/z :932,3 [M+1]), ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 10,79 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,00$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J = 6,00$, Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 10,80$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,87 (t, $J = 9,20$ Гц, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,41 (dd, $J = 6,80$, Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,79 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

Пример 111.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 111

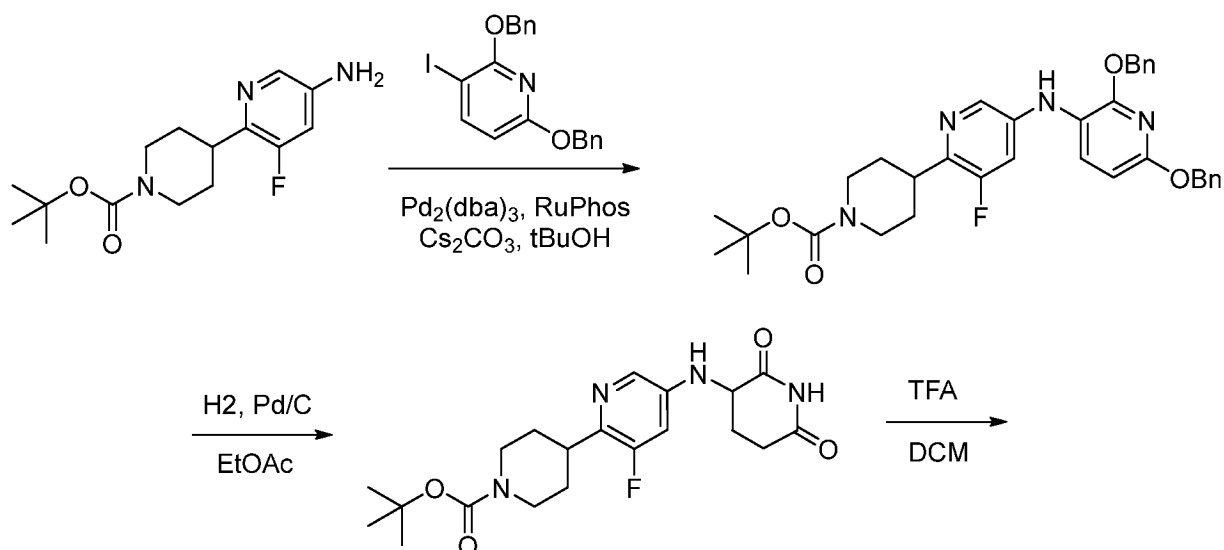


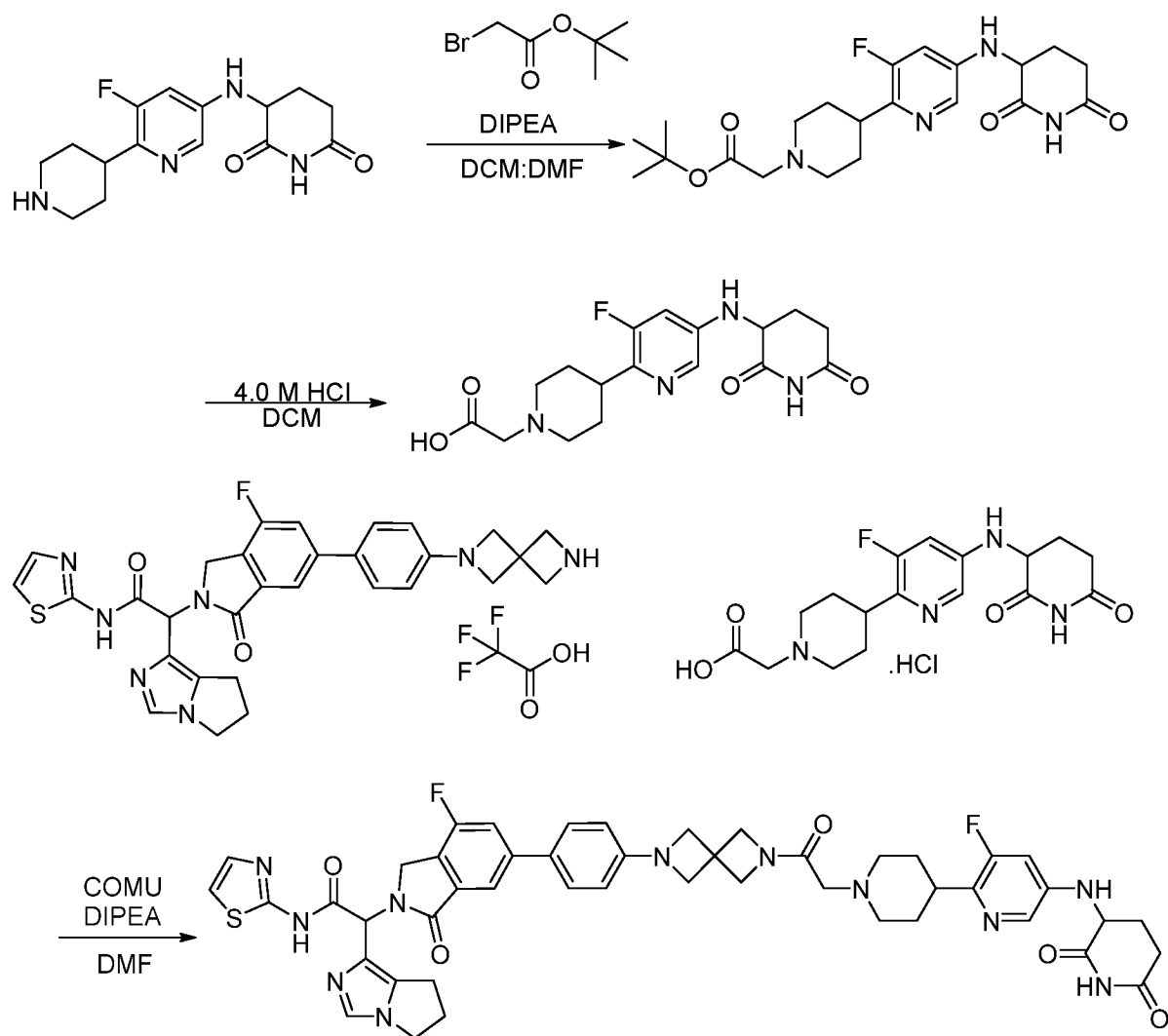
К раствору 2-[1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (62,10 мг, 149,33 мкмоль, 0,21) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (57,90 мг, 447,99 мкмоль, 78,03 мкл) и 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (85,17 мг, 224,0 мкмоль) при 0°C и перемешивали в течение 15

мин с последующим добавлением 2-[6-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (85,21 мг, 149,33 мкмоль). Через 2 ч растворитель выпаривали, растворитель и неочищенный продукт подвергали анализу. Соединение очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18 колонка (50 г), 5% - 75% ацетонитрил в воде (0,1% ацетат аммония) в качестве элюента). Воду (10 мл) и ацетонитрил (5 мл) добавляли к очищали фракции и смесь тщательно облучали ультразвуком и встряхивали. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **111** (48 мг, 51,19 мкмоль, 34,28% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 932,3 (M+H). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,79 (d, $J = 7$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 2270,40$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J = 2,40, 8,80$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 10,40, 7$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 2H), 6,43-6,40 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,21 (m, 4H), 4,16-4,02 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 2H), 2,78-2,82 (m, 4H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,22-1,91 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 5H).

Пример 112.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 112





Стадия 1: *tert*-Бутил-4-[5-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-3-фтор-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору 2,6-добензилокси-3-йодпиридина (3,73 г, 8,94 ммоль) и *tert*-бутил-4-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (CAS# 2351275-60-8, 2,4 г, 8,13 ммоль) в трет-бутаноле (25 мл). Трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (744,11 мг, 812,59 мкмоль) добавляли. Полученную смесь дегазировали аргоном и карбонат цезия (2,65 г, 8,13 ммоль) и RuPhos (379,18 мг, 812,59 мкмоль) добавляли в инертной атмосфере. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенную органическую часть промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (25% этилацетат-гексан) с получением *tert*-бутил-4-[5-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-3-фтор-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 4,45 ммоль, 54,72% выход). ЖХМС (ИЭР+): 585,2 (M+H)

Стадия 2: 3-[[6-[1-(1-*трет*-бутоксипропил)-4-пиперидил]-5-фтор-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дион

К дегазированному раствору *трет*-бутил-4-[5-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-3-фтор-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 4,23 ммоль) в этилацетате (20 мл), Палладий, 10% на углеводе, Тип 487, сухой (450,38 мг, 4,23 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре при создаваемом с помощью баллона давлении водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на системе Combiflash (60% этилацетат в гексанах) с получением 3-[[6-[1-(1-*трет*-бутоксипропил)-4-пиперидил]-5-фтор-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона (900 мг, 2,21 ммоль, 52,32% выход). ЖХМС (ИЭР+): 407,0 (M+N).

Стадия 3: 3-[[5-фтор-6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дион

К перемешиваемому раствору 3-[[6-[1-(1-*трет*-бутоксипропил)-4-пиперидил]-5-фтор-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона (900 мг, 2,21 ммоль) в дихлорметане (15 мл), трифторуксусную кислоту (2,52 г, 22,14 ммоль, 1,71 мл) добавляли капельно при 0°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, твердый остаток растирали с эфиром и помещали в глубокий вакуум с получением 3-[[5-фтор-6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона (690 мг, 1,59 ммоль, 71,72% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 307,0 (M+N).

Стадия 4: *трет*-бутил-2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетат

К перемешиваемому раствору 3-[[5-фтор-6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона, трифторацетата (150 мг, 356,84 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (310,77 мкл, 230,59 мг, 1,78 ммоль) и *трет*-бутил-2-бромацетат (54,95 мкл, 73,08 мг, 374,68 мкмоль) добавляли в к реакционной смеси капельно. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли ледяную воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле,

элюируя 5% метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил-2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетата (80 мг, 171,50 мкмоль, 48,06% выход). ЖХМС m/z : 421,0 [M+H]

Стадия 5: гидрохлорид 2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]уксусной кислоты

трет-Бутил-2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетат (80 мг, 190,26 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли хлороводород (4,0 М в 1,4-диоксане, 238 мкл, 951,30 мкмоль) капельно при 0 °С и перемешивали реакцию смесь в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и перегоняли совместно с 10 мл дихлорметана в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида 2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (70 мг, 155,43 мкмоль, 81,69% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС: m/z 365 (M+H⁺)

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

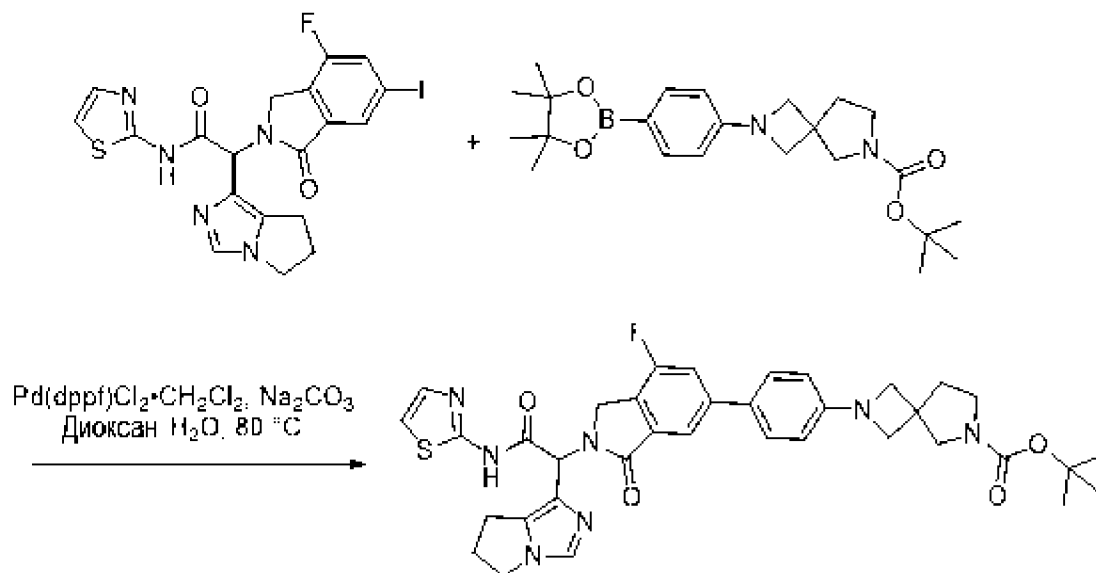
К раствору 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидаа, трифторацетата (80 мг, 117,01 мкмоль) и 2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (51,17 мг, 140,44 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (75,61 мг, 585,07 мкмоль, 101,91 мкл) при 0 °С с последующим добавлением гексафторфосфата 1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония (100,23 мг, 234,03 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Неочищенное вещество реакцию смесь непосредственно вводили и очищали методом обращенно-фазовой хроматографии на C18 (0,1% ацетат аммония в воде и ацетонитриле). Чистые фракции лиофилизировали с получением требуемого продукта **Соединения 112** (28 мг, 29,53 мкмоль, 25,24% выход) в виде беловатого твердого вещества, которое подвергали анализу. ЖХМС при m/z 916,4 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,54 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, J = 10,80 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 13,20, 2,40 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,39-4,35 (m,

1H), 4,21 (d, J = 17,20 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,90 (d, J = 10,80 Гц, 2H), 2,79-2,69 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 3H), 2,13-2,08 (m, 3H), 1,98-1,76 (m, 5H), 1,63 (d, J = 11,20 Гц, 2H).

Пример 113.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 113

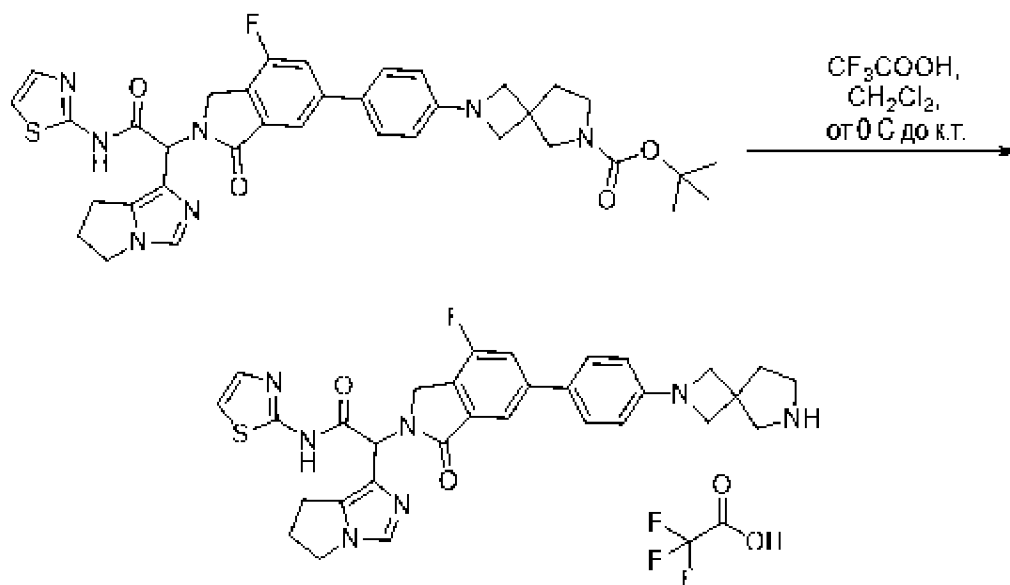
Стадия 1: трет-Бутил-2-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (800 мг, 1,53 ммоль) и трет-бутил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-карбоксилата (760,09 мг, 1,83 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (15 мл) добавляли карбонат натрия (486,08 мг, 4,59 ммоль, 192,12 мкл) в воде (3,5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. Затем [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (124,77 мг, 152,87 мкмоль) добавляли и дополнительно дегазировали в течение 10 минут и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) при

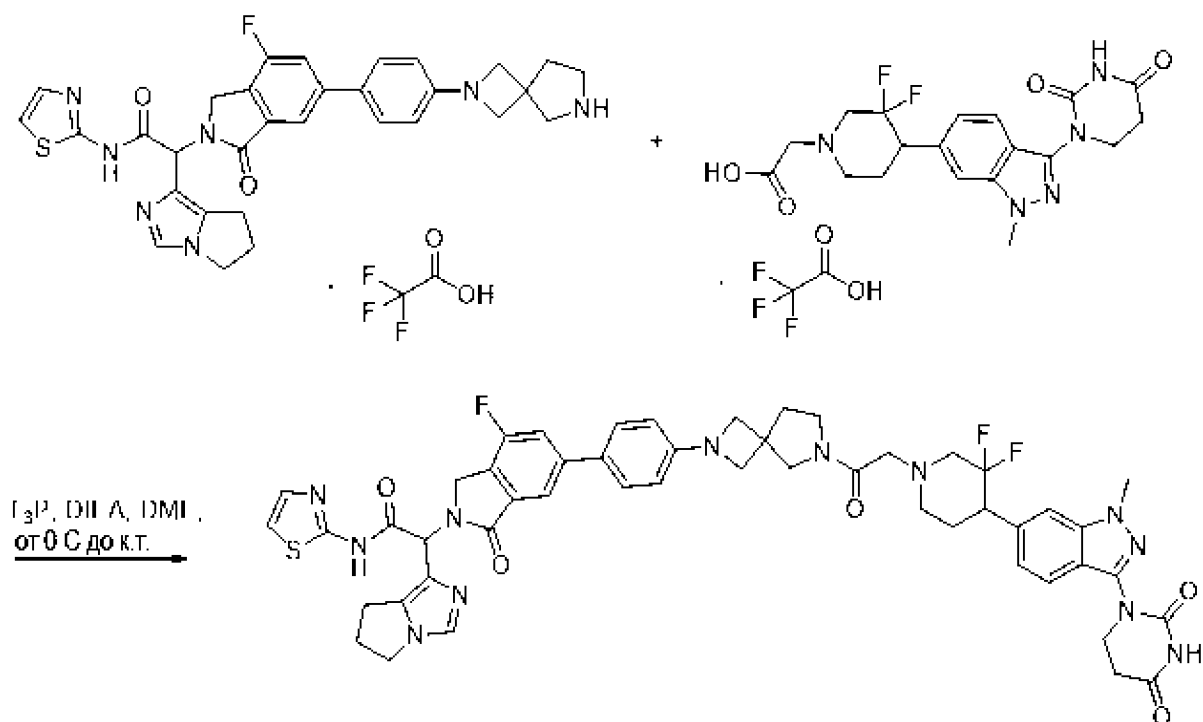
элюции 3% метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.4]октан-7-карбоксилата (410 мг, 355,44 мкмоль, 23,25% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР+) m/z : 684,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-(6-(4-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



В однокорную круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.4]октан-7-карбоксилата (120 мг, 175,5 мкмоль) в безводном дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (200,1 мг, 1,75 ммоль, 135 мкл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток перегоняли совместно с дихлорметаном и растирали с Et₂O (50 мл) с получением 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР+) m/z : 584,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

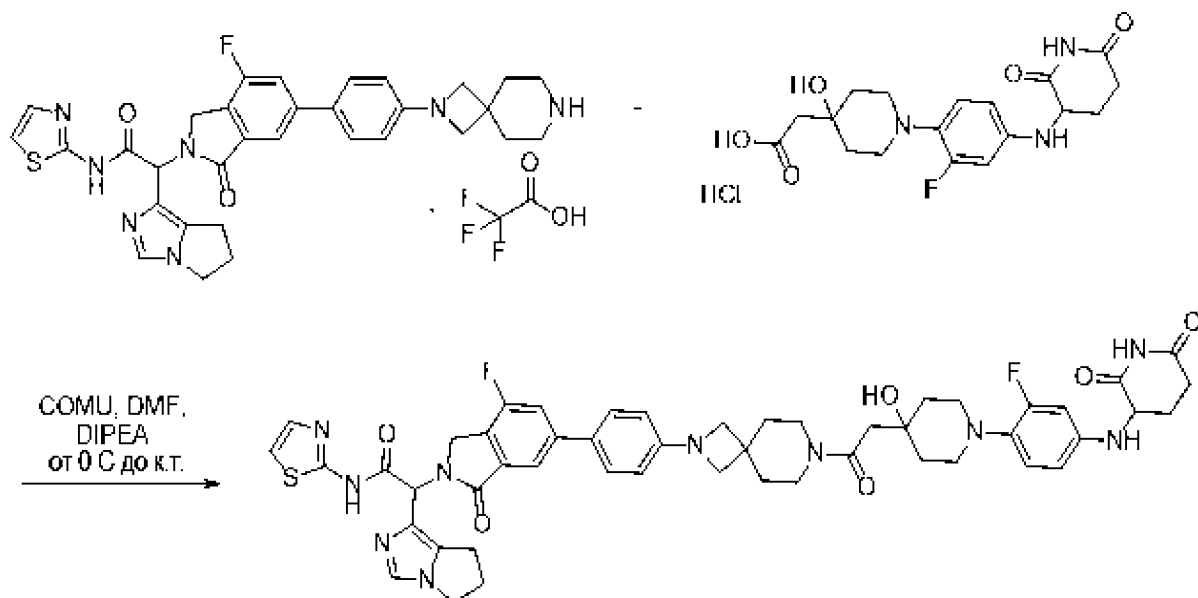


В однокорную круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторацетата (150 мг, 214,99 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (115,11 мг, 214,99 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (138,93 мг, 1,07 ммоль, 187,24 мкл) в атмосфере азота при 0 °С. Затем ангидрид пропанфосфоновой кислоты (136,81 мг, 429,98 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°С и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Неочищенную смесь непосредственно вводили в С18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **113** (34,1 мг, 33,61 мкмоль, 19,1% выход за 2 стадии) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) *m/z*: 988,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,52 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 10,80 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,80 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,56 (t, *J* = 7,20 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 4,22 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 3,99 (d, *J* = 7,60 Гц, 5H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,03 (br d, *J* = 10,00 Гц, 1H), 2,85-2,70 (s, 5H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,09

(t, $J = 5,60$ Гц, 1H), 1,85 (d, $J = 11,60$ Гц, 1H) (Ряд протонных сигналов не мог быть зарегистрирован из-за поглощения водой).

Пример 114.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 114

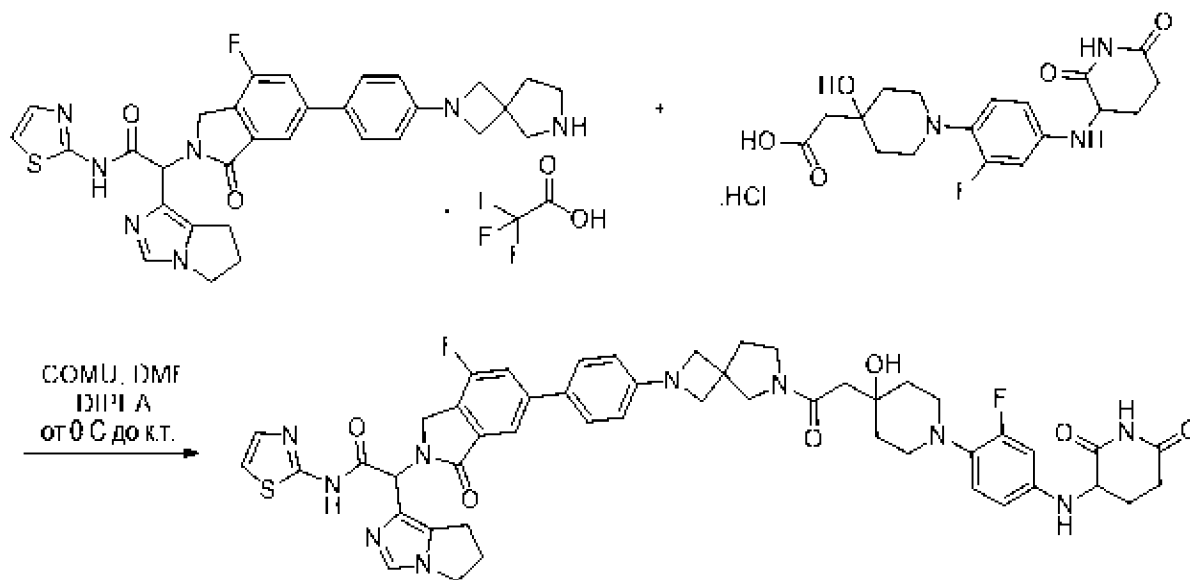


2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетат (150 мг, 210,75 мкмоль) и 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорид (103,99 мг, 210,75 мкмоль), смешивали в *N,N*-диметилформаиде (1,5 мл). *N,N*-диизопропилэтиламин (136,19 мг, 1,05 ммоль, 183,55 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. 1-[Бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (160,27 мг, 421,51 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **114** (20 мг, 20,54 мкмоль, 9,75% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 959,4 [M+H]. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 10,80$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 6,86 (t, $J = 9,60$

Гц, 1H), 6,53 (d, $J = 8,40$ Гц, 2H), 6,48 (d, $J = 2,40$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J = 2,00, 8,80$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,26-4,19 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 4H), 3,52 (s, 4H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,59 (t, $J = 4,00$ Гц, 1H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 9H), [Расчитано 52H, Зарегистрировано 47H (поглощение водой)].

Пример 115.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.4]октан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 115



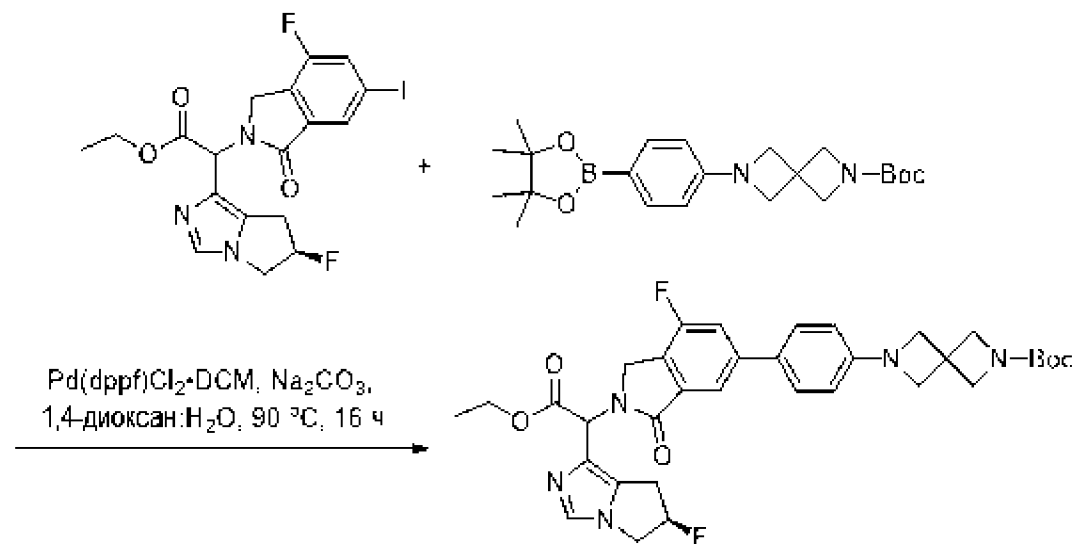
2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетат (120 мг, 171,99 мкмоль) и 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорид (78,67 мг, 159,45 мкмоль), смешивали в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл). *N,N*-диизопропилэтиламин (136,19 мг, 1,05 ммоль, 183,55 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Гексафторфосфат 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (95,29 мг, 223,59 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **115** (62,5 мг, 65,58 мкмоль, 38,13% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР-):

943,4 [М-Н]. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 2,40$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 2,40$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,52 (t, $J = 2,40$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 2,80$ Гц, 1H), 6,42 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,77 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 4,95 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J = 17,60$ Гц, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 3H), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,78 (s, 1H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,42 (t, $J = 6,80$ Гц, 1H), 2,91-2,86 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (t, $J = 7$ Гц, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 4H) Поглощение водой.

Пример 116.

2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 116

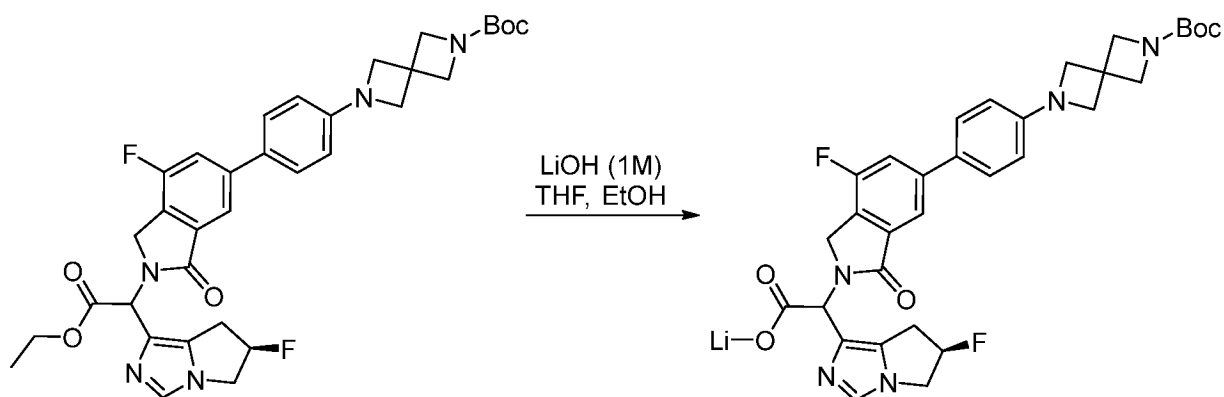
Стадия 1: 6-(4-(2-(2-этокси-1-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этил-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (1,0 г, 2,05 ммоль) и *трет*-бутил-6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (985,93 мг, 2,46 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) карбонат натрия (652,60 мг, 6,16 ммоль, 257,94 мкл) в воде (1 мл) добавляли. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. [1,1'-

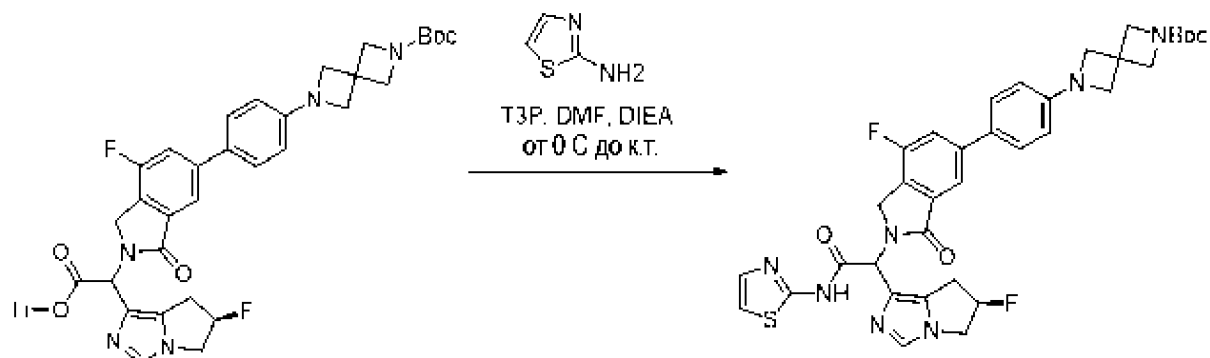
Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (167,61 мг, 205,24 мкмоль)) добавляли к реакционной смеси и дополнительно дегазировали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом (2 X 50 мл) и органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью силикагеля 230-400 по градиенту (0-10% метанол в дихлорметане) с получением *трет*-бутил-6-(4-(2-(2-этокси-1-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксоэтил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (380 мг, 16,95% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества, ЖХМС (ИЭР+): 634,3 [M+H].

Стадия 2: [2-[6-[4-(2-*трет*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетил]оксилитий



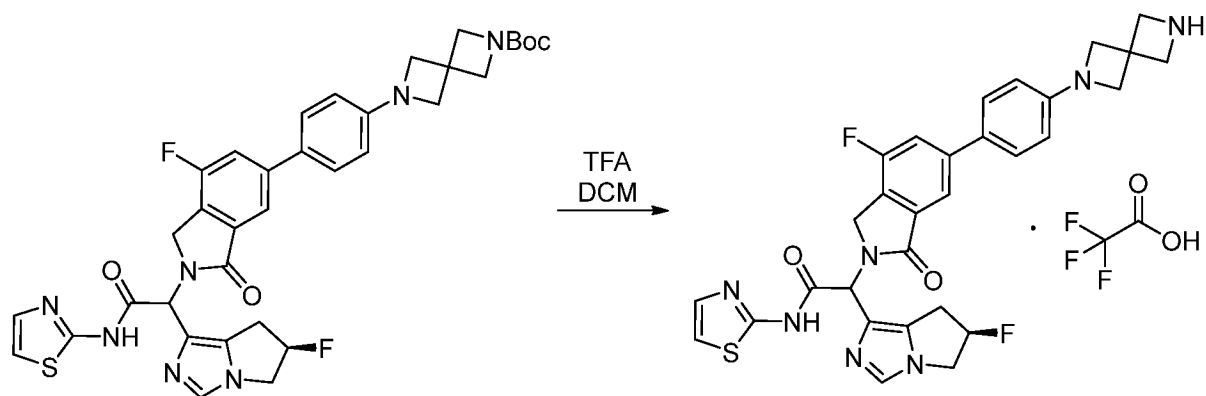
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-[4-[2-[2-этокси-1-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (380 мг, 599,67 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и этаноле (2 мл) добавляли 1M LiOH (14,36 мг, 599,67 мкмоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества, которое дополнительно растирали с диэтиловым эфиром, растворитель декантировали с получением [2-[6-[4-(2-*трет*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетил]оксилития (350 мг, 55,35% выход) коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 606,2 [M+H].

Стадия 3: *трет*-Бутил-6-(4-(7-фтор-2-(1-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



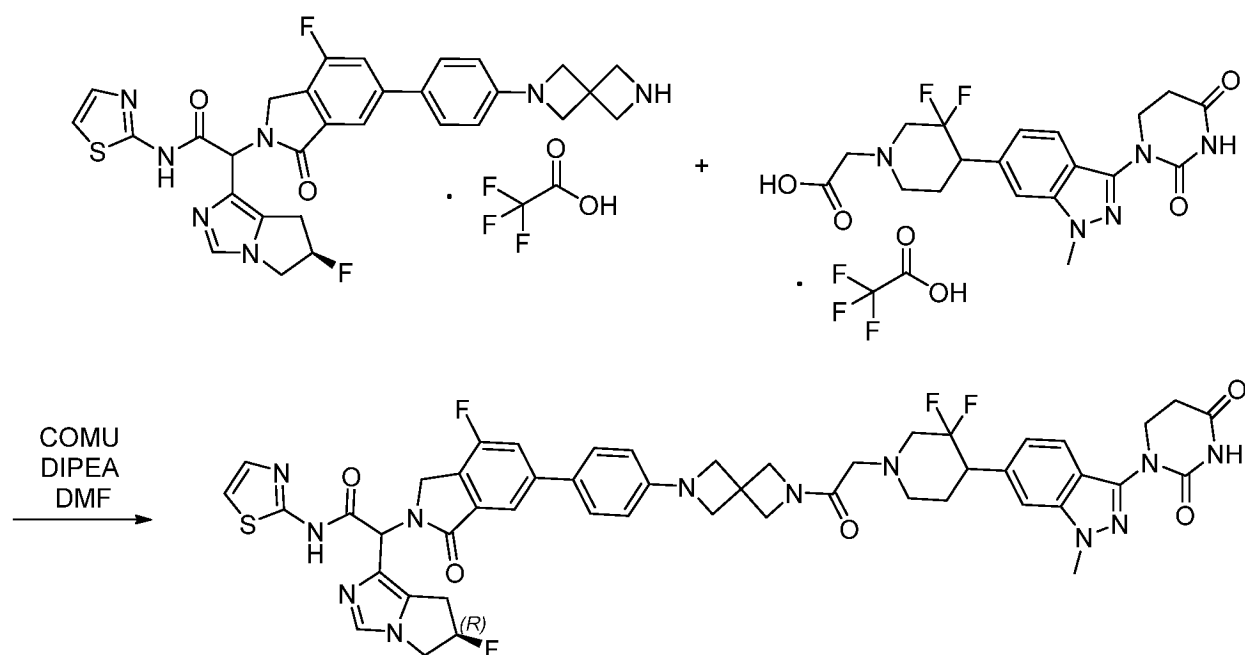
К перемешиваемому раствору [2-[6-[4-(2-*трет*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]ацетил]оксилития (350 мг, 572,30 мкмоль) и тиазол-2-амина (171,94 мг, 1,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (369,82 мг, 2,86 ммоль, 498,41 мкл) и раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате, 364,19 мг, 1,14 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом [3x25 мл] и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400) (0-10% метанола в дихлорметане) с получением *трет*-бутил-6-(4-(7-фтор-2-(1-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (160 мг, 25,61% выход) в виде коричневого твердого вещества, ЖХМС (ИЭР+): 688,3 [M+H].

Стадия 4: Синтез 2-(6-(4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-6-[4-[7-фтор-2-[1-[(6*R*)-6-фтор-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-1-ил]-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро-[3.3]гептан-2-карбоксилата (82 мг, 119,23 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли капельно трифторуксусную кислоту (95,16 мг, 834,60 мкмоль, 64,30 мкл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и дополнительно перегоняли совместно с дихлорметаном (2 x 5 мл) и растирали с диэтиловым эфиром (5 мл) с получением 2-(6-(4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((*R*)-6-фтор-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-1-ил)-*N*-(тиазол-2-ил)ацетамида (80 мг, 77,46 % выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 588,1 [M+H].

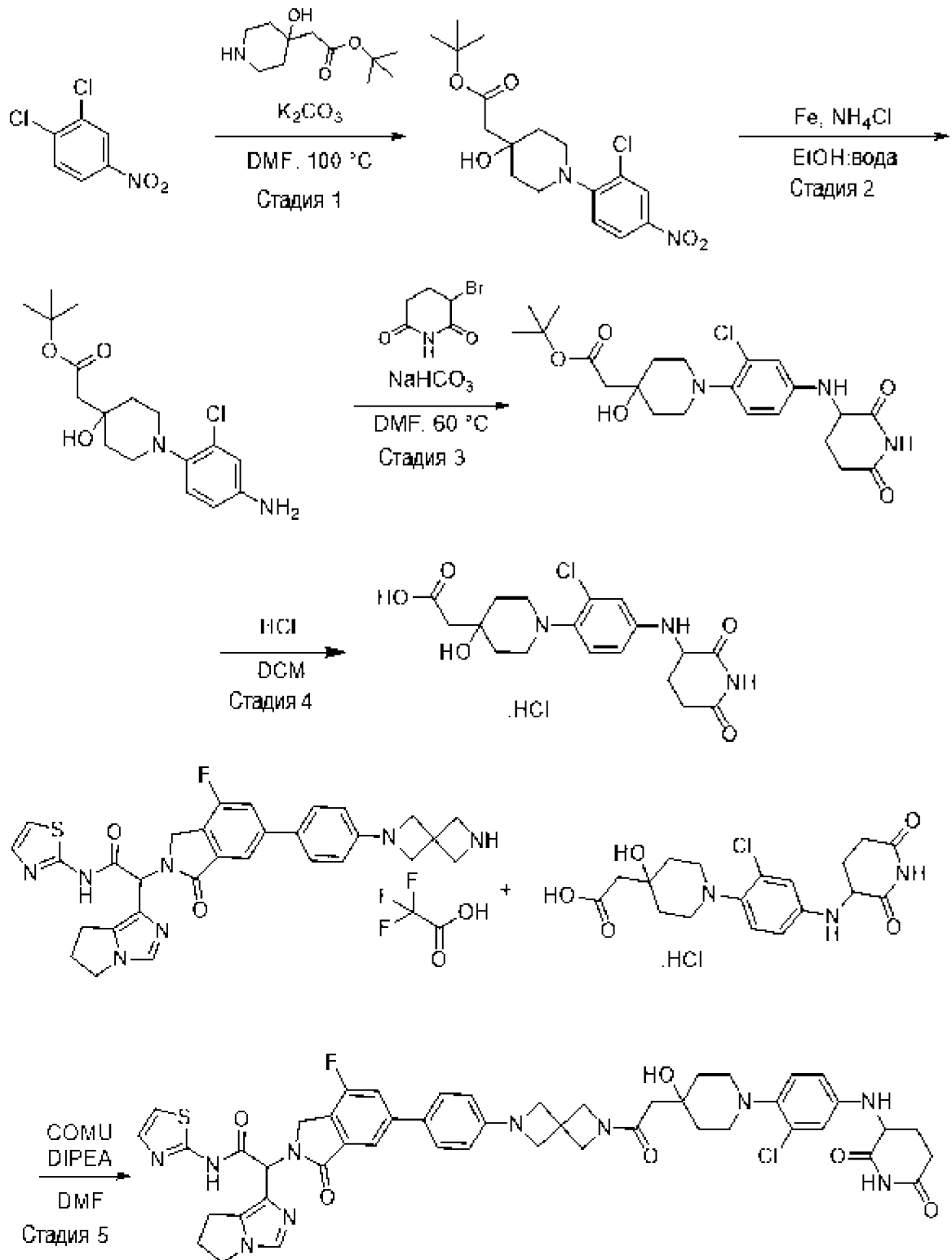
Стадия 5: 2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил)-1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((*R*)-6-фтор-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-1-ил)-*N*-(тиазол-2-ил)ацетамид



К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (70 мг, 99,76 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (53,41 мг, 99,76 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (64,47 мг, 498,81 мкмоль, 86,88 мкл) при 0 °С с последующим добавлением гексафторфосфата 1-[(1-Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония (85,45 мг, 199,53 мкмоль) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (60 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила + 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **116** (12 мг, 11,74 мкмоль, 11,77% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 991,2 [M+H]; 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 12,57 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,69 (t, $J = 4,80$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,60$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 54,80$ Гц, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36-4,16 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,04 (d, $J = 6,00$ Гц, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (t, $J = 6,40$ Гц, 2H), 3,28-3,17 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,76 (t, $J = 6,80$ Гц, 3H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H).

Пример 117.

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 117



Стадия 1: *трет*-Бутил-2-(1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат

К раствору 1,2-дихлор-4-нитробензола (5 г, 26,04 ммоль) и 1,2-дихлор-4-нитробензола (5 г, 26,04 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли K_2CO_3 (10,8 г, 78,13 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (200 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл x 2), сушили безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (9,6 г, 22,52 ммоль, 86,5% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,12 (dd, J = 2,4, J = 8,8,9,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,29 (br d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,42 - 1,41 (m, 9H)

Стадия 2: *трет*-Бутил-2-(1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат

Смесь *трет*-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (9,4 г, 25,35 ммоль) в этаноле (190 мл) и воде (38 мл) добавляли хлорид аммония (4,07 г, 76,05 ммоль, 2,66 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления порошкообразного железа, концентрировали до отгонки растворителя. Смесь вливали в воду (400 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл x 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (8,6 г, 22,83 ммоль, 85,53% выход).

Стадия 3: *трет*-Бутил-2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (6,4 г, 18,78 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли ТВАІ (13 г, 9,39 ммоль), бикарбонат натрия (4,41 г, 56,33 ммоль), через 5 мин перемешивания добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (3,61 г, 18,78 ммоль), через 10 мин, температура реакционной смеси поднялась до 90 °С и реакцию продолжали около 72 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (Петролейный эфир/Этилацетат=1:1) с получением *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-((2,6-диоксо-3-пиперидил)амино)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,4 г, 7,23 ммоль, 49,25% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 452,1 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,05 (br s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,01 (td, J = 4,2, 12,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 1,90 (dq, J = 4,8, 13,2 Гц, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 4: гидрохлорид 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты

К раствору *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,4 г, 7,52 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли концентрировали соляную кислоту (12 М, 6,27 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Толуол (50 мл) добавляли к остатку и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Толуол и тетрагидрофуран (50 мл: 50 мл) добавляли и летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл), смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч, фильтровали и фильтровальный осадок собирали с получением гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (2,9 г, 6,14 ммоль, 81,59% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 396,0 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ = 7,52 - 7,45 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,60 (br d, J = 12,4 Гц, 2H), 2,84 - 2,67 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,27 - 1,96 (m, 6H).

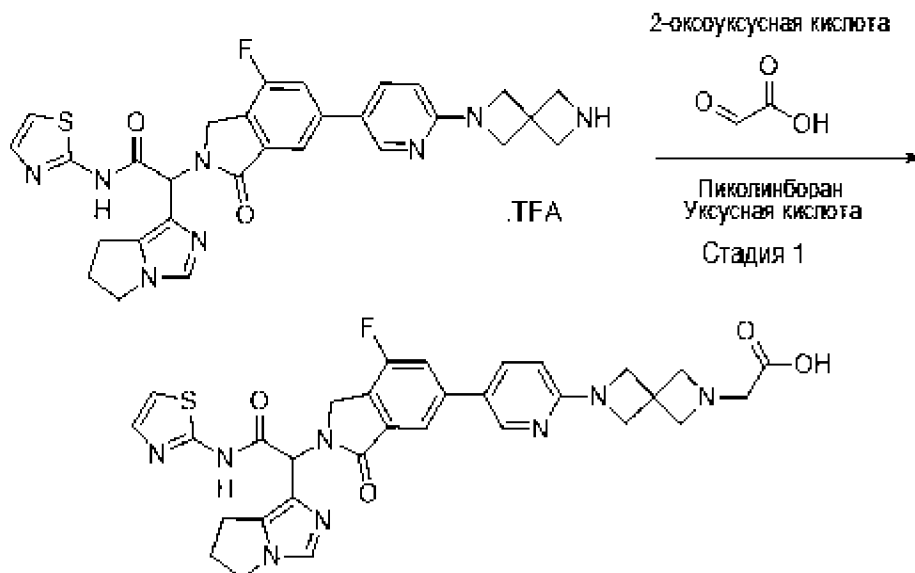
Стадия 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-гиазол-2-илацетамид

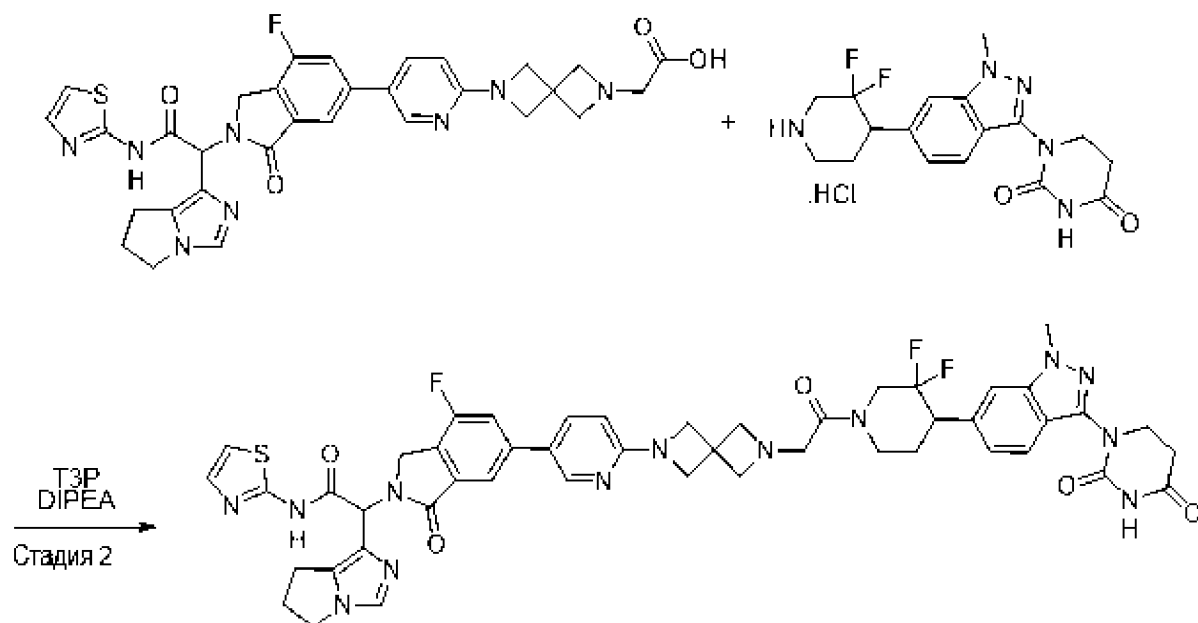
К раствору гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (102,44 мг, 236,95 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (127,60 мг, 987,31 мкмоль, 171,97 мкл) с последующим добавлением гексафторфосфата 1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония (169,11 мг, 394,92 мкмоль) при 0°C, перемешивали в течение 15 минут. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-гиазол-2-илацетамида, трифторацетат (135 мг, 197,46 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки (0-50% ацетонитрил в воде + 0,1% ацетат аммония, в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением Соединения 117 (32,5 мг, 32,90 мкмоль, 16,66% выход) в виде беловатого

твёрдого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 947,3(M+H+); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,53(bs, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, J = 10,80 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 6,97 (d, J = 8,40 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 2,40, 8,80 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,84 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 4,89-4,78 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,21 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,03-3,96 (m, 6H), 2,87 (t, J = 10,00 Гц, 2H), 2,81-2,69 (m, 4H), 2,58 (t, J = 10,40 Гц, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,64 (d, J = 12,40 Гц, 2H).

Пример 118.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 118





Стадия 1: 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусная кислота

К раствору 2-[6-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (140 мг, 204,48 мкмоль) и 2-оксоуксусной кислоты (37,64 мг, 408,96 мкмоль, 28,09 мкл) в метаноле (5 мл) добавляли уксусную кислоту (613,95 мкг, 10,22 мкмоль, 0,58 мкл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч Пиколинборан (43,74 мг, 408,96 мкмоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (100 г С-18 колонка, 0-45% ацетонитрил в воде с 0,1% ацетата аммония, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (80 мг, 120,07 мкмоль, 58,72% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 629,2 (M+H)⁺.

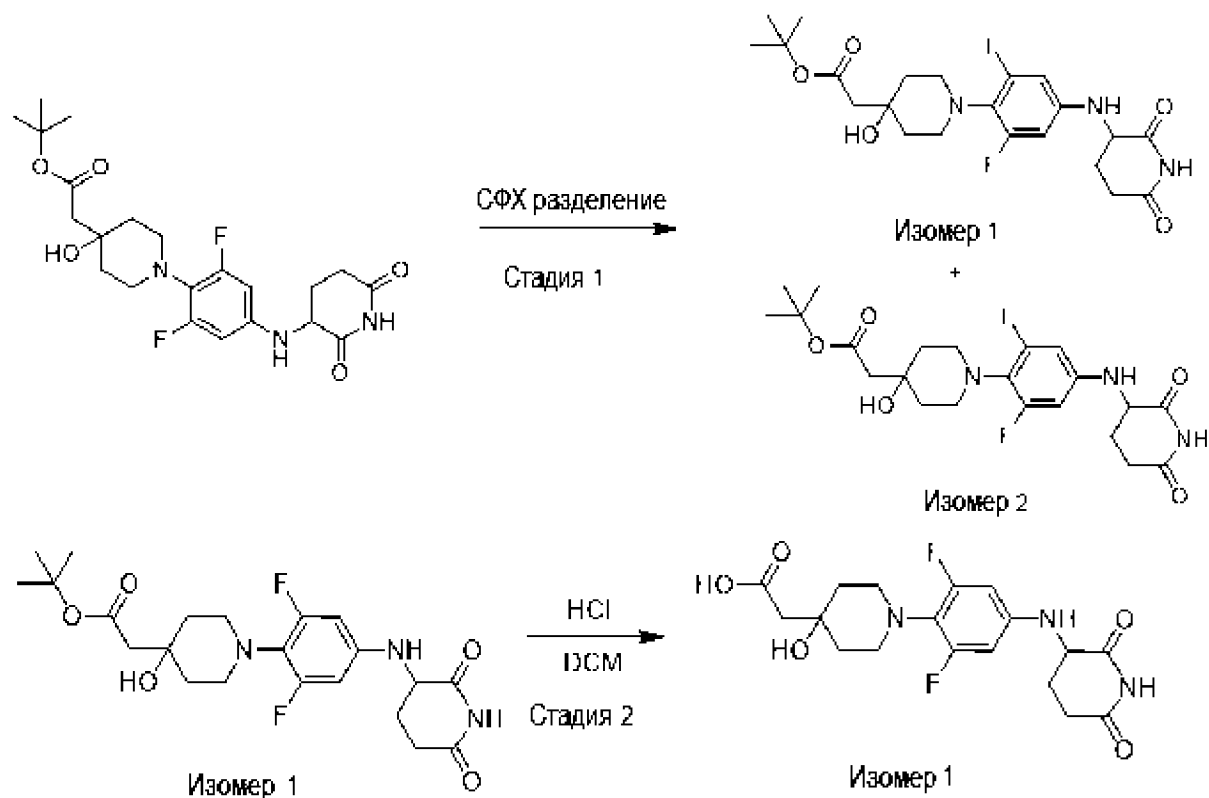
Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[6-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

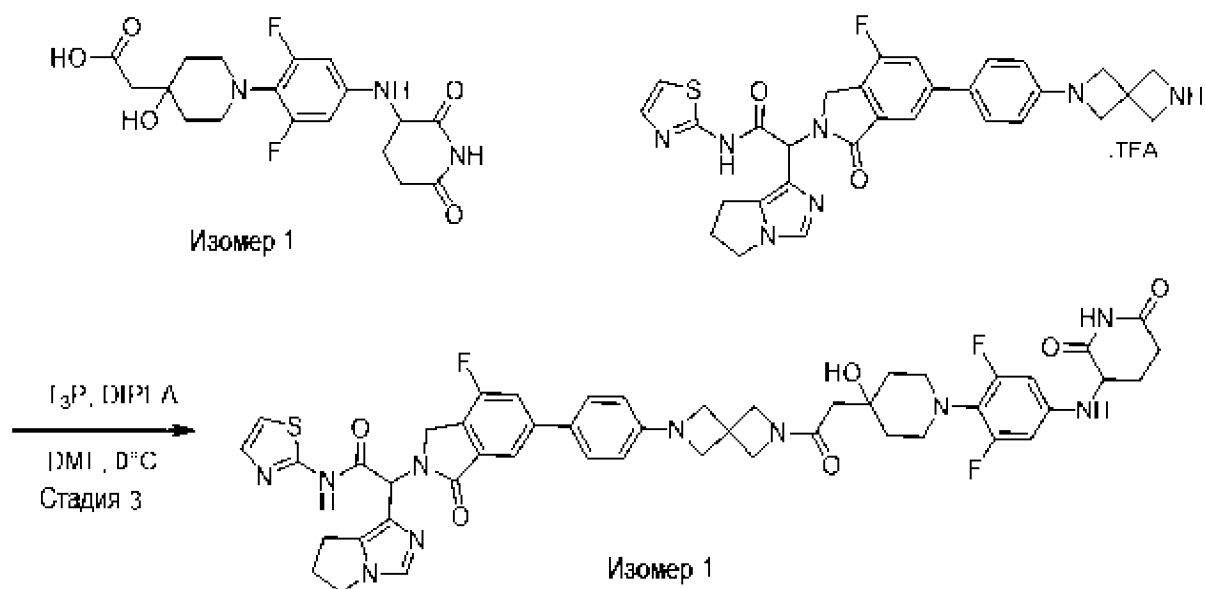
Перемешиваемый раствор 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-2-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (65 мг, 103,39 мкмоль) и 1-[6-(3,3-дифтор-

4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (49,61 мг, 124,07 мкмоль) DMF (1 мл) охлаждали до 0°C. N,N-Диизопропилэтиламин (80,18 мг, 620,35 мкмоль, 108,05 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (49,35 мг, 155,09 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде с 0,1% ацетата аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **118** (18 мг, 18,02 мкмоль, 17,43% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 974,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,49 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,48 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,82 (d, J = 17,20 Гц, 1H), 4,50-4,79 (m, 1H), 4,23 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 4,02-3,73 (m, 9H), 3,45-3,43 (m, 7H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 5H).

Пример 119.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер 1, Соединение 119





Стадия 1: *трет*-Бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат, изомер 1 и *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат, изомер 2

Рацемический *трет*-Бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат (5 г) разделяли методом препаративной СФХ. Колонка: Regis (S,S)-Whelk-O1 колонка, 250×50 мм внутр. диаметр, размер частиц 10 мкм; Градиент элюции: 40% Фаза В, 60% Фаза А; Скорость потока: 200 г/мин; Детектор: PDA; Темп. колонки: 35°C; Противодавление: 100 бар.

Условия аналитической СФХ: Колонка: (S,S)Whelk-O1 100×4,6 мм внутр. диаметр, 3,5 мкм; Градиент элюции: 40% EtOH (0,05% диэтиламин) в CO₂; Скорость потока: 3 мл/мин; Детектор: PDA; Темп. колонки: 35°C; Противодавление: 100 бар.

Элюированные первыми фракции выпаривали с получением *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата, Изомер 1 (2,5 г, 50% выход). Вр. удерж. аналитической СФХ = 1,175 мин ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,80 (s, 1H), 6,30 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 3,22 (br t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 3H), 2,58 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 4,4, 12,4 Гц, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Элюированные вторыми фракции выпаривали с получением *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата, изомер 2 (2,45 г, 49% выход). Вр. удерж. аналитической СФХ = 1,393 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,80 (s, 1H), 6,30 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 6,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 3,22 (br t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,70 (br dd, J = 6,8, 11,2 Гц, 3H), 2,58 (br

t, J = 3,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,85 (br dd, J = 4,4, 12,4 Гц, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

Стадия 2: 2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил)уксусная кислота, изомер 1

К раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата, изомер 1 (500 мг, 1,10 ммоль) в дихлорметане (7,5 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 1 мл, 12 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (15 V), смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, фильтровали и собирали фильтровальный осадок с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомер 1 (400 мг, 0,830 ммоль, 75% выход).

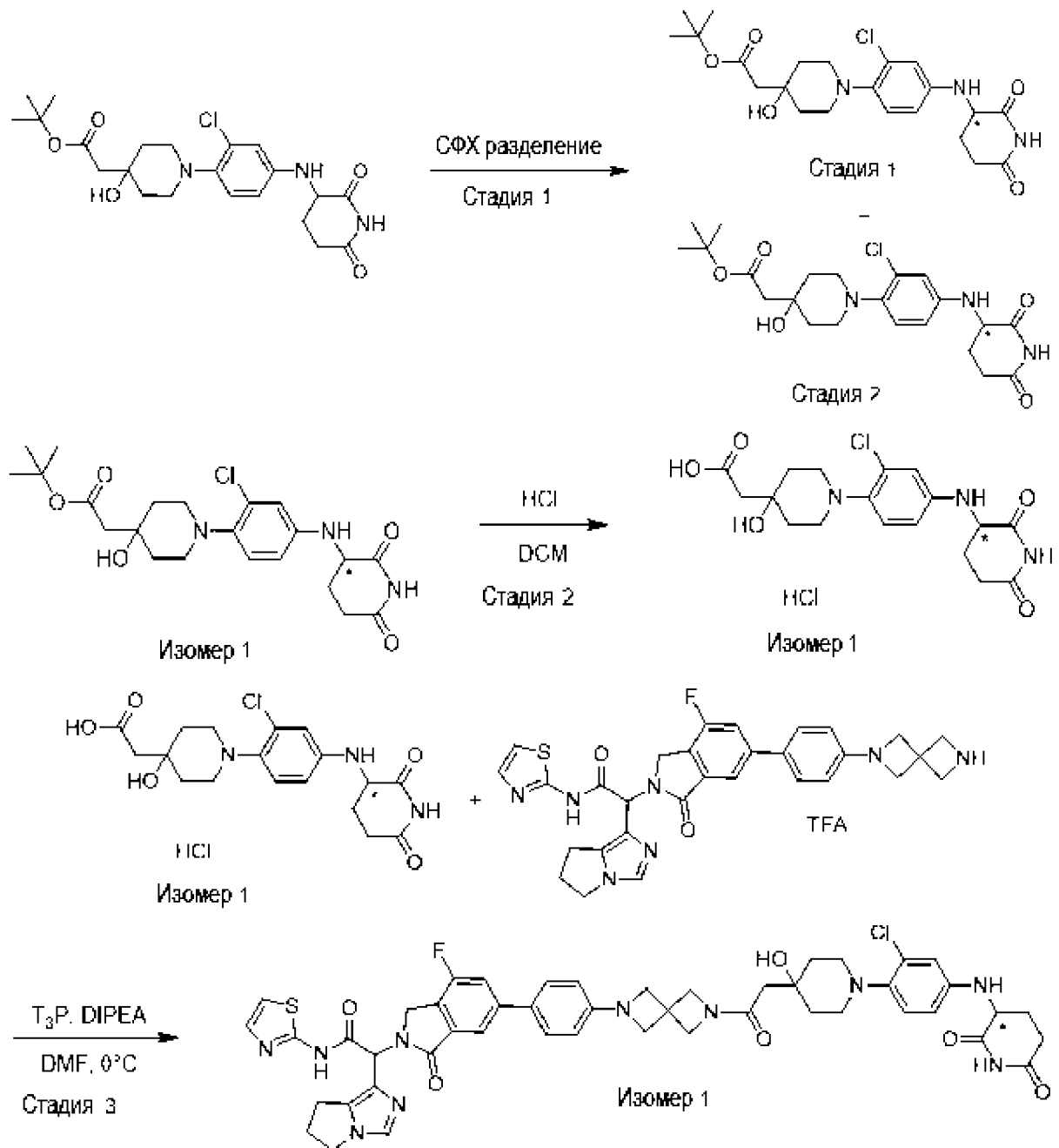
Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер 1

К раствору трифторацетата гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомер 1 (80 мг, 185,06 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (176,65 мг, 277,59 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1,2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (167,42 мг, 1,30 ммоль, 225,64 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, трифторацетат (89,61 мг, 131,06 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (105,99 мг, 166,55 мкмоль) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь очищали методом преп. ВЭЖХ (Колонка: вода s Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм фаза: [вода-ацетонитрил]; V%: 28%-58%, 11 мин) с получением Соединения 119 (73,73 мг, 74,58 мкмоль, 21,57% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 947,5 [M + H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,62 - 11,74 (m, 1H), 11,15 - 10,40 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,64 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (br d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,67 - 6,48 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,74 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,92 (br

s, 6H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 4H), 2,58 (br d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,63 (br d, $J = 12,4$ Гц, 2H)

Пример 120.

2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер 1, Соединение 120



Стадия 1: трет-Бутил-2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат, изомер 1 и трет-бутил-2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат, изомер 2

Рацемический трет-Бутил-2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат (4,5 г, 9,96 ммоль) разделяли методом препаративной СФХ (Колонка: Regis-(S,S) Whelk-O1 колонка, 250×50 мм внутр. диаметр, размер частиц 10 мкм; Подвижная фаза: Фаза А для сверхкритического CO₂ и Фаза В для EtOH; Градиент элюции: 40% Фаза В, 60% Фаза А; Скорость потока: 200 г/мин; Детектор: PDA; Темп. колонки: 35°C; Противодавление: 100 бар для поддержания CO₂ в сверхкритическом потоке) с получением двух наборов фракций на основании порядка элюции.

Элюированный первым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата, изомера 1 (2,1 г, 4,55 ммоль, 45,7% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,76 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,59 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,85 (br dd, J = 4,3, 12,5 Гц, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), SFC (Колонка: (S,S)Whelk-O1 100×4,6 мм внутр. диаметр, 3,5 мкм, Подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% диэтиламин) в CO₂, Скорость потока: 3 мл/мин; Детектор: PDA, Темп. колонки: 35°C; Противодавление: 100 бар): вр. удерж. = 1,910 мин, 100% э.и.

Элюированный вторым набор фракций выпаривали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата, изомера 2 (2,04 г, 4,42 ммоль, 44,4% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,76 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 2,7, 8,8 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,59 (br t, J = 3,9 Гц, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,85 (br dd, J = 4,2, 12,3 Гц, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), SFC (Колонка: (S,S)Whelk-O1 100×4,6 мм внутр. диаметр, 3,5 мкм, Подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% диэтиламин) в CO₂, Скорость потока: 3 мл/мин; Детектор: PDA, Темп. колонки: 35°C; Противодавление: 100 бар): вр. удерж. = 2,616 мин, 100% э.и.

Стадия 2: 2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)уксусная кислота, изомер 1

К раствору *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата, изомера 1 (300 мг, 663,80 мкмоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 0,6 мл, 7,2 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли этилацетатом (15 V), смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (280 мг, 550,5 мкмоль, 82,9% выход). ЖХМС (ИЭР+): 396,0 (M+N), ¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ = 7,55 (br d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,82 (br dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 4,48 (br dd, J = 5,2, 12,4 Гц, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,81 (br d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H).

Стадия 3: 2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер 1

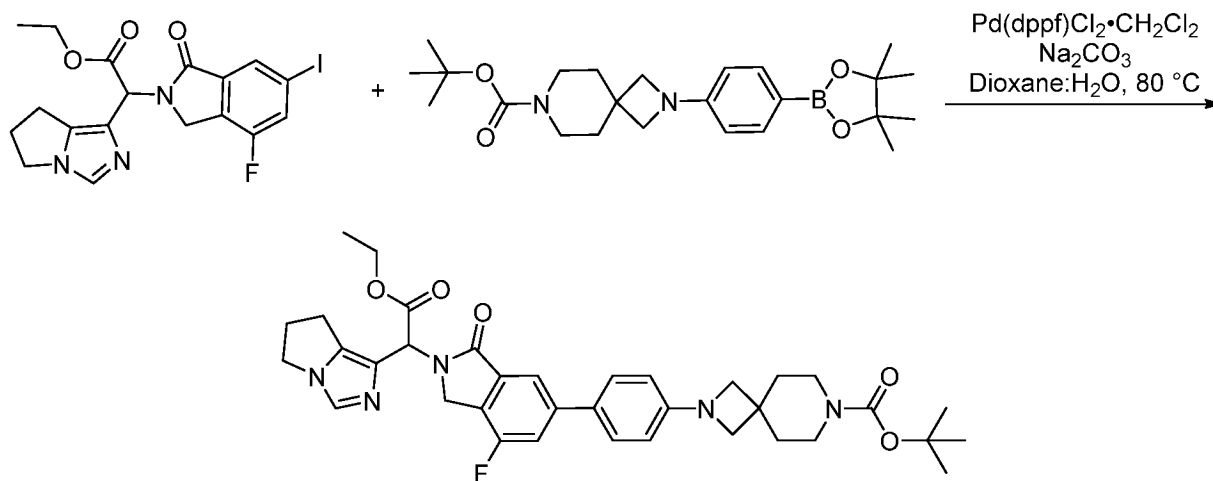
К раствору гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (80 мг, 185,06 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (176,65 мг, 277,59 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (167,42 мг, 1,30 ммоль, 225,64 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, затем 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (89,61 мг, 131,06 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (105,99 мг, 166,55 мкмоль) добавляли к смеси и перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь очищали методом преп. ВЭЖХ (Колонка: вода s Xbridge C18 150*50 мм, 10 мкм фаза, Подвижная фаза: 28% - 58% ацетонитрил в воде, 11 мин) с получением Соединения **120** (39,27 мг, 39,79 мкмоль, 21,50% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 947,5 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,62 - 11,74 (m, 1H), 11,15 - 10,40 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,64 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (br d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,67 - 6,48 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,74 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,92 (br s, 6H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,82

- 2,70 (m, 4H), 2,58 (br d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,63 (br d, $J = 12,4$ Гц, 2H).

Пример 121.

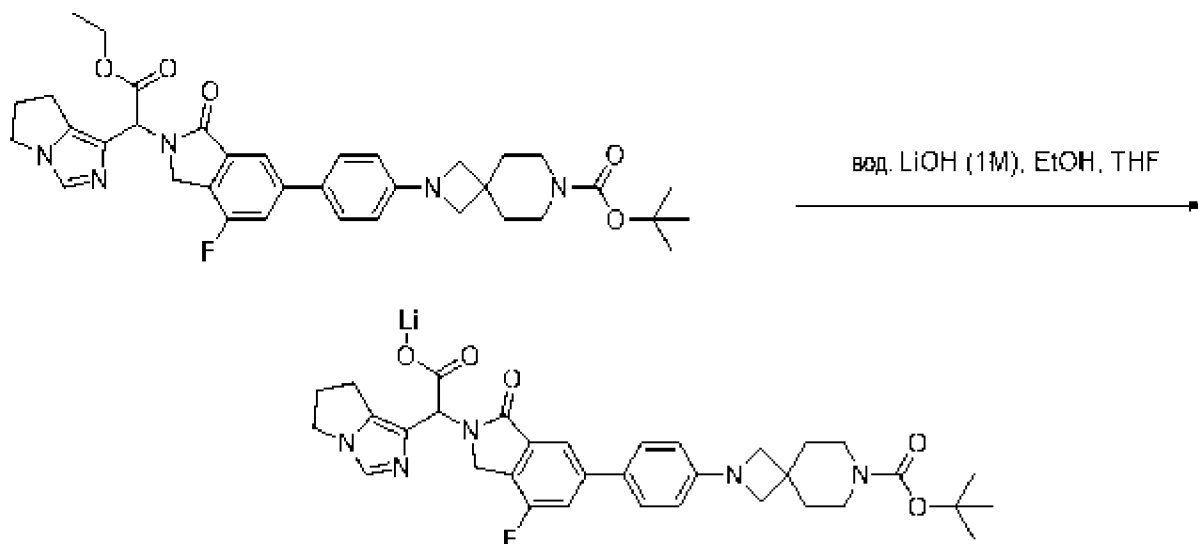
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 121

Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



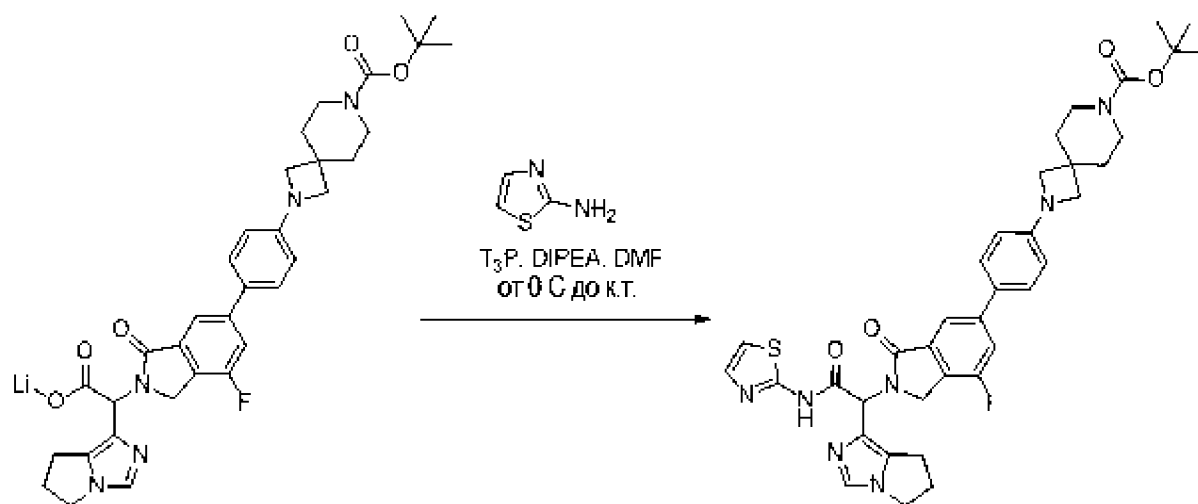
К раствору этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (800 мг, 1,70 ммоль) и *трет*-бутил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (730,31 мг, 1,70 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли карбонат натрия (451,74 мг, 4,26 ммоль, 178,55 мкл) в воде (3 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (139,22 мг, 170,49 мкмоль) добавляли и дополнительно дегазировали в течение 10 минут и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) при элюции 3% метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (790 мг, 1,12 ммоль, 65,86% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР+): 644,3 (M+H).

Стадия 2: Синтез 2-[6-[4-(7-*tert*-бутоксикарбонил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития



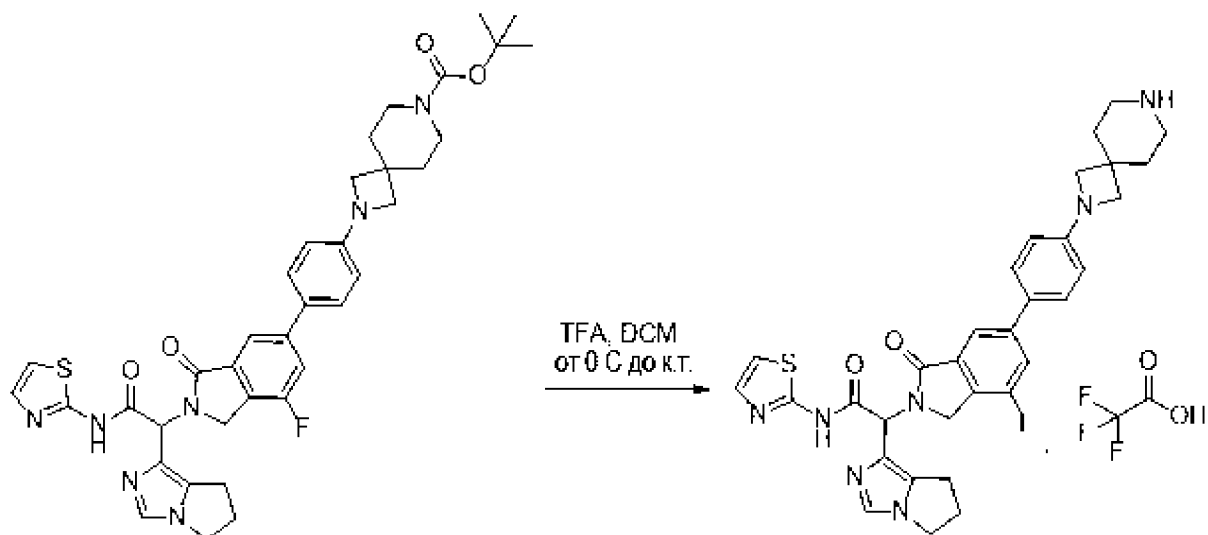
К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (790 мг, 1,22 ммоль) в EtOH (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл) добавляли вод. раствор LiOH (1M, 1,22 мл) при 0°C и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 4 ч при 25 °C. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением литиевой соли продукта, которую растирали с диэтиловым эфиром, декантировали и сушили с получением 2-[6-[4-(7-*tert*-бутоксикарбонил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (750 мг, 1,10 ммоль, 88,78% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР+): 616,3 [M+H].

Стадия 3: Синтез *tert*-бутил-6-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



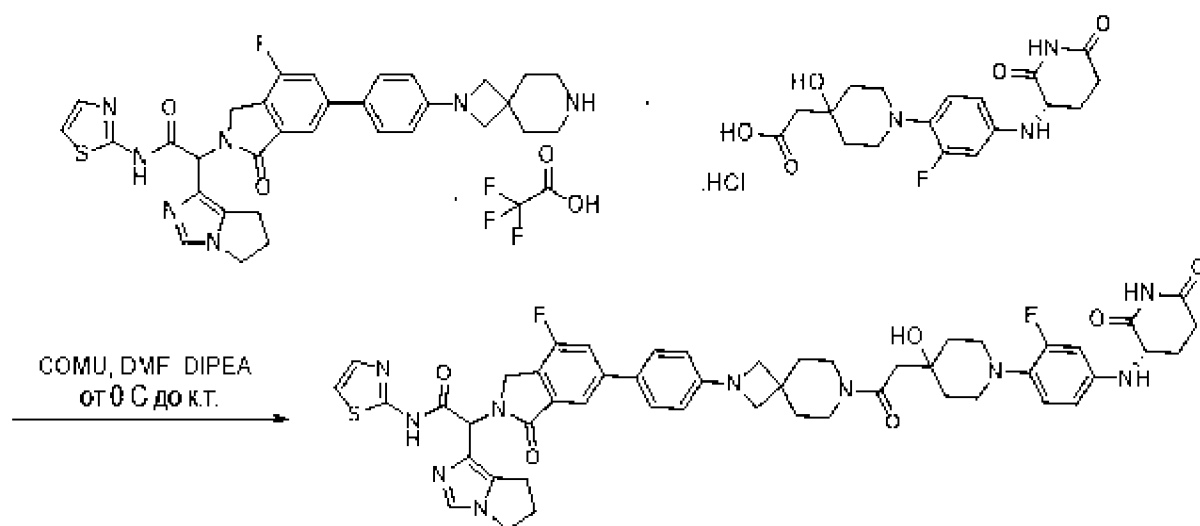
К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(7-*tert*-бутоксикарбонил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил)оксилития (750 мг, 1,20 ммоль) и тиазол-2-амина (180,97 мг, 1,80 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (465,26 мг, 3,60 ммоль, 627,03 мкл) при 0°C. раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (763,63 мг, 2,4 ммоль) добавляли при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли ледяную воду, и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили в условиях пониженного давления с получением *tert*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 709,35 мкмоль, 55,12% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР+): 698,3 [M+H].

Стадия 4: Синтез 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 716,52 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (1,23 г, 10,75 ммоль, 828,04 мкл) капельно при 0 °С и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества, перегоняли совместно с дихлорметаном, растирали с диэтиловым эфиром и декантировали с получением 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетата (520 мг, 699,35 мкмоль, 97,60% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР+): 598,3 (M+H).

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

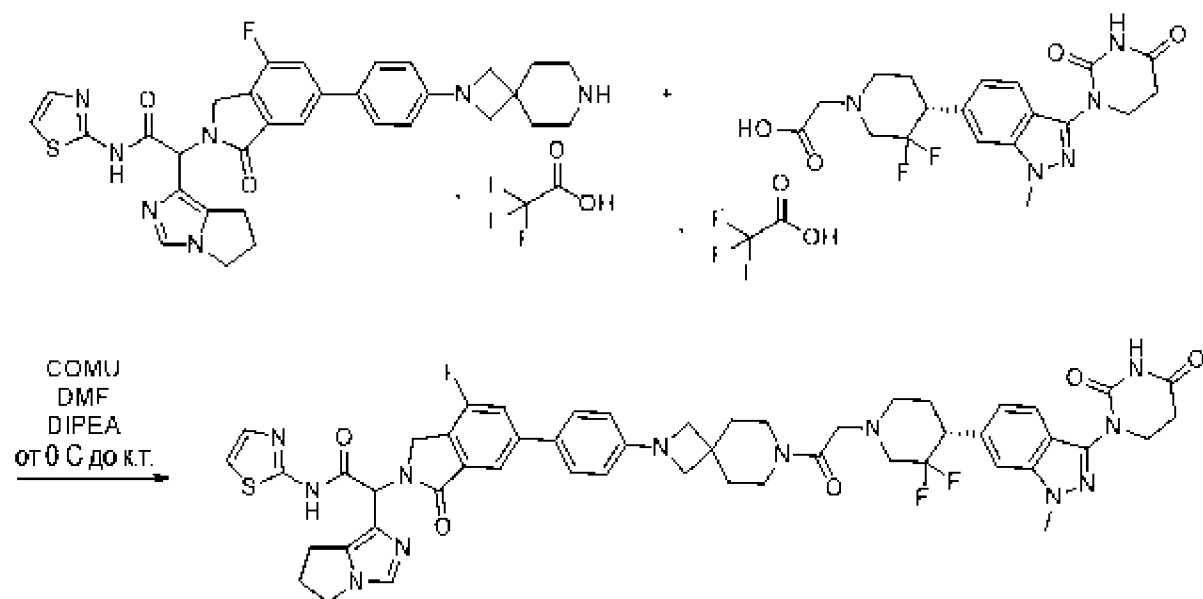


2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетат (250 мг, 351,26 мкмоль) и гидрохлорид 2-[1-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (175,28 мг, 421,51 мкмоль) смешивали в N,N-диметилформамиде (5 мл). N,N-диизопропилэтиламин (226,99 мг, 1,76 ммоль, 305,91 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Гексафторфосфат 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (180,52 мг, 421,51 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила в 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **121** (140 мг, 143,52 мкмоль, 40,86% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 959,3[M+H]. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, J = 10,80 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 9,60 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 6,48 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,21 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 4H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,59 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 10H), (протонные сигналы поглощались сигналами воды и растворителя).

Пример 122.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-

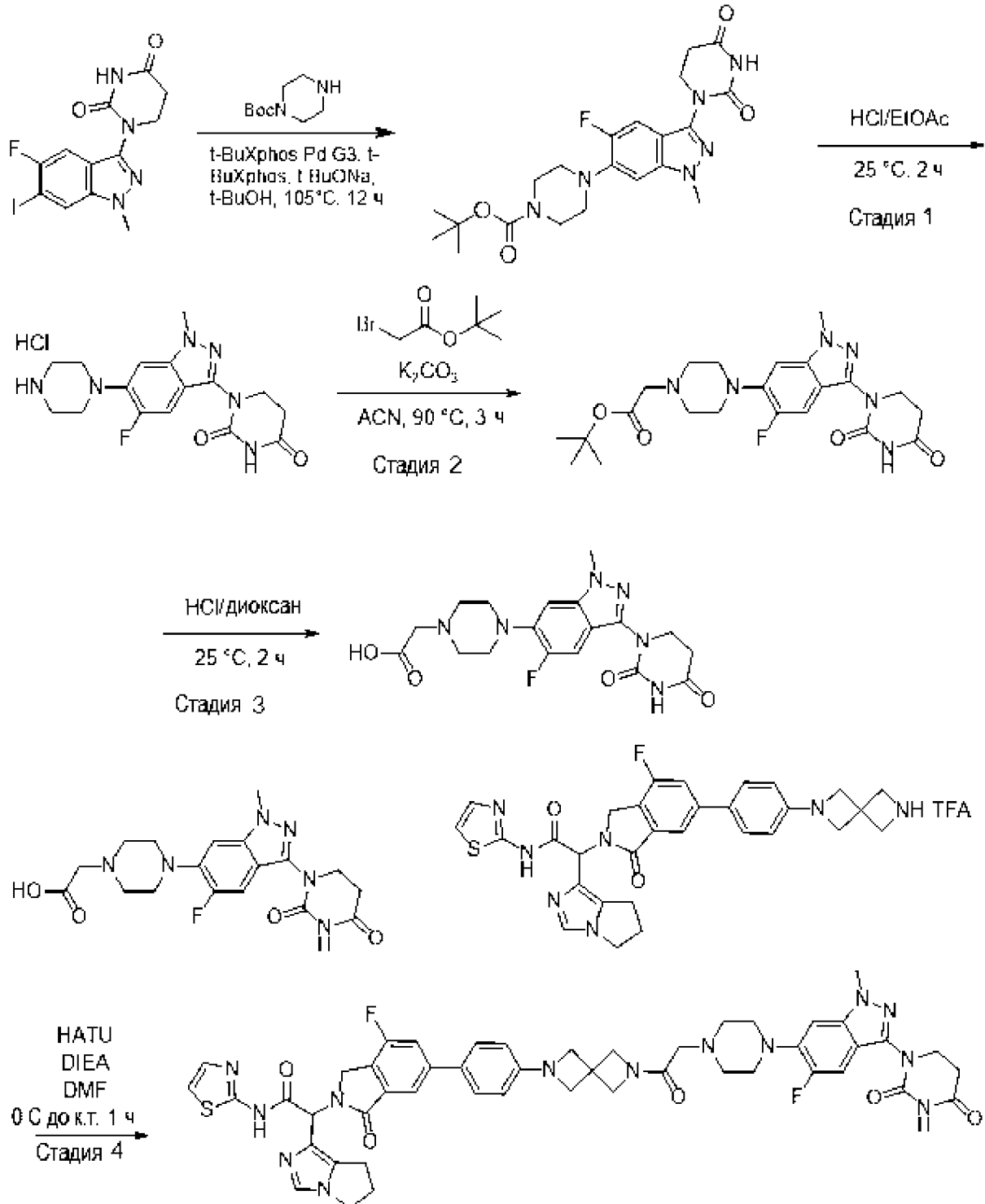
пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 122



2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид; 2,2,2-трифторацетат (150 мг, 210,75 мкмоль) и 2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетат (96,50 мг, 210,75 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформаиде (1,5 мл). *N,N*-диизопропилэтиламин (136,19 мг, 1,05 ммоль, 183,55 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Гексафторфосфат 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (107,89 мг, 252,91 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила в 0,1% ацетат аммония в воде в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **122** (99,5 мг, 99,12 мкмоль, 47,03% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 959,3[M+H]. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 10,80 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,40 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,40 Гц, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,80 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 4,21 (d, *J* = 17,60 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 6,80 Гц, 4H), 3,72-3,68 (m, 4H), 3,52-3,44 (m, 5H), 3,39 (s, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 9,60 Гц, 1H), 2,78-2,70 (m, 5H), 2,50 (s, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 3H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Пример 123.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 123



Стадия 1: *tert*-Бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат

К раствору 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (2,5 г, 6,44 ммоль) в *t*-BuOH (50 мл) добавляли *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,40 г, 12,8 ммоль), *t*-BuONa (1,86 г, 19,3 ммоль), *t*BuXphos (2,74 г, 6,44 ммоль) и *t*BuBrettPhos Pd G3 (2,56 г, 3,22 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 5 г SepaFlash® флэш-колонка с силикагелем, Элюция по градиенту 0% - 20% этилацетат/петролейный эфир, ТСХ: этилацетат/петролейный эфир = 2/1, $R_f = 0,2$) с получением *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (944 мг, 30,3% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 447,2 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,08 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,99-3,87 (m, 3H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,14-3,01 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 2: 1-(5-фтор-1-метил-6-пиперазин-1-илиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион

Смесь *трет*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (490 мг, 1,10 ммоль) в хлороводороде (4 М в этилацетате, 4,90 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(5-фтор-1-метил-6-пиперазин-1-илиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (400 мг, 971,74 мкмоль, 89% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 347,3 [M+H]⁺

Стадия 3: *трет*-Бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетат

К суспензии 1-(5-фтор-1-метил-6-пиперазин-1-илиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (200 мг, 522,44 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (123 мг, 630,59 мкмоль, 92,48 мкл) и карбонат калия (181 мг, 1,31 ммоль, 79,04 мкл). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (условия FA) с получением *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-

ил]ацетата (110 мг, 214,98 мкмоль, 41% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 461,3 $[M + H]^+$

Стадия 4: 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота

Смесь *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетата (110 мг, 238,87 мкмоль) в хлороводороде (4 М в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (с использованием соляной кислоты как модификатора фазы) с получением гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты (100 мг, 208,69 мкмоль, 87% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 405,3 $[M + H]^+$

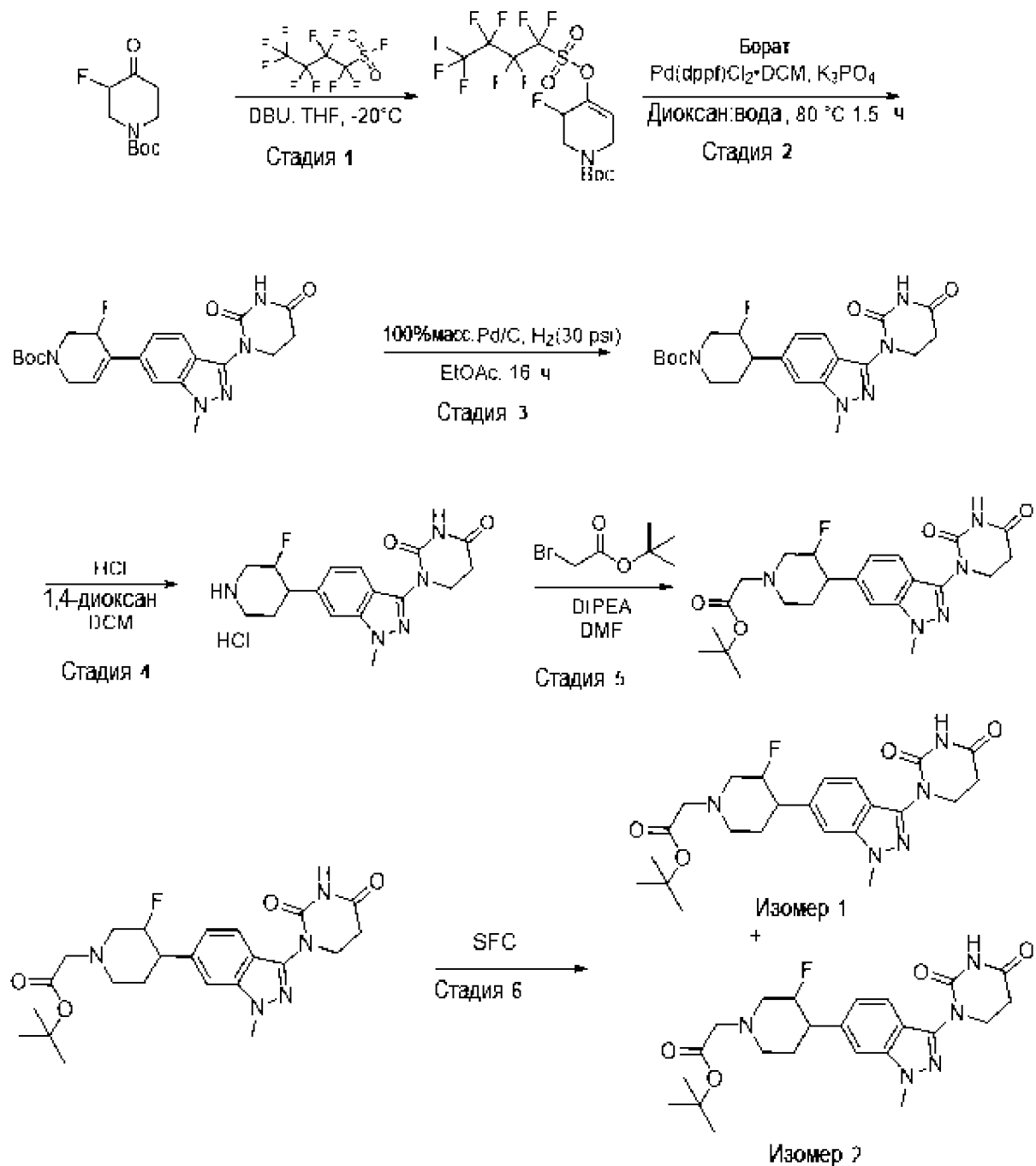
Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

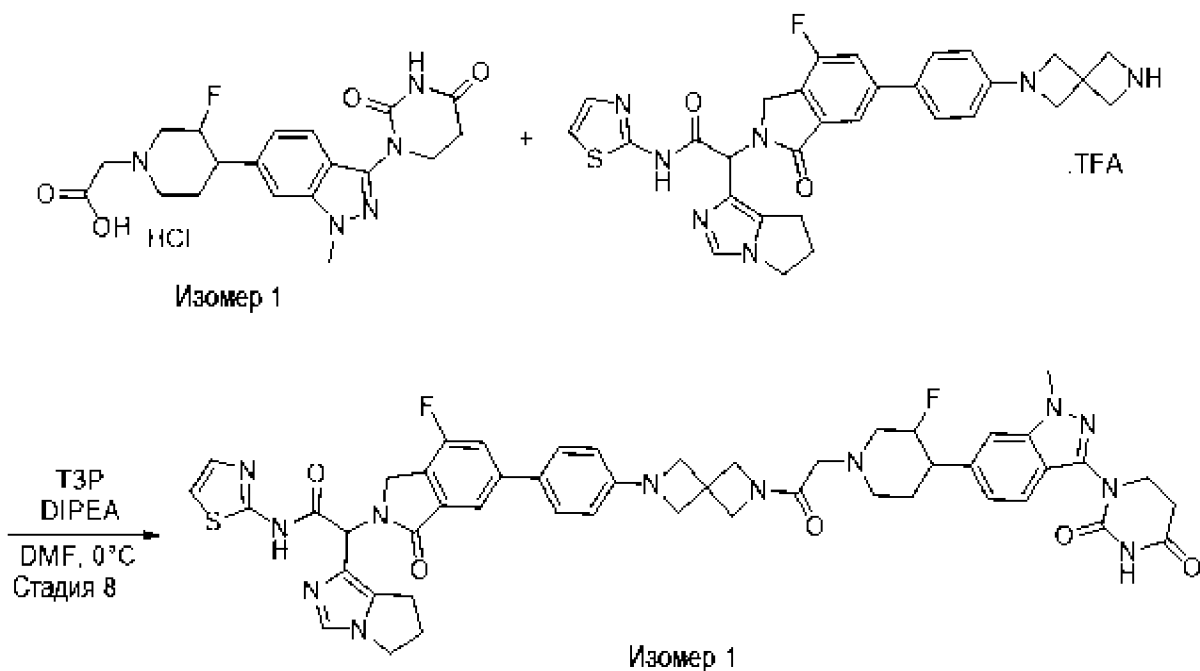
К раствору гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты (66 мг, 149,71 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,4 мл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (56 мг, 147,28 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (133 мг, 1,03 ммоль, 179,25 мкл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло [1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (80 мг, 117,01 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом преп. ВЭЖХ (поток: 30 мл/мин; градиент: 22%-52% ацетонитрил в воде в течение 8 мин; колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм) и лиофилизировали с получением Соединения **123** (36,43 мг, 37,72 мкмоль, 26% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 956,8 $[M + H]^+$, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,50 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,82 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,42

(m, 2H), 4,20 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 2H), 4,06 - 3,92 (m, 7H), 3,89 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,20 - 2,96 (m, 6H), 2,80 - 2,69 (m, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 4H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 1H).

Пример 124.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 124





Стадия 1: *tert*-Бутил-3-фтор-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутилсульфониокси)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

К раствору *tert*-бутил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (20,5 г, 94,37 ммоль) и DBU (43,10 г, 283,10 ммоль, 42,67 мл) в тетрагидрофуране (800 мл) добавляли раствор 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторида (85,52 г, 283,10 ммоль, 49,72 мл) в тетрагидрофуране (800 мл) капельно при 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (1,5 л). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (1 L×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2,5 л), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 330 г SepaFlash® флэш-колонка с силикагелем, Элюция по градиенту 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин) с получением *tert*-бутил-3-фтор-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутилсульфониокси)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (41,8 г, 83,71 ммоль, 88,71% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-*d*) δ ppm 6,20 (br s, 1 H), 5,02 (br d, *J*=10,40 Гц, 1 H), 4,30 - 4,74 (m, 2 H), 3,81 (br s, 1

H), 3,29 - 3,45 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H)

Стадия 2: *трет*-Бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

К смеси *трет*-бутил-3-фтор-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутилсульфонилокси)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (28,32 г, 56,72 ммоль), 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (7 г, 18,91 ммоль) и K_3PO_4 (8,03 г, 37,82 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1,38 г, 1,89 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Смесь вливали в воду (500 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (Петролейный эфир/Этилацетат = 1/1 - 0/1) с получением *трет*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (7 г, 15,63 ммоль, 82,65% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: *трет*-Бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 6,76 ммоль) в этилацетате (45 мл) добавляли Палладий, 10% на углероде, сухой (3,00 г, 28,19 ммоль) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 трижды. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (30 фунтов на кв. дюйм) при 30 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ацетонитрил]; В%: 35%-65%, 18 мин) с получением *трет*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,42 ммоль, 35,84% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 1-[6-(3-фтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

К смеси *трет*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,24 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли

раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-[6-(3-фтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (0,9 г, 2,05 ммоль, 91,35% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): 346,4 [М + Н]⁺

Стадия 5: *трет*-Бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетат

К раствору 1-[6-(3-фтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (0,9 г, 2,27 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,17 г, 9,07 ммоль, 1,58 мл) в N,N-диметилформамиде (9 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (442,21 мг, 2,27 ммоль, 332,49 мкл) при 0 °С капельно. После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетата (0,9 г, 1,94 ммоль, 85,53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): 460,3 [М + Н]⁺

Стадия 6: *трет*-Бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетат, изомер 1 и *трет*-бутил-2-[(3S,4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетат, изомер 2

Рацемический *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетат (900 мг, 1,96 ммоль) разделяли методом преп. СФХ (Подготовка образца: Растворяли образец в этаноле:дихлорметане (4:1) (90 мл). Прибор: Thar 80 SFC; Подвижная фаза: 35% метанол (+0,1% аммиак) в сверхкритическом CO₂; Скорость потока: 60 г/мин; Время цикла: 5,4 мин; общее время: 120 мин; Объем единичной пробы: 4,0 мл; Противодавление: 100 бар для поддержания CO₂ в сверхкритическом потоке) с получением двух наборов фракций.

Элюированные первыми фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетата, изомера 1 (260 мг, 503,58 мкмоль, 25,71% выход) в виде белого твердого вещества. SFC (Колонка: Chiral OJ-3 50x4,6 мм, размер частиц 3

мкм, Подвижная фаза: 5% - 40% EtOH (+0,05% диэтиламин) в CO₂, Скорость потока: 3 мл/мин, Температура: 35°C, Давление: 100 бар.): вр. удерж. = 1,446 мин (>95% э.и.)

Элюированные вторыми фракции выпаривали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетата, изомера 2 (260 мг, 537,53 мкмоль, 27,44% выход) в виде белого твердого вещества. SFC (Колонка: Chiral OJ-3 50x4,6 мм, размер частиц 3 мкм, Подвижная фаза: 5% - 40% EtOH в CO₂, Скорость потока: 3 мл/мин, Температура: 35°C, Давление: 100 бар.): вр. удерж. = 1,687 мин. (99,6% э.и.).

Стадия 7: 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусная кислота, изомер 1

трет-Бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетат, изомер 1 (170,0 мг, 369,96 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и 4М соляную кислоту в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (180 мг, 368,29 мкмоль, 99,55% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 404,2 [М + Н]⁺

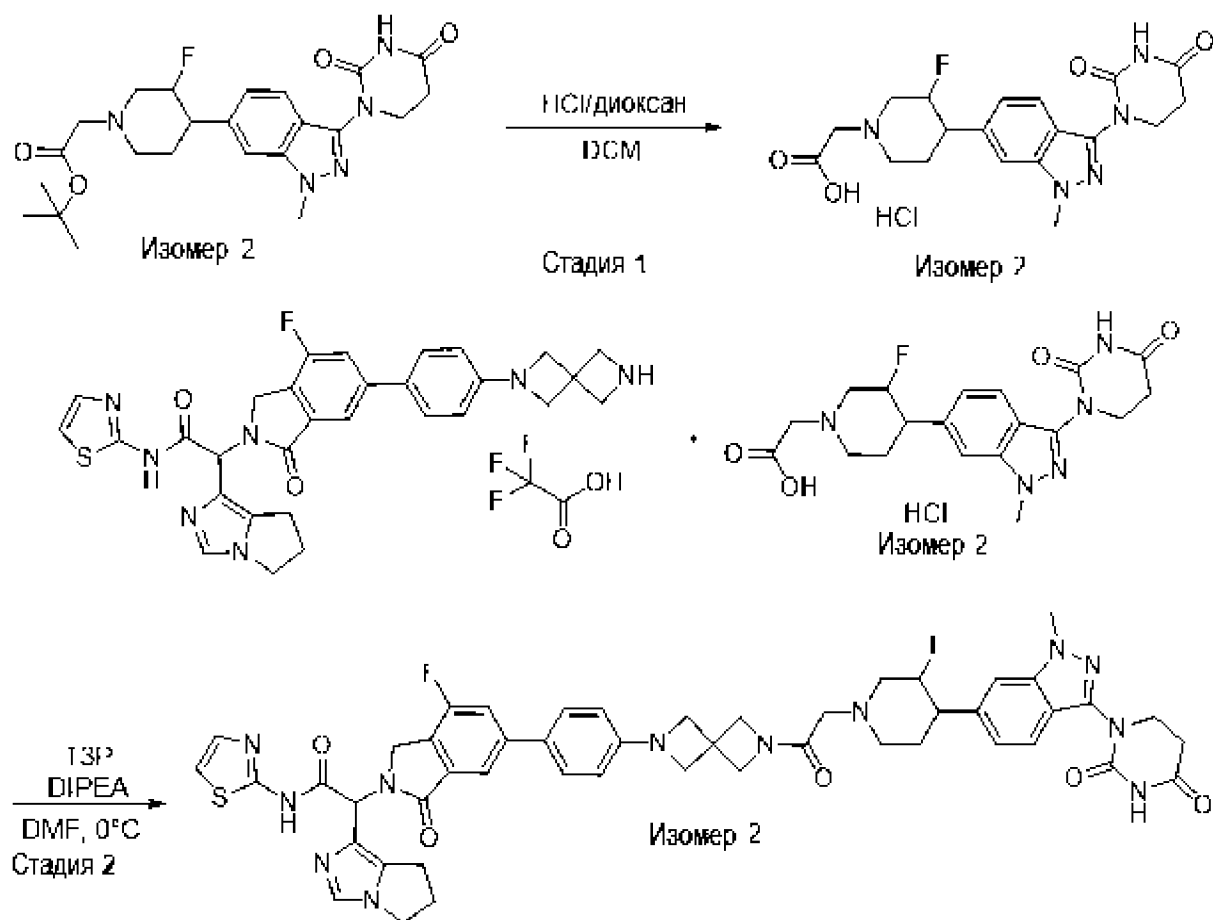
Стадия 8: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

К раствору гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (180 мг, 409,21 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (182,4 мкл, 195,31 мг, 613,82 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (498,93 мкл, 370,21 мг, 2,86 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (223,82 мг, 327,37 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (117,18 мг, 368,29 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: WatersXbridge C18

150*50 мм, 10 мкм размер частиц, Подвижная фаза: 22%-52% ацетонитрил в воде, Время анализа: 10 мин) с получением Соединения **124** (149,55 мг, 156,59 мкмоль, 38,27% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): 955,6 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,78 - 12,21 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,23 (br d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,99 - 4,72 (m, 2H), 4,47 (br d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,06 - 3,95 (m, 9H), 3,91 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,21 - 3,08 (m, 3H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,75 (br t, J = 6,8 Гц, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 1H).

Пример 125.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 2, Соединение 125



Стадия 1: 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусная кислота

трет-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетат, изомер 2 (160,0 мг, 348,2 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и хлороводород (4М раствор в 1,4-диоксане, 2 мл, 8 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 2, гидрохлорида (170 мг, 347,83 мкмоль, 99,90% выход) в виде белого твердого вещества.

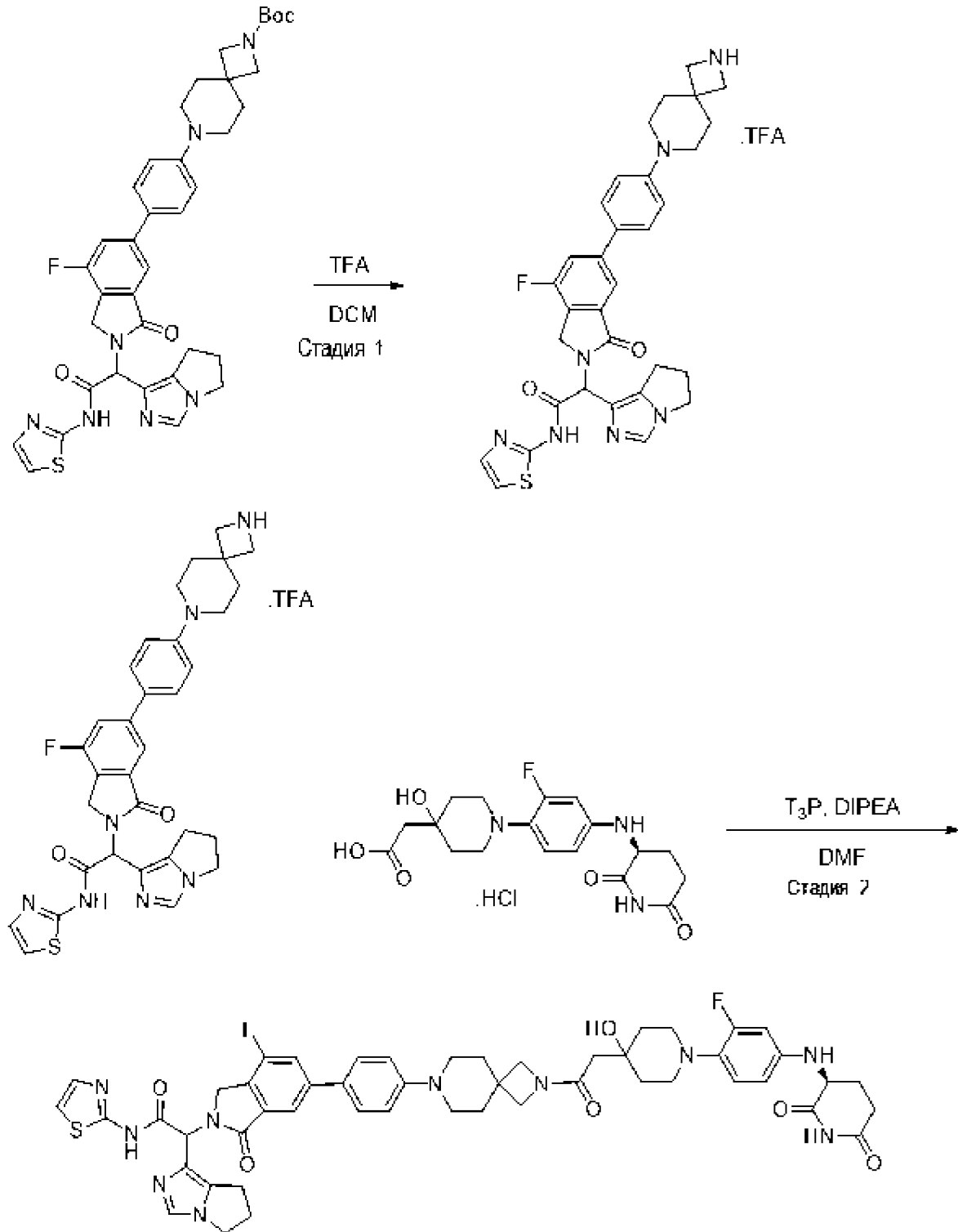
ЖХМС (ЭР+): m/z 404,2 [M + H]⁺

Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(3S,4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамид

К раствору 2-[(3S,4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусной кислоты гидрохлорида (170 мг, 386,48 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (184,46 мг, 579,72 мкмоль, 172 мкл) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (349,64 мг, 2,71 ммоль, 471,21 мкл). смесь перемешивали при 0°С в течение 20 мин, 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-гиазол-2-илацетамида, трифторацетат (211,38 мг, 309,18 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (110,67 мг, 347,83 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: WatersXbridge C18 150*50 мм; 10 мкм, Подвижная фаза: 22%-52% ацетонитрил в воде, Время анализа: 10 мин) с получением Соединения **125** (118,69 мг, 124,28 мкмоль, 32,16% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 955,6[M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,72 - 12,27 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,23 (br s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,97 - 4,76 (m, 2H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 9H), 3,92 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 2,76 (br t, J = 6,8 Гц, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 1H)

Пример 126.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 126



Стадия 1: 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид

К раствору *трет*-бутил-7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (300 мг, 429,91 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,22 г, 19,47 ммоль, 1,50 мл), смесь перемешивали при 25 в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (300 мг, 421,51 мкмоль, 98,05% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

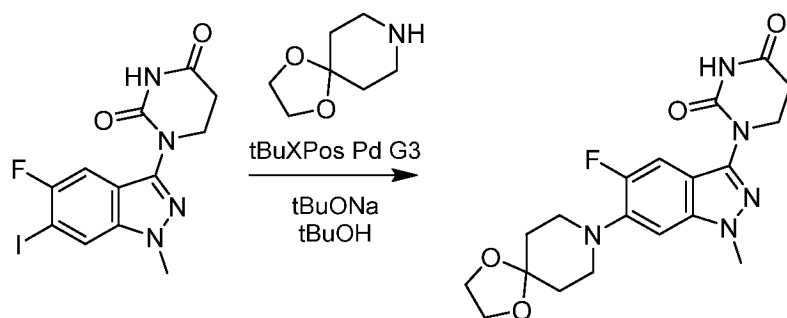
К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (130 мг, 312,62 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (282,82 мг, 2,19 ммоль, 381,16 мкл) и раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (298,41 мг, 468,93 мкмоль, 261 мкл) при 0 °С в течение 15 мин, 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (200,25 мг, 281,36 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (99,47 мг, 156,31 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение еще 1 ч. Смесь вливали в воду (30 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода-ацетонитрил]; Время проведения градиента: 8 минут) с получением Соединения **126** (64,87 мг, 67,64 мкмоль, 21,64% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 959,6 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,63 - 12,43 (m, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (br, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,86 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 1H), 6,44 - 6,39 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 2H),

4,06 - 3,90 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 4H), 2,95 - 2,81 (m, 4H), 2,59 (s, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,92 - 1,71 (m, 7H), 1,64 (br, 2H).

Пример 127.

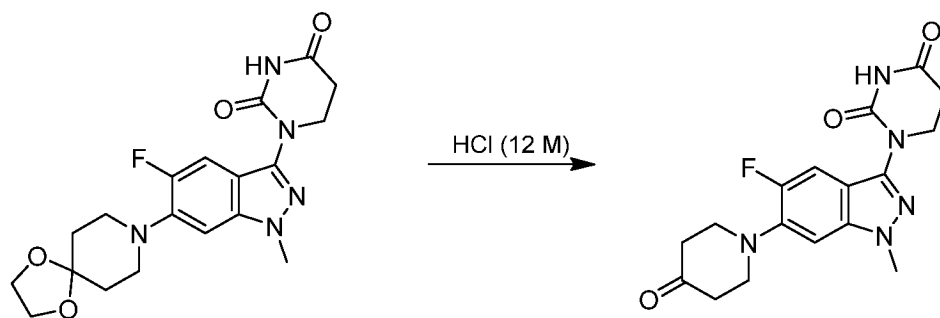
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 127

Стадия 1: 1-(5-фтор-1-метил-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



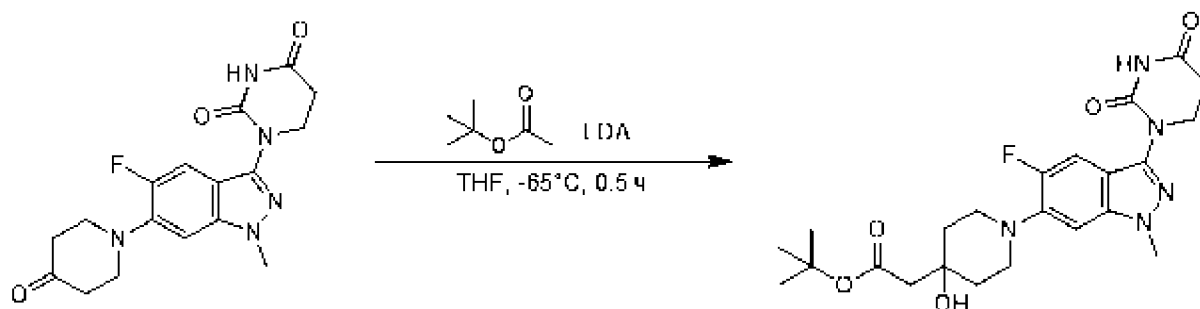
К смеси 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (10,0 г, 25,8 ммоль) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (10,0 г, 69,8 ммоль, 8,93 мл) в *t*-BuOH (150 мл) добавляли *t*-BuONa (7,43 г, 77,3 ммоль), *t*BuXPhos (10,94 г, 25,76 ммоль) и *t*BuXPhos Pd G3 (10,2г, 12,9 ммоль) в атмосфере N₂ при 25 °С. Затем смесь перемешивали при 105°С в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением водного насыщенного раствора хлорида **аммония** (200 мл), экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, **петролейный эфир/этилацетат = 1/1 - 1/5, ТСХ: петролейный эфир/этилацетат = 1/2, R_f = 0,19**) с получением 1-(5-фтор-1-метил-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (6,00 г, 10,3 ммоль, 40,2% выход, 70% чистота) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС: 404,2 (M+H), ¹НЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,92-3,87 (m, 3H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,74 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,82 (br t, *J* = 5,3 Гц, 4H)

Стадия 2: 1-(5-фтор-1-метил-6-(4-оксопиперидин-1-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



К раствору 1-(5-фтор-1-метил-6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (5,00 г, 8,55 ммоль) добавляли соляную кислоту (Концентрированная 36%, 70,4 г, 695 ммоль, 69,0 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH = 7 ~ 8, экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, **петролейный эфир/этилацетат = 1/1 - 5/1, ТСХ : петролейный эфир/этилацетат = 1/2, R_f = 0,19**) с получением 1-(5-фтор-1-метил-6-(4-оксопиперидин-1-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3,60 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества и по данным ЖХМС (ИЭР+): 360,2 (M+H)

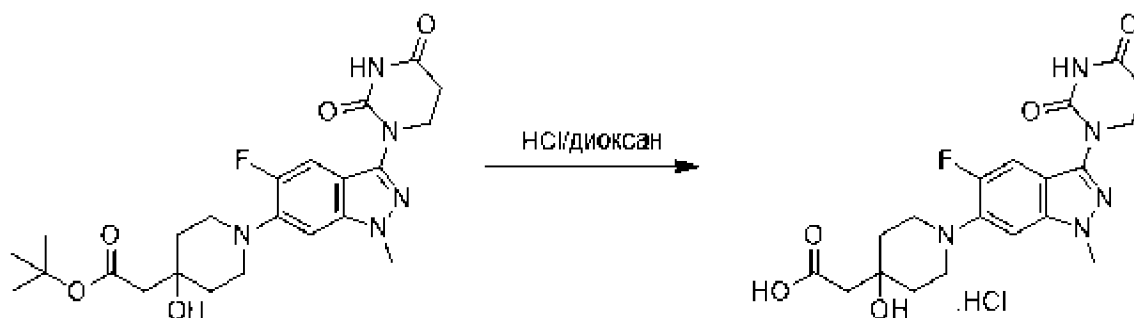
Стадия 3: трет-бутил-2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат



К раствору трет-бутилацетата (15,0 г, 129 ммоль, 17,3 мл) в тетрагидрофуране (75,0 мл) добавляли LDA (2,00 М, 67,8 мл) при -70 °С и смесь перемешивали при -70 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь трет-бутилацетат-LDA (0,8 М, 68,9 мл, 55 ммоль) добавляли капельно при -65 °С К раствору соединения 1-(5-фтор-1-метил-6-(4-оксопиперидин-1-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3,30 г, 7,87 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Смесь перемешивали при -65°C в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением вод. насыщ. раствора **хлорида аммония**

(100 мл) при -65°C , нагревали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% соляная кислота в воде; ацетонитрил) с получением Соединения *трет*-бутил-2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (2,00 г, 4,21 ммоль, 53,4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H): 476,4 (M+H), ^1H -ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 7,61 (br s, 1H), 7,51-7,33 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,45-3,22 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,50 (br s, 2H), 1,89 (br d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 1,67-1,60 (m, 4H), 1,50 (s, 9H)

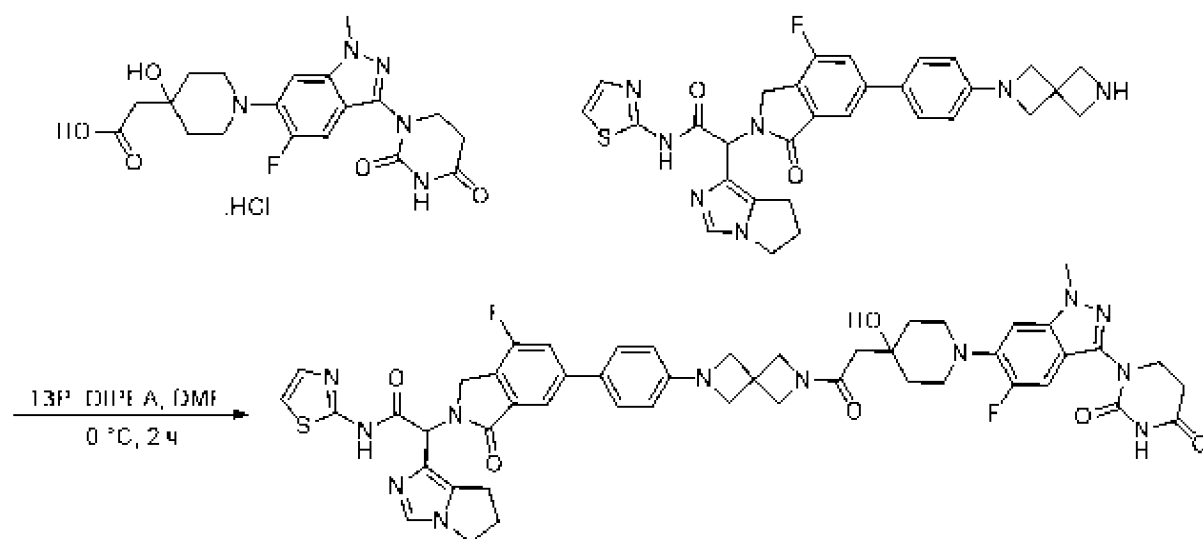
Стадия 4: 2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



К раствору соединения *трет*-бутил-2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (2,00 г, 4,21 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли хлороводород (4,00 М в 1,4-диоксане, 42,1 мл, 168 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (0,1% соляная кислота) с получением гидрохлорида 2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (1,00 г, 2,15 ммоль, 51,11% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 420,1, ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,52 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,19 (br d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,23-3,05 (m, 4H), 2,73 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,75 (br d, $J = 12,8$ Гц, 2H)

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-

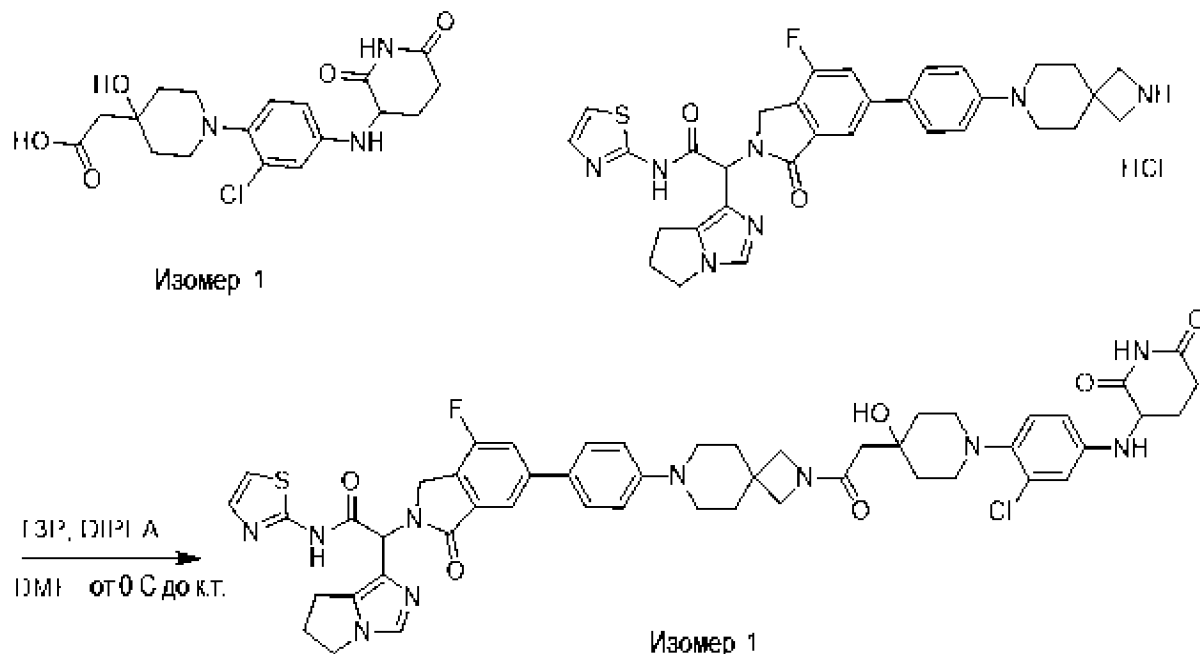
пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



К раствору гидрохлорида 2-[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (200 мг, 438,72 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (209,39 мг, 658,09 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (396,91 мг, 3,07 ммоль, 534,93 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторацетат (239,96 мг, 350,98 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (125,63 мг, 394,85 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм; 3 мкм; подвижная фаза: 22%-52% - ацетонитрил в воде; Время анализа: 8 мин) с получением Соединения **127** (164,87 мг, 164,69 мкмоль, 37,54% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 971,4 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ = 12,49 (br s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 3H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,80 (br d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 9H), 3,89 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,16 (br d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,73 (br t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 2H)

Пример 128.

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 128

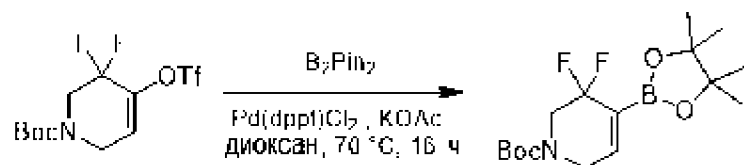


К раствору гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[[3*S*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (300 мг, 693,97 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (331,21 мг, 1,04 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (627,83 мг, 4,86 ммоль, 846,14 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (370,44 мг, 520,47 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) 198,73 мг, 624,57 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь очищали методом преп. ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: 28%-58% ацетонитрил в воде, Время анализа: 8 мин) с получением Соединения **128** (91,57 мг, 93,87 мкмоль, 13,53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 975,4 $[M + H]^+$, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,51 (br s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (br d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,05 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 4H), 2,92 - 2,69 (m, 6H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,44 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,79 (br s, 8H), 1,68 - 1,61 (m, 2H).

Пример 129.

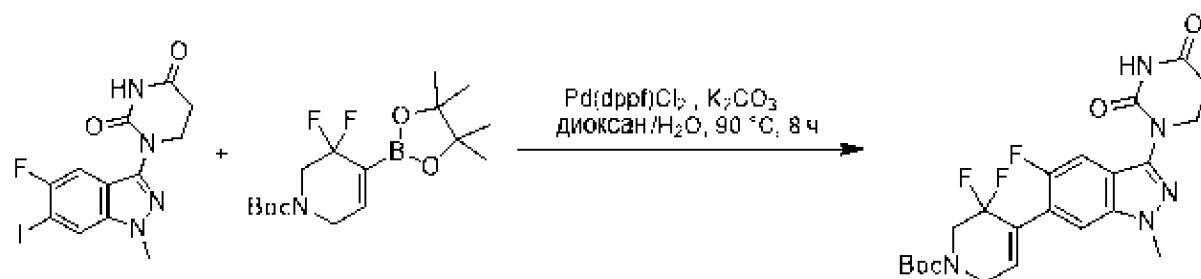
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 129

Стадия 1: *tert*-Бутил-3,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



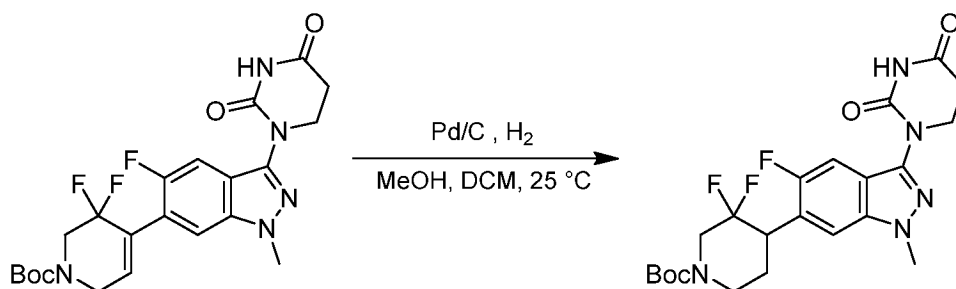
Смесь соединений *tert*-бутил-3,3-дифтор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (2,70 г, 7,35 ммоль), B_2Pin_2 (2,24 г, 8,82 ммоль), $dppf$ (122 мг, 220 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (161 мг, 220 мкмоль) и $KOAc$ (2,53 г, 25,7 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза и смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат разбавляли водой (50 мл), экстрагировали 100 мл этилацетата (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир / этилацетат = 1/0 - 10/1, ТСХ: петролейный эфир / этилацетат = 8/1, R_f = 0,34) с получением Соединения *tert*-бутил-3,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,10 г, 3,19 ммоль, 43,35% выход) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,92-6,70 (m, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,80 - 3,63 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,23 (s, 12H).

Стадия 2: *tert*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифтор-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



Смесь соединений *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,07 г, 3,09 ммоль), 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,00 г, 2,58 ммоль), K₂CO₃ (1,07 г, 7,73 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (188 мг, 257 мкмоль) в диоксане (10,0 мл) и воде (1,00 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза и перемешивали при 90 °С в течение 8 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали 100 мл этилацетата (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором 50 мл (25 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (трифторуксусную кислоту использовали непосредственно как модификатор фазы) с получением *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифтор-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (800 мг, 1,50 ммоль, 58,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 480,2 (M+H).

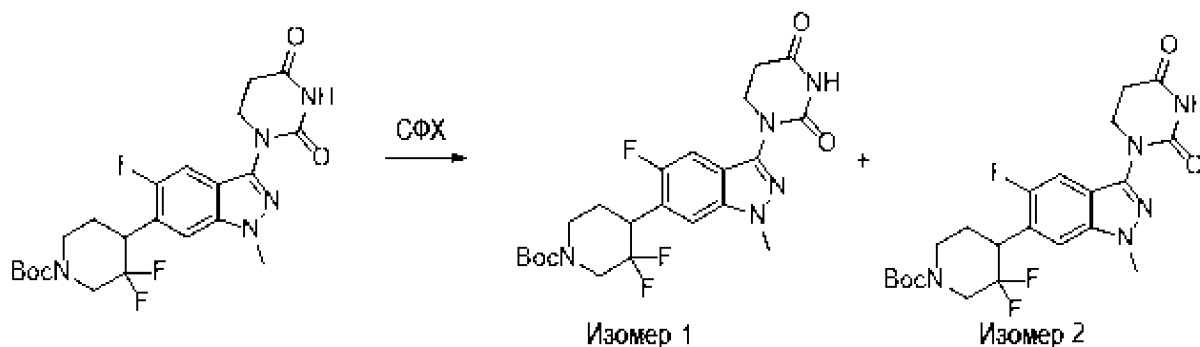
Стадия 3: *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат



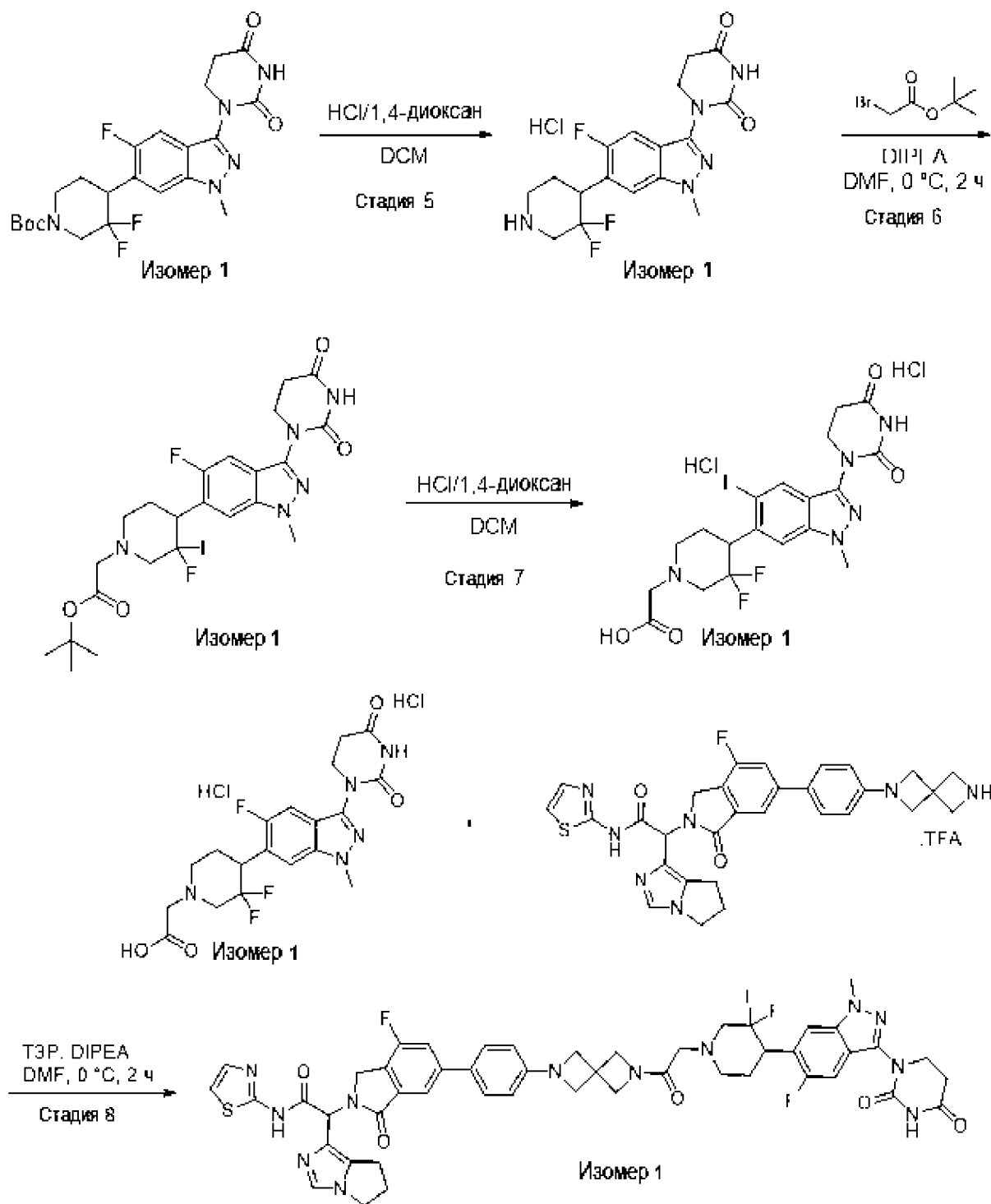
Смесь *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифтор-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (800 мг, 1,67 ммоль) в дихлорметане (5,00 мл) и метаноле (10,0 мл) добавляли палладий, 10% на угле (800 мг) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали метанолом (50 мл) и дихлорметаном (50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который растирали с тетрагидрофураном (5 мл) при 25 °С в течение 10 мин с получением *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (485 мг, 926 мкмоль, 55,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 504,2 (M+Na), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H),

4,37-4,06 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,90 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,84-3,69 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,31 (br d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 4: *трет*-Бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 1 и *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2



трет-Бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (500 мг) разделяли методом преп. СФХ. Прибор: вода s 80Q Препаративная SFC system; Колонка: Chiralpak I г колонка, 250×30 мм внутр. диаметр, 10 мкм размер частиц; Подвижная фаза: Фаза А для сверхкритического CO₂, Фаза В для изопропилового спирта:ацетонитрила (3:1); Изократическая элюция: 30% Фаза, В (70% Фаза А); Скорость потока: 60 г/мин; время цикла: 5,35 мин; Противодавление: 100 бар для поддержания CO₂ в сверхкритическом потоке. Первый набор фракций выпаривали с получением *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 1 (210 мг, 99,9 % э.и.). Элюированный вторым набор фракций выпаривали с получением *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 2 (200 мг, 99,7% э.и.)



Стадия 5: 1-[6-[3,3-дифтор-4-пиперидил]-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион, изомер 1

К раствору *трет*-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 1 (200,00 мг, 415,40 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли соляную кислоту в диоксане (4 M, 2 мл), смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (20 мл) в течение 15 мин с получением 1-[6-[3,3-дифтор-4-

пиперидил]-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида, изомера 1 (150 мг, 359,01 мкмоль, 86,43% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 382,0 $[M + H]^+$

Стадия 6: *трет*-Бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат, изомер 1

К раствору 1-[6-[3,3-дифтор-4-пиперидил]-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида, изомера 1 (150 мг, 393,34 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (305,01 мг, 2,36 ммоль, 411,06 мкл) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (191,80 мг, 983,34 мкмоль, 144,21 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (6 мл) в течение 15 мин с получением *трет*-бутил-2-[(4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата, изомера 1 (160 мг, 322,91 мкмоль, 82,09% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 496,2 $[M + H]^+$

Стадия 7: 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусная кислота, изомер 1

К раствору *трет*-бутил-2-[(4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата, изомера 1 (160,00 мг, 322,91 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли соляную кислоту в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл), смесь перемешивали при 40 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (50 мл) в течение 15 мин с получением гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомер 1 (150 мг, 315,23 мкмоль, 97,62% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 440,4 $[M + H]^+$

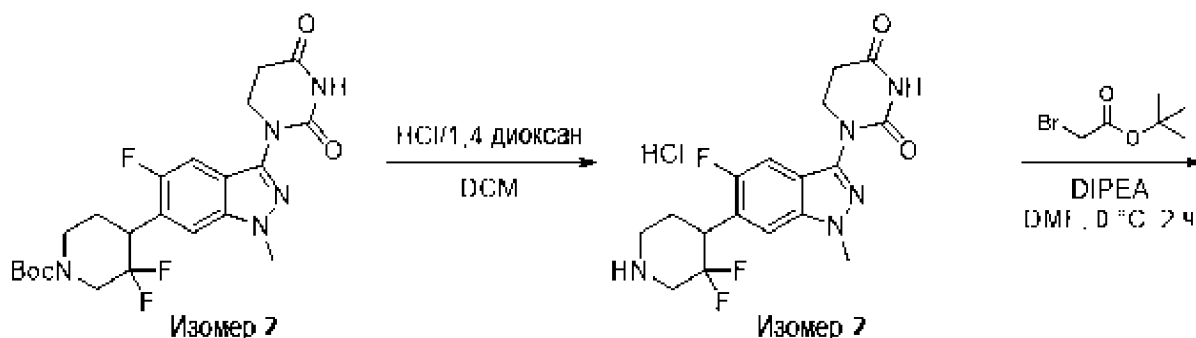
Стадия 8: 2-(6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-*N*-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

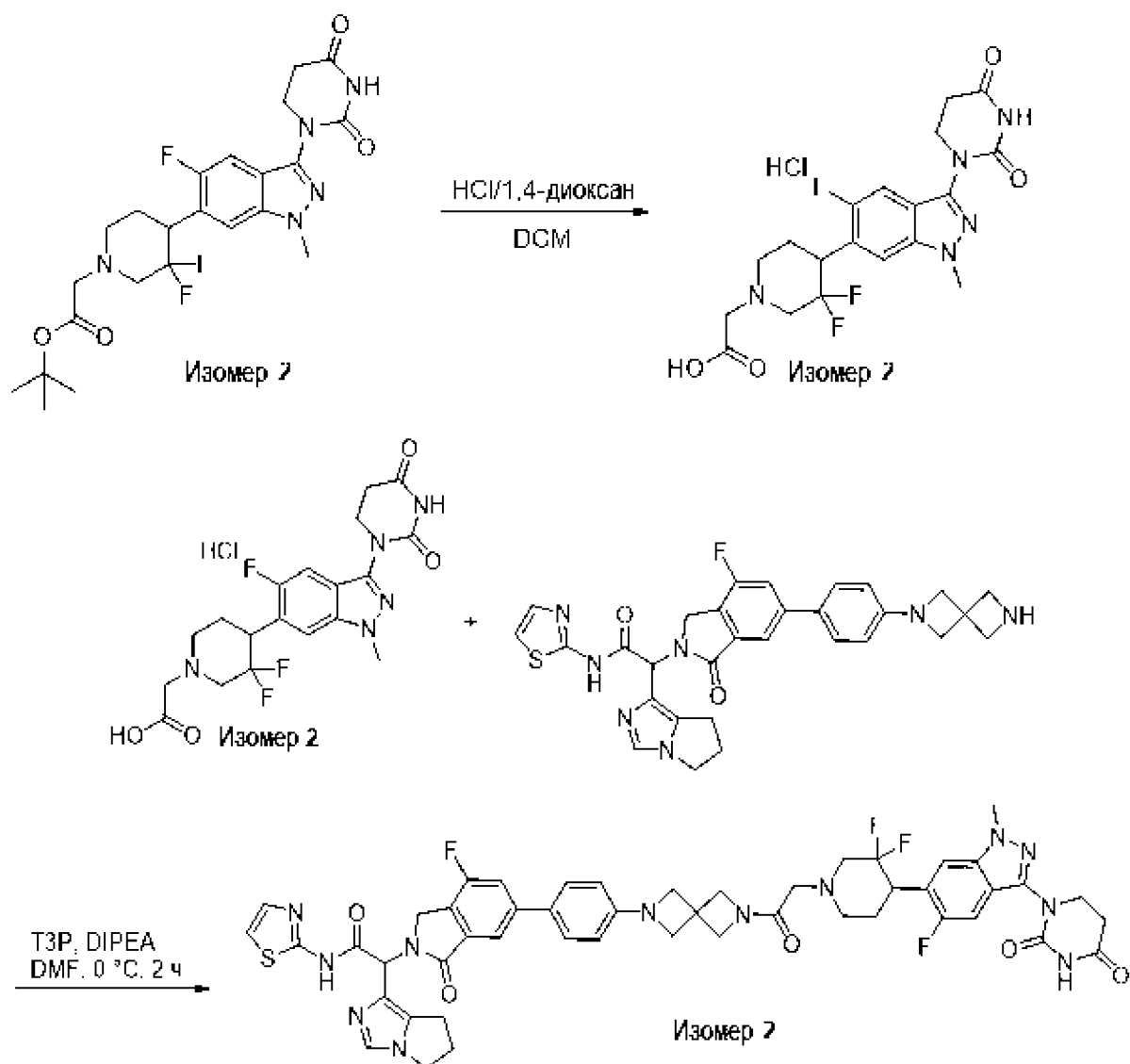
К раствору гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (150 мг, 315,23 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате)

(300,90 мг, 472,84 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (325,92 мг, 2,52 ммоль, 439,24 мкл) Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (179,57 мг, 262,65 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (100,30 мг, 157,61 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой (10 мл), сушили в условиях пониженного давления с получением остатка, дополнительно очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм; 3 мкм размер частиц; подвижная фаза: [вода-ацетонитрил]; Время проведения градиента(мин) 8) с получением Соединения **129** (120,13 мг, 120,37 мкмоль, 56,80% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 496,5 $[M/2 + H]^+$, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,52 (br, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (br, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 9H), 3,92 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 3,22 (br, 4H), 3,02 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,41 (br, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 1H).

Пример 130.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-*N*-тиазол-2-илацетамид, изомер 2, Соединение 130





Стадия 1: 1-[6-[3,3-дифтор-4-пиперидил]-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид, изомер 2

К раствору *трет*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, изомера 2 (200,00 мг, 415,40 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли соляную кислоту в диоксане (4 М, 2 мл), смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (20 мл) в течение 15 мин с получением 1-[6-[3,3-дифтор-4-пиперидил]-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида, изомера 2 (150 мг, 359,01 мкмоль, 86,43% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 382,1 $[M + H]^+$

Стадия 2: *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетат, изомер 2

К раствору 1-[6-[3,3-дифтор-4-пиперидил]-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида, изомера 2 (150 мг, 393,34 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (305,01 мг, 2,36 ммоль, 411,06 мкл) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (191,80 мг, 983,34 мкмоль, 144,21 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (6 мл) в течение 15 мин с получением *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата, изомера 2 (160 мг, 322,91 мкмоль, 82,09% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 496,3 [$M + H$]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 10,57 (s, 1H), 7,74 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 3H), 3,92 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,40 (br, 2H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,76 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 3: гидрохлорид 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомер 2

К раствору *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата, изомера 2 (160,00 мг, 322,91 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли соляную кислоту в диоксане (4 М, 2 мл), смесь перемешивали при 40 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (50 мл) в течение 15 мин с получением гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 2 (150 мг, 341,38 мкмоль, >98% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 440,4 [$M + H$]⁺

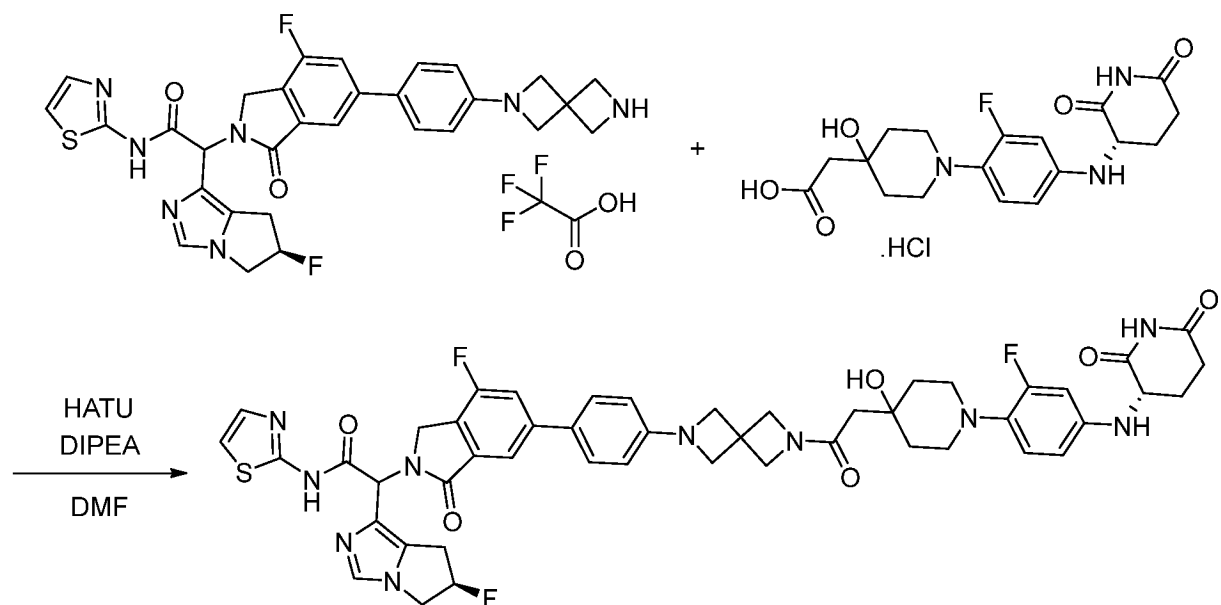
Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамид, изомер 2

К раствору гидрохлорида 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 2 (150 мг, 341,38 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (325,86 мг, 512,08 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли *N,N*-

диизопропилэтиламин (352,96 мг, 2,73 ммоль, 475,69 мкл) Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (210,06 мг, 307,25 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. После этого раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (108,62 мг, 170,69 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), множество белого твердого вещества выпадало в осадок, фильтровали и твердое вещество промывали водой (10 мл), сушили в условиях пониженного давления с получением остатка, дополнительно очищали методом преп. ВЭЖХ (нейтральные условия) (Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил:вода; Время анализа: 8 минут) с получением Соединения **130** (81,46 мг, 81,70 мкмоль, 40,49% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 496,6 [M/2 + H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,52 (br, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (br, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 9H), 3,92 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 3,22 (br, 4H), 3,02 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,41 (br, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 1H).

Пример 131.

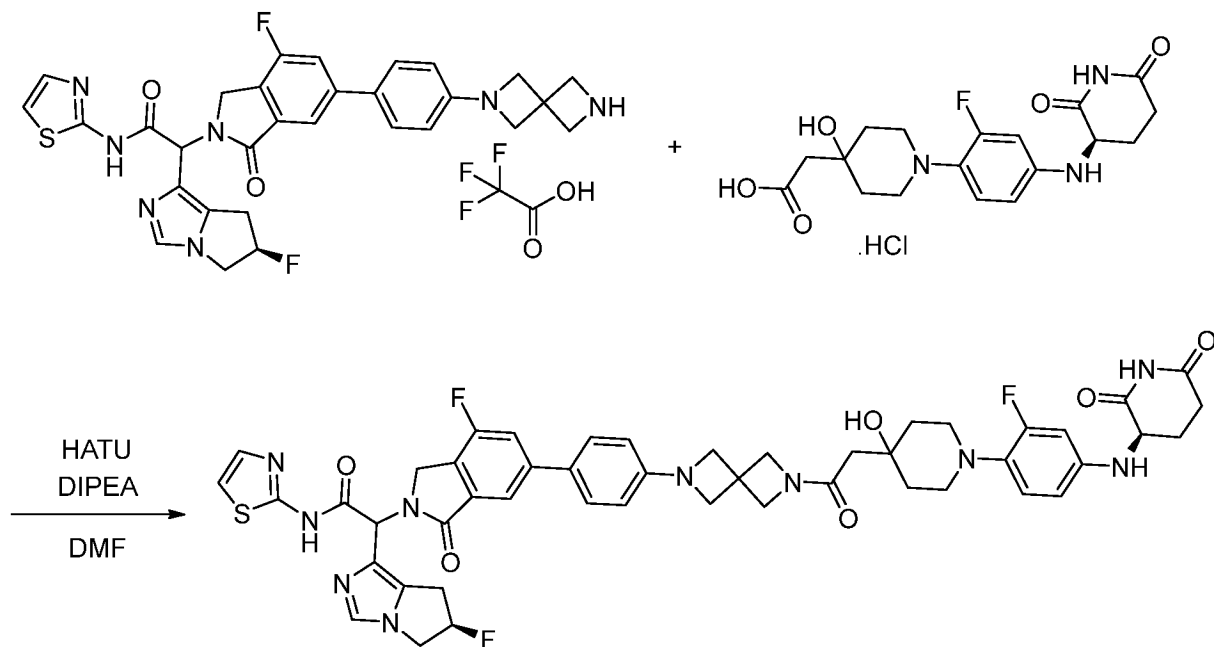
2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 131



К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (106,68 мг, 256,53 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при 0 °С добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (165,78 мг, 1,28 ммоль, 223,42 мкл) с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (121,93 мг, 320,67 мкмоль), реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[[6*R*]-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-*c*]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (150 мг, 213,78 мкмоль) добавляли при поддержании 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенное вещество реакционную смесь очищали с помощью C18 колонки (120 г) для очистки (0% - 60% ацетонитрил в воде + 0,1 ацетат аммония в течение 45 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения **131** (63,46 мг, 65,43 мкмоль, 30,61% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (m/z : 948,7 [M+1]). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆ : 12,53 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,20 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,40 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,40 Гц, 1H), 6,50 (dd, *J* = 15,20, 2,00 Гц, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 6,17 (d, *J* = 4,80 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 4,80 (dd, *J* = 6,40, Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,20-4,39 (m, 6H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 2,90-2,87 (m, 5H), 2,74-2,71 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 3H), 1,63 (d, *J* = 12,00 Гц, 2H).

Пример 132.

2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 132



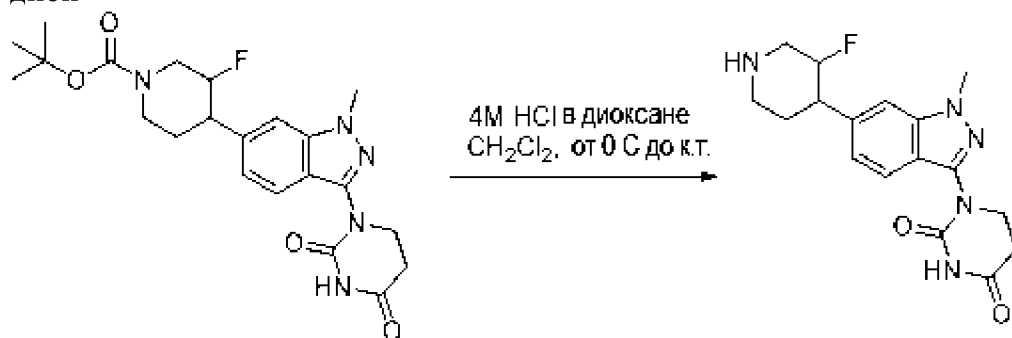
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (54,07 мг, 130,02 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (110,52 мг, 855,11 мкмоль, 148,94 мкл) с последующим добавлением 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (81,28 мг, 213,78 мкмоль). Через 5 мин затем добавляли 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (100 мг, 142,52 мкмоль) при поддержании 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при нагревании до комнатной температуры. Неочищенное вещество реакционную смесь очищали с помощью C18 колонки (120 г) для очистки (0% - 60% ацетонитрил в воде + 0,1 ацетат аммония в течение 45 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения **132** (37,2 мг, 37,51 мкмоль, 26,32% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (*m/z*:948,8 [*M*+1]). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆ : 12,53 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 4,80 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = Гц, 1H), δ 6,55 (d, *J* = 8,80 Гц, 2H), 6,50 (dd, *J* = 2,40, 14,80 Гц, 1H), 6,42 (dd, *J* = 2,00, 8,60 Гц, 2H), 6,17 (d, *J* = 4,00 Гц, 1H), 5,88 (d, *J* = 2,80 Гц, 1H), 5,77 (d, *J* = 8,00 Гц, 1H), 4,80 (dd, *J* = 6,40, Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,39 (s,

2H), 4,27-4,25 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,08-2,88 (m, 5H), 2,69-2,68 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 3H), 1,63 (d, J = 12,40 Гц, 2H).

Пример 133.

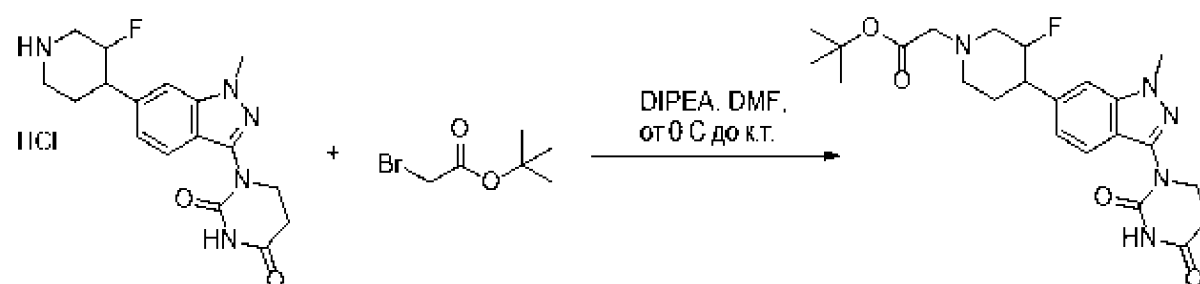
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 133

Стадия 1: 1-[6-(3-фтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион



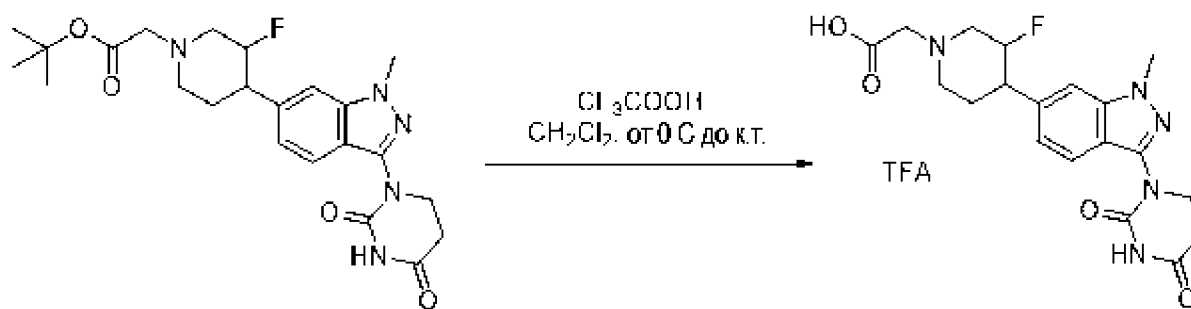
В однокорную круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *tert*-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 224,47 мкмоль) в безводном дихлорметане (3 мл), добавляли хлороводород, 4М в 1,4-диоксане, 99% (8,18 мг, 224,47 мкмоль, 10,23 мкл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Неочищенную массу растирали с диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и сушили в условиях пониженного давления с получением 1-[6-(3-фтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона; гидрохлорида (80 мг, 208,30 мкмоль, 92,80% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 346,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *tert*-Бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетат



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 1-[6-(3-фтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (80 мг, 209,52 мкмоль) в DMF (3 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (162,47 мг, 1,26 ммоль, 218,96 мкл) в атмосфере азота при 0°C. *трет*-бутил-2-бромацетат (40,87 мг, 209,52 мкмоль, 30,73 мкл) добавляли и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (5 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-3% метанол и дихлорметан) с получением *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетата (80 мг, 172,25 мкмоль, 82,21% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 460,2 $[M+H]^+$.

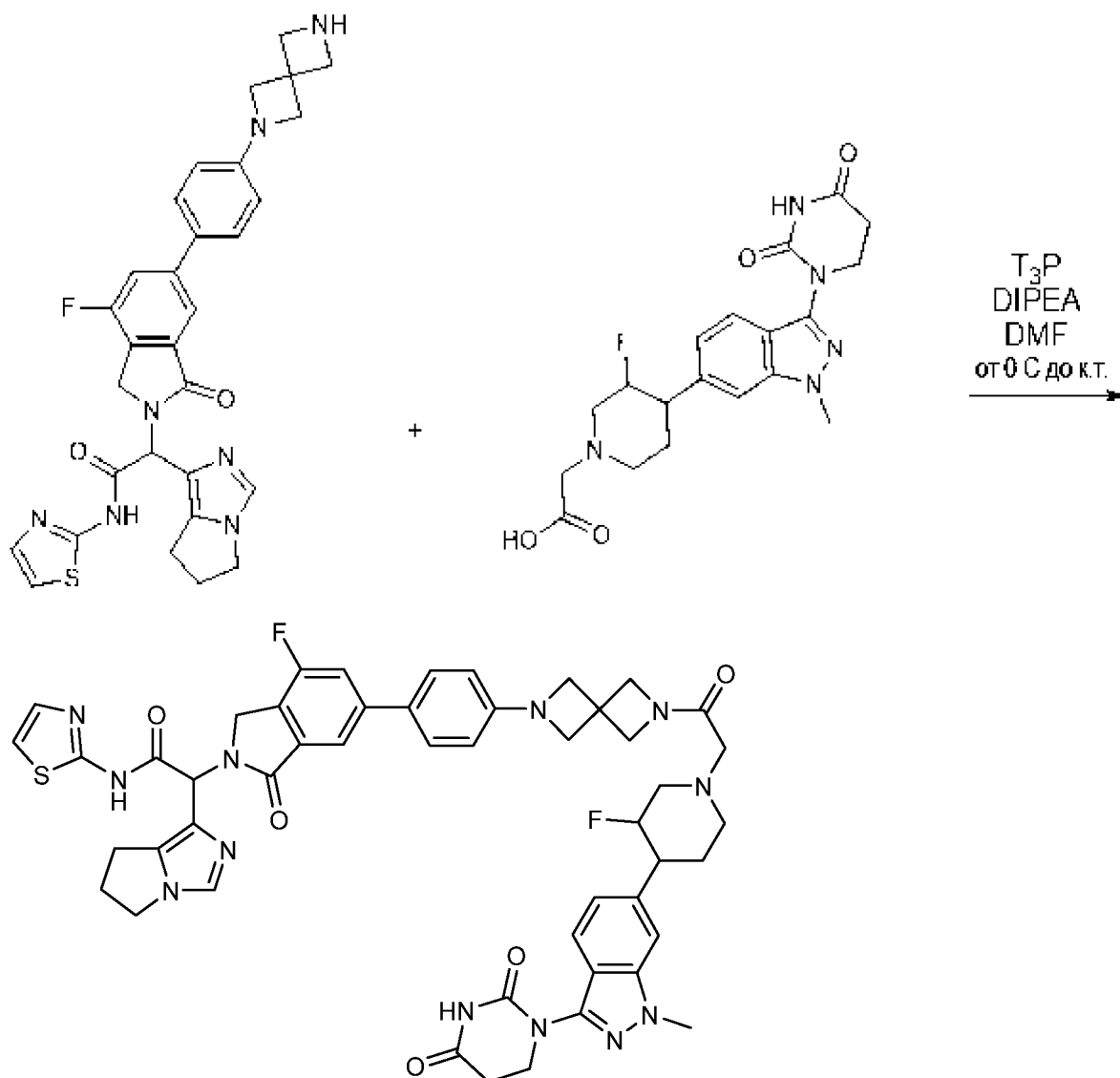
Стадия 3: 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусная кислота



В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *трет*-бутил-2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]ацетата (80 мг, 174,10 мкмоль) в безводном дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) капельно при 0 °C и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Дихлорметан добавляли к твердому веществу, выпаривали в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с Et_2O (10 мл) с получением 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусной кислоты, трифторацетата (90 мг, 171,55 мкмоль, 98,54% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 404,2 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-

пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

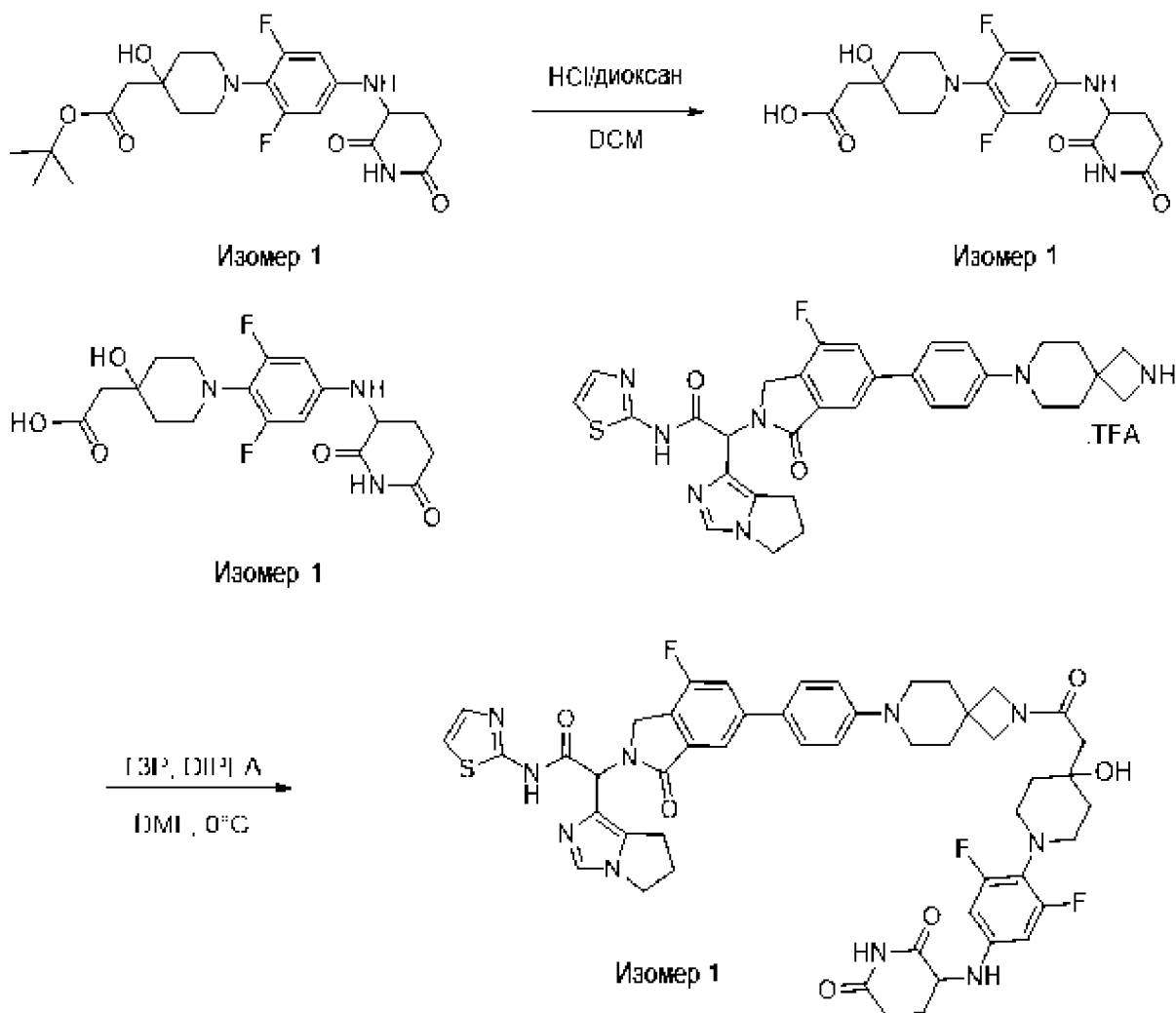


В однокорную круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид; 2,2,2-трифторацетата (100 мг, 146,27 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-фтор-1-пиперидил]уксусной кислоты (75,68 мг, 146,27 мкмоль); 2,2,2-трифторацетата в N,N-диметилформамиде (2 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (18,90 мг, 146,27 мкмоль, 25,48 мкл) в атмосфере азота при 0 °C. Затем раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (46,54 мг, 146,27 мкмоль) добавляли при той же температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции

объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **133** (65 мг, 67,51 мкмоль, 46,16% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР+) m/z : 955,8 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,50 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 10,40$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 3,60$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,80 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,22 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 10H), 3,92 (t, $J = 6,80$ Гц, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 3H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 1H).

Пример 134.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 134



Стадия 1: 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота, изомер 1

К раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (Пример 99, Стадия 3, 100 мг, 220,52 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли соляную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 1 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (100 мг, 230,50 мкмоль, >99% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 398,1 [M + H]⁺

Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

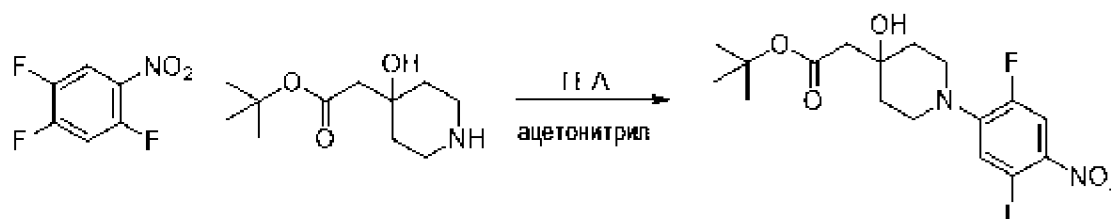
К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (60,96 мг, 140,50 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (134,12 мг, 210,75 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (127,11 мг, 983,52 мкмоль, 171,31 мкл), Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 минут. 2-(6-(4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамида, трифторацетат (100 мг, 140,50 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 минут. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (67,06 мг, 105,38 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Смесь вливали в воду (50 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ (нейтральные условия). Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода-ацетонитрил]; Время проведения градиента(мин) 8 с получением Соединения **134** (68,33 мг, 69,93 мкмоль, 49,77% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 997,5 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,53 (br, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 9,2 Гц, 2H), 6,32 (d, *J* = 12,4 Гц, 2H), 6,22 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 2H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 4,06 -

3,92 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 6H), 2,76 - 2,67 (m, 4H), 2,59 (br, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,92 - 1,67 (m, 8H), 1,59 (br, 2H).

Пример 135.

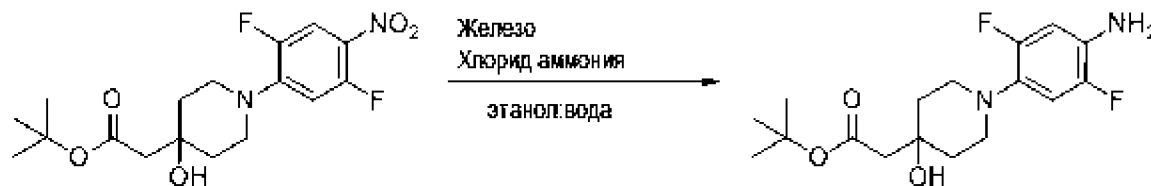
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 135

Стадия 1: *трет*-Бутил-2-[1-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору 1,2,4-трифтор-5-нитробензола (2 г, 11,29 ммоль, 1,30 мл) и *трет*-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (2,43 г, 11,29 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли триэтиламин (85,72 мг, 847,07 мкмоль, 118,06 мкл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (Силикагель, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 - 1/1) с получением *трет*-бутил-2-[1-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,5 г, 6,61 ммоль, 58,55% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,95 (dd, *J* = 13,9, 7,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J* = 14,6, 7,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,56 (br d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,32-3,23 (s, 2H), 1,84-1,63 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

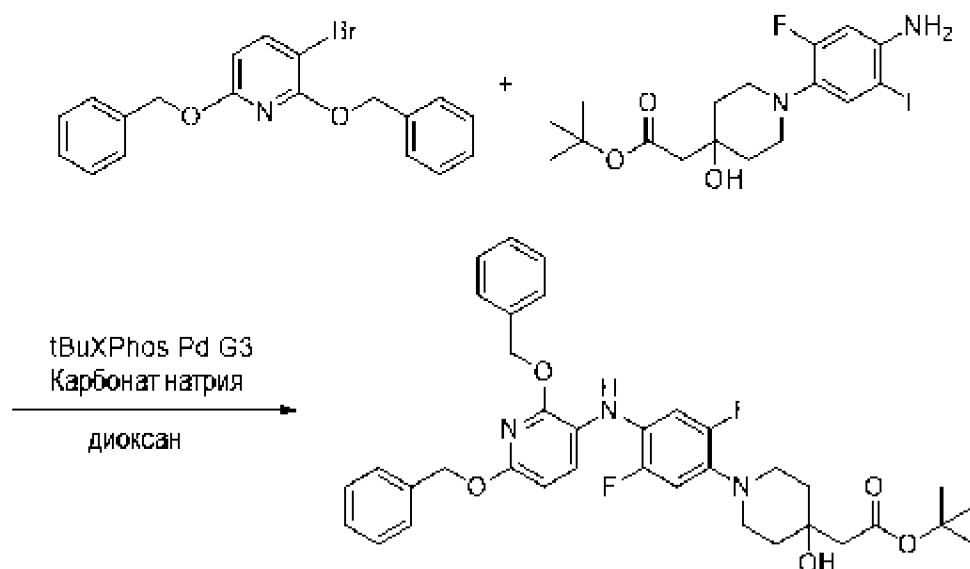
Стадия 2: *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2,5-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору *трет*-бутил-2-[1-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,5 г, 6,71 ммоль) в этаноле (25 мл) и воде (5 мл) добавляли железо (1,50 г, 26,86 ммоль, 190,81 мкл) и хлорид аммония (2,87 г, 53,71 ммоль, 1,88 мл). Смесь нагревали до 20 °С в

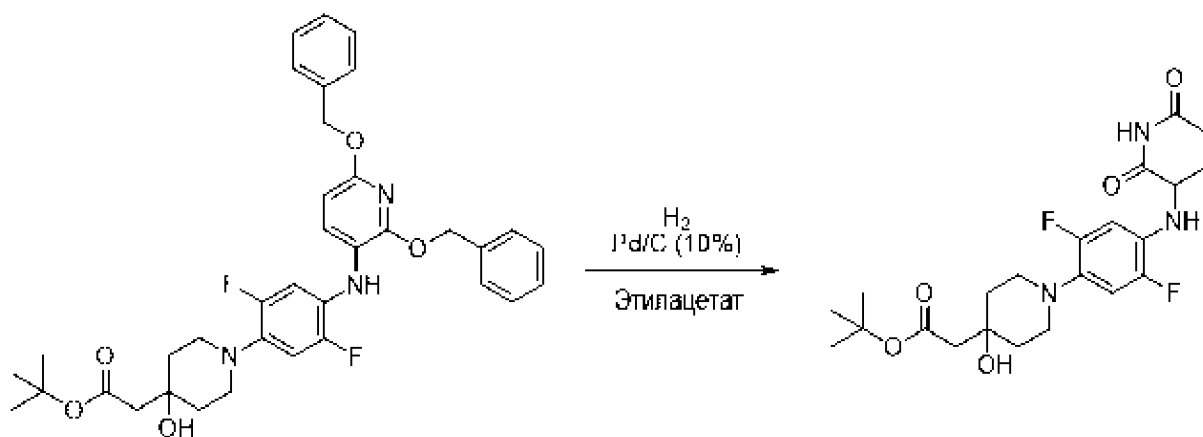
течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2,5-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,0 г, 5,55 ммоль, 82,59% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 343,0 (M+H)

Стадия 3: *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



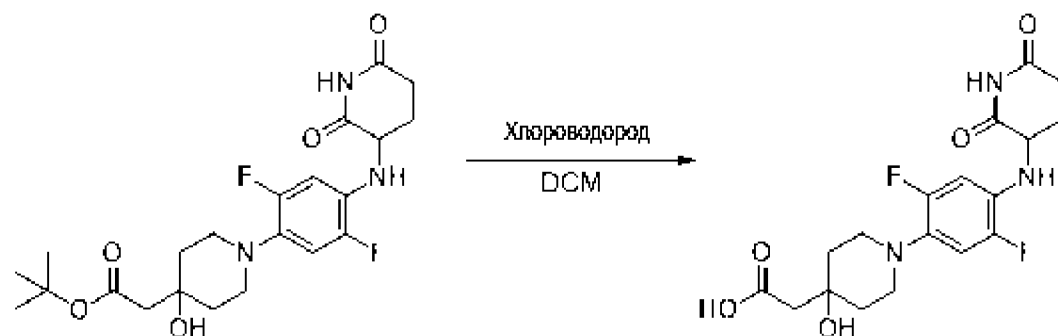
К раствору 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (0,2 г, 540,19 мкмоль) и *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2,5-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (203,45 мг, 594,21 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли карбонат цезия (528,01 мг, 1,62 ммоль) и tBuXPhos Pd G3 (42,97 мг, 54,02 мкмоль), смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 3 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 - 1/1) с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (200 мг, 286,53 мкмоль, 53,04% выход) получали в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР+): 632,8 [M + H]⁺

Стадия 4: *трет*-Бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



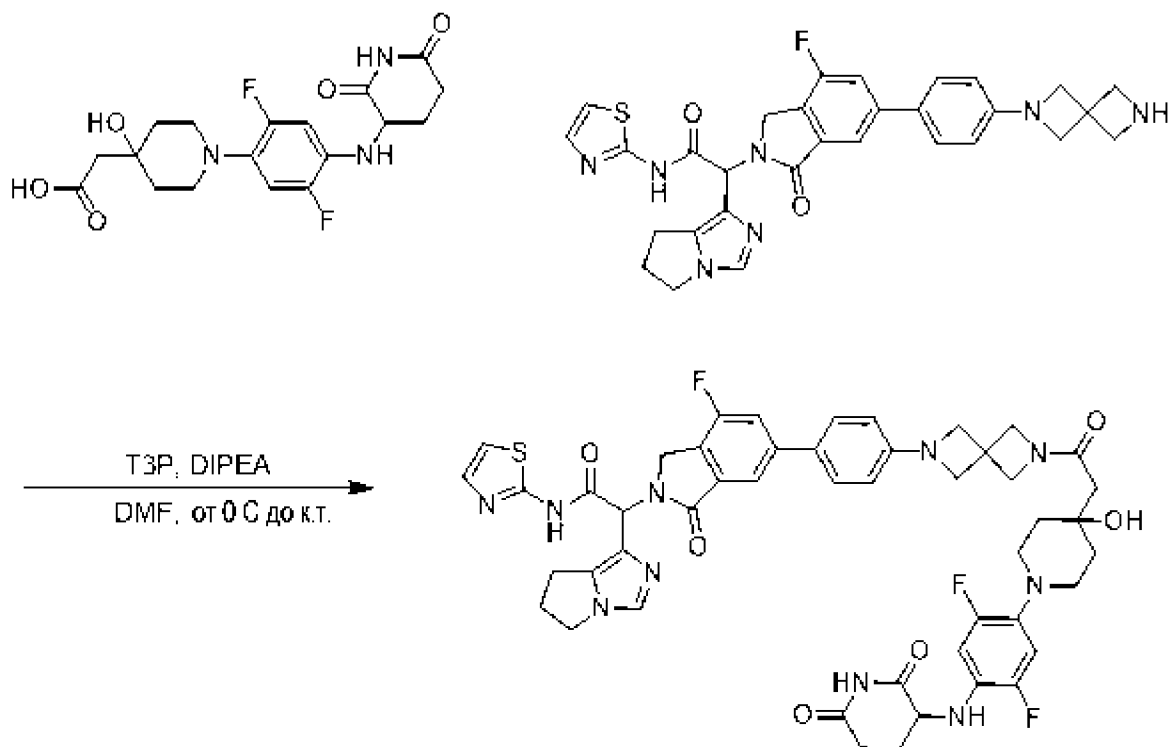
К раствору *tert*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,3 г, 2,06 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли Pd, 10% на угле (219,00 мг, 205,79 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч в атмосфере газообразного водорода (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *tert*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (0,8 г, 1,76 ммоль, 85,72% выход) получали в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР+): 454,3 [M + H]⁺

Стадия 5: гидрохлорид 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К раствору *tert*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (0,8 г, 1,76 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 1,47 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток разбавляли ацетонитрилом (5 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 15 мин, Твердое вещество отфильтровывали и собирали с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (600 мг, 1,38 ммоль, 78,40% выход) в виде пурпурного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 398,1 [M + H]⁺

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



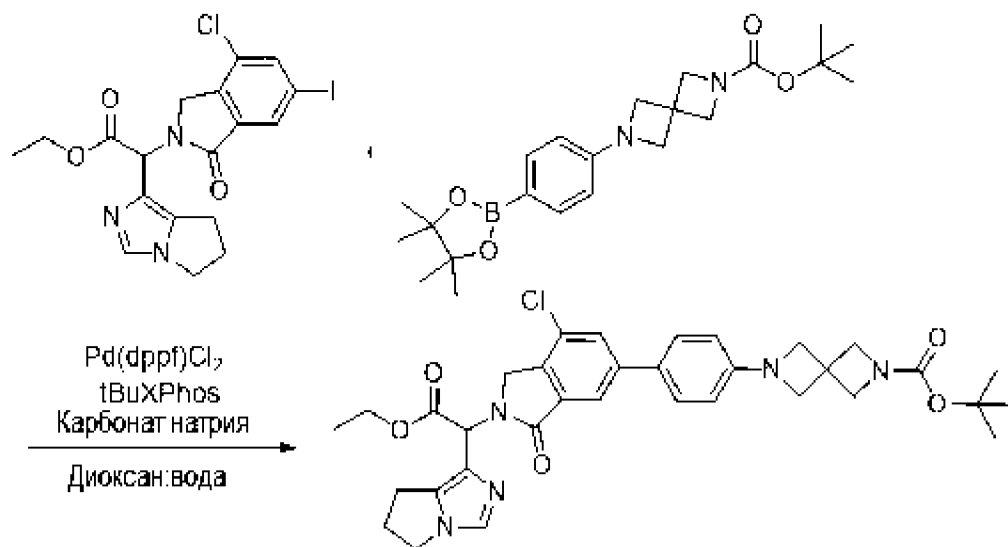
К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (0,25 г, 576,26 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (275,03 мг, 864,39 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (521,34 мг, 4,03 ммоль, 702,62 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Затем к смеси добавляли 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (295,48 мг, 432,19 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (165,02 мг, 518,63 мкмоль) добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали методом преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: Вода-ацетонитрил; В%: 35%-55%, 20 мин) с получением Соединения **135** (127,84 мг, 127,97 мкмоль, 22,2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 949,2 $[M + H]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,52 (br s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 5H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,85 (dd, J = 8,0, 13,2 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 14,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H),

6,15 (s, 1H), 5,46 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 3H), 4,22 (br d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 8H), 2,93 - 2,84 (m, 4H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,52 (br d, $J = 1,6$ Гц, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 2H)

Пример 136.

2-[4-хлор-6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 136

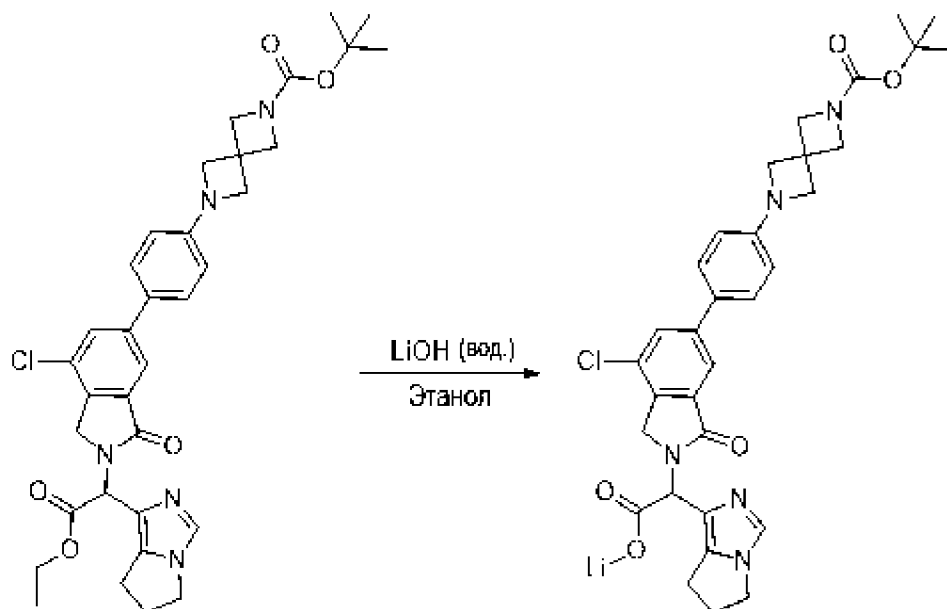
Стадия 1: *трет*-бутил-6-[4-[7-хлор-2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Этил-2-(4-хлор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетат (500 мг, 1,03 ммоль) и *трет*-бутил-6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (412,10 мг, 1,03 ммоль) растворяли в диоксане (6 мл) и tBuXPhos (64,98 мг, 102,94 мкмоль) добавляли, с последующим добавлением карбоната натрия (240,04 мг, 2,26 ммоль, 94,88 мкл), растворенного в воде (2 мл). Смесь дегазировали аргоном и Pd(dppf)Cl₂ (75,30 мг, 102,94 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь укупоривали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Органический слой отделяли, концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% метанол в дихлорметане) с получением *трет*-бутил-6-[4-[7-хлор-2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-

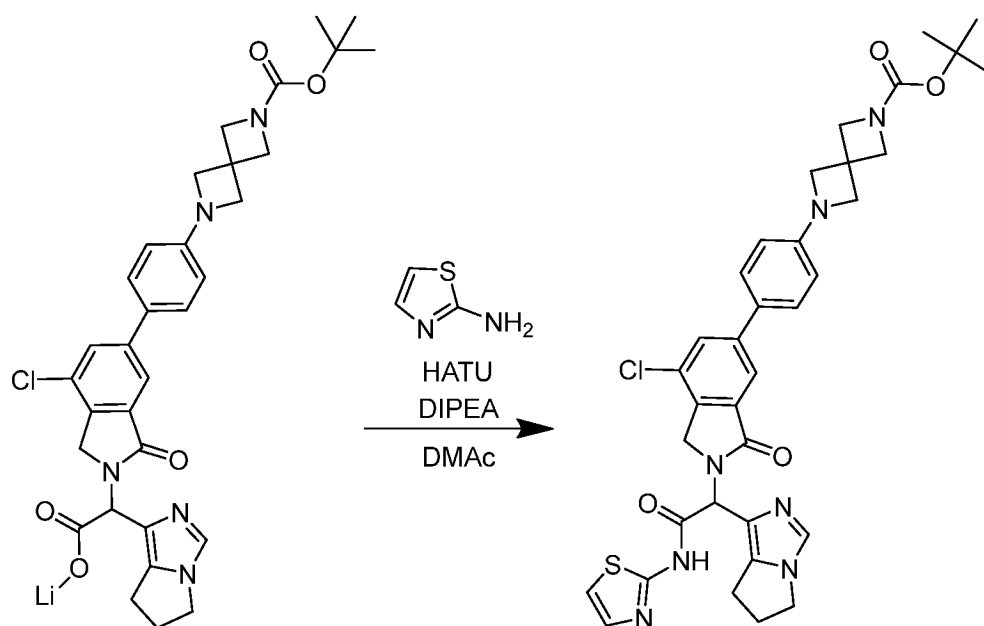
дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (400 мг, 569,49 мкмоль, 55,32% выход). ЖХМС (ИЭР+): 632,5 (M+H).

Стадия 2: [2-[6-[4-(2-*tert*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий



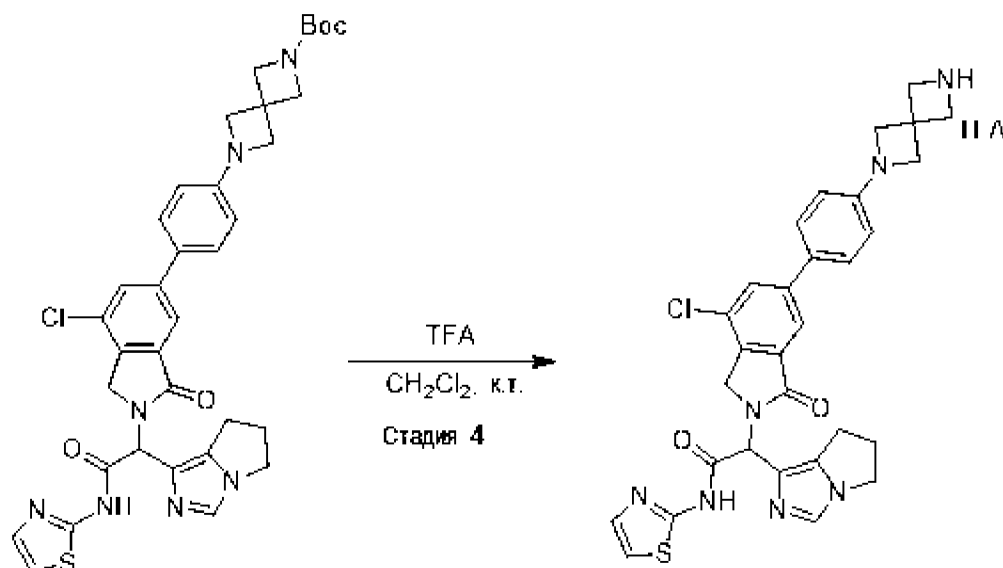
tert-бутил-6-[4-[7-хлор-2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (409,05 мг, 647,08 мкмоль) растворяли в этаноле (2 мл), охлаждали до 0°C и моногидрат гидроксида лития, 98% (1 М, 647,08 мкл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли дигидрофосфатом натрия (вод., насыщ.), после чего продукт выпадал в осадок. Насыщенный солевой раствор добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3X). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) бензолом (0,5 мл) и выпаривали в условиях пониженного давления, помещали в глубокий вакуум с получением [2-[6-[4-(2-*tert*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (412 мг, 641,61 мкмоль, 99,16% выход). ЖХМС (ИЭР+): 604,4 / 606,4 (M+H)

Стадия 3: *tert*-Бутил-6-[4-[7-хлор-2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



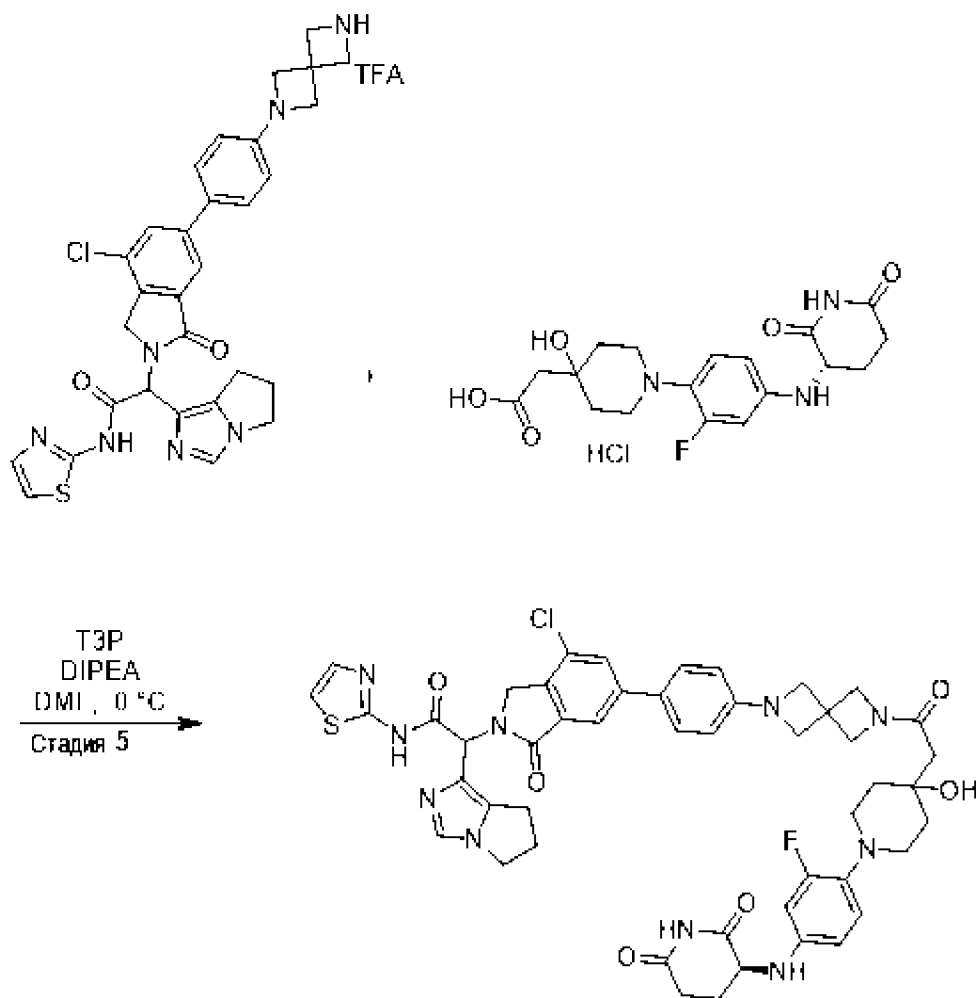
[2-[6-[4-(2-*tert*-бутоксикарбонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил]-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (412 мг, 675,38 мкмоль) и тиазол-2-амин (81,16 мг, 810,45 мкмоль) смешивали в DMAc (6 мл), реакцию охладжали до 0°C. N,N-диизопропилэтиламин (174,57 мг, 1,35 ммоль, 235,27 мкл) добавляли в реакцию и 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (295,32 мг, 776,69 мкмоль) добавляли и реакцию перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь делили между этилацетатом и раствором бикарбоната натрия (вод., насыщ.). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0% - 20% метанол в дихлорметане). Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного давления. Твердое вещество сушили в вакууме с получением *tert*-бутил-6-[4-[7-хлор-2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (295 мг, 408,40 мкмоль, 60,47% выход). ЖХМС (ИЭР+): 686,4 / 688,4 (M+N)

Стадия 4: 2-[4-хлор-6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат



К раствору *tert*-бутил-6-[4-[7-хлор-2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (205 мг, 298,74 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (681,24 мг, 5,97 ммоль, 460,30 мкл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли к метил-*tert*-бутиловому эфиру (20 мл) при перемешивании при 0-5 °С. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Метил-*tert*-бутиловый эфир (20 мл) добавляли к твердому веществу и полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Летучие вещества выпаривали в вакууме с получением 2-[4-хлор-6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (205 мг, 292,80 мкмоль, 98,01% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 586,1 [M + H]⁺

Стадия 5: 2-[4-хлор-6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид

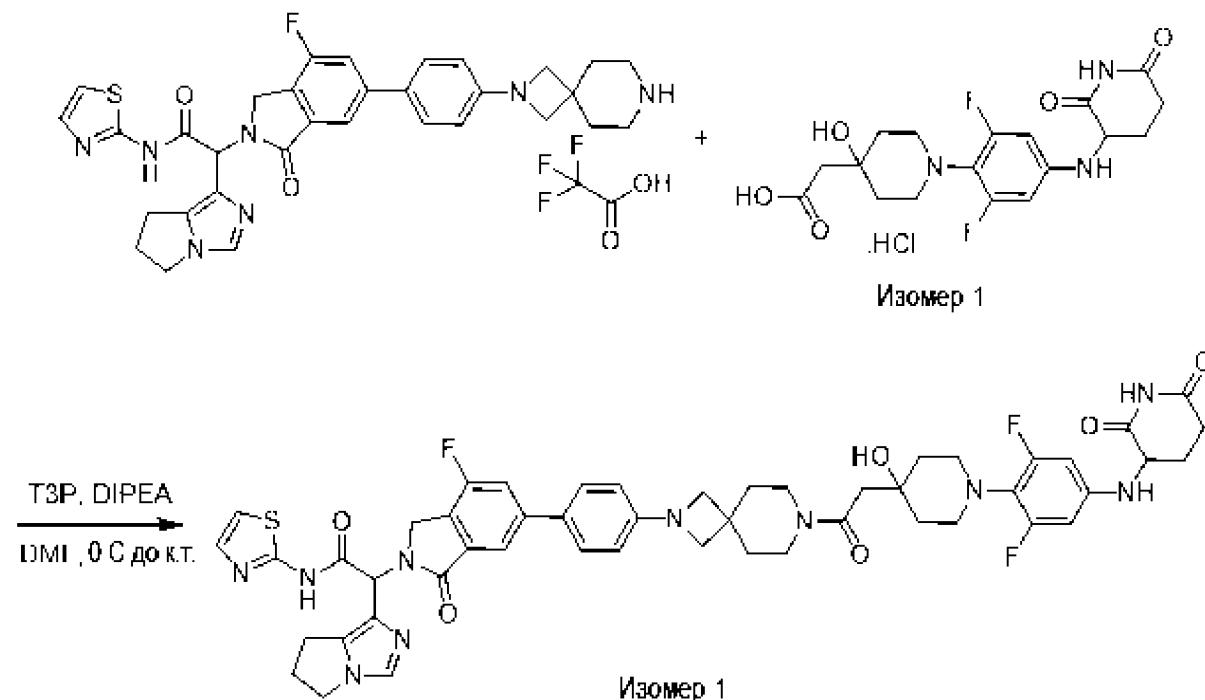


К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (121,76 мг, 292,80 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (139,75 мг, 439,20 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (264,90 мг, 2,05 ммоль, 357,01 мкл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут. 2-[4-хлор-6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (205 мг, 292,80 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (83,85 мг, 263,52 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали методом преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: 20%-50% ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусной кислоты), 10 мин время анализа) с получением 30 мл раствора. Раствор вливали в водный насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали водой (5 мл), фильтровальный осадок лиофилизировали с получением Соединения **136** (142,05 мг, 149,93 мкмоль, 51,20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): *m/z* 947,3

$[M + H]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,85 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,57 - 6,47 (m, 3H), 6,41 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,15 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,04 - 3,93 (m, 6H), 2,94 - 2,80 (m, 4H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,76 (br s, 3H), 1,62 (br d, J = 12,8 Гц, 2H)

Пример 137.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 137



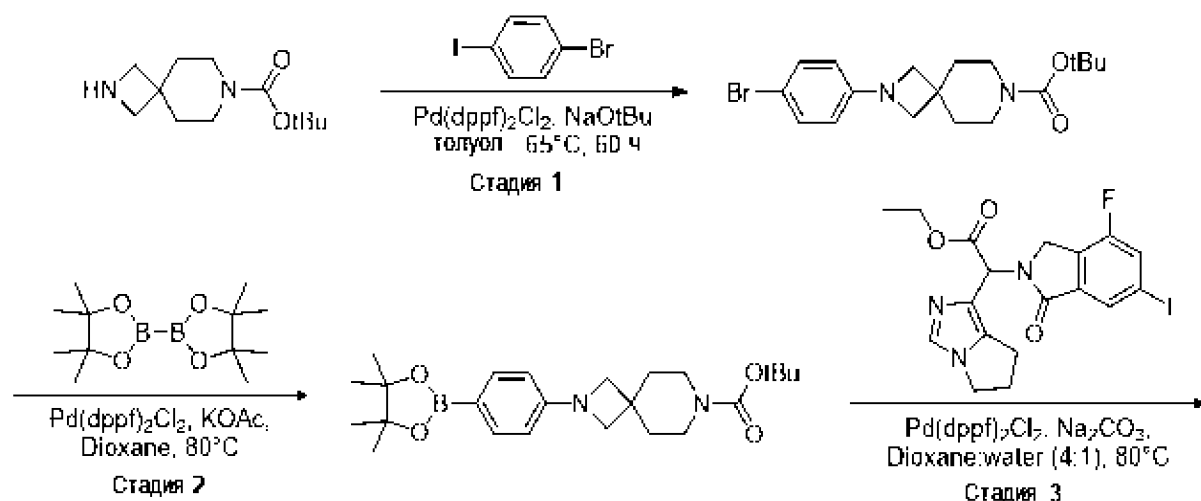
Стадия 1: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

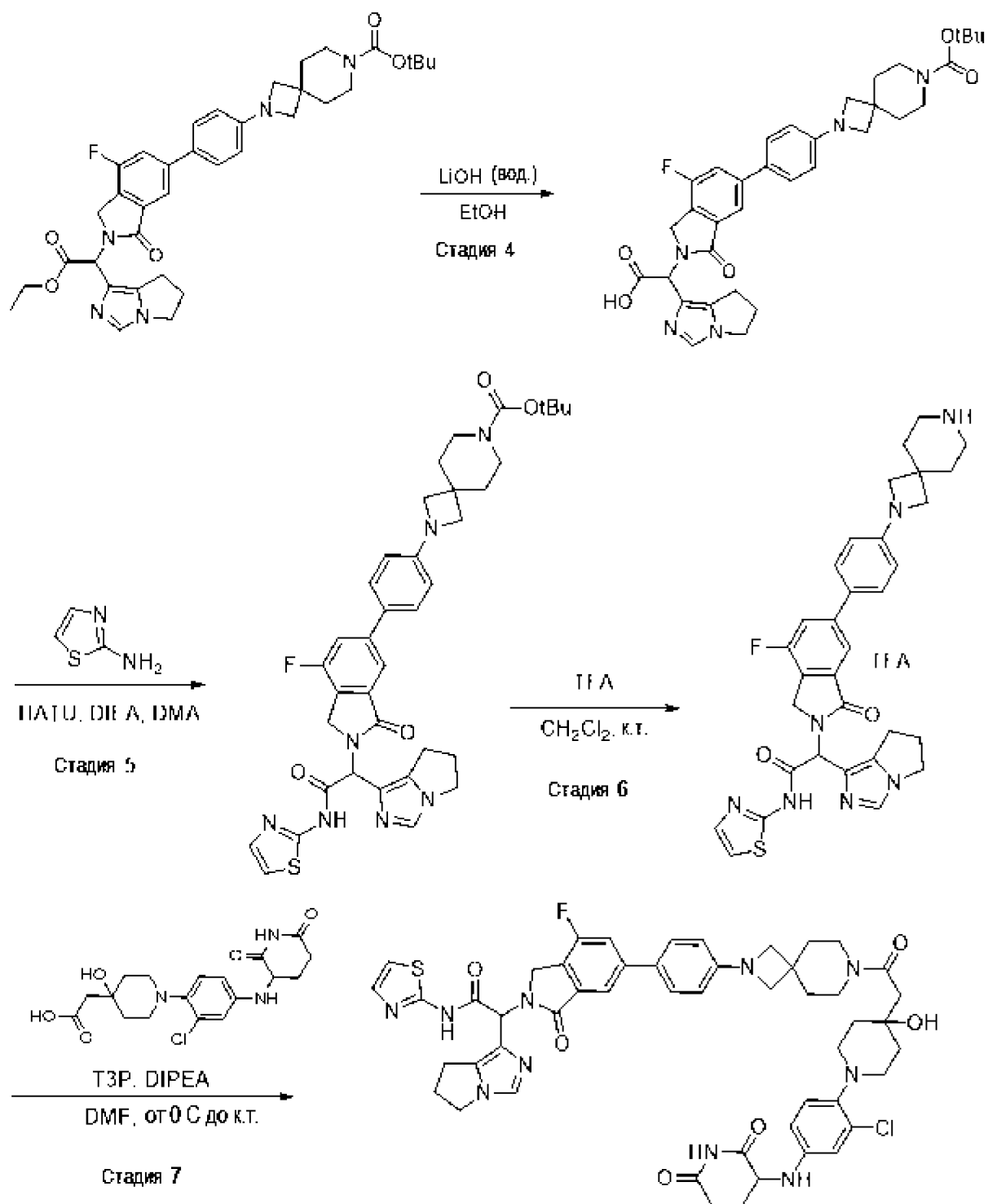
К раствору 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2,6-дифторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1, гидрохлорида (150 мг, 345,75 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (165,02 мг, 518,63 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (312,80 мг, 2,42 ммоль, 421,57 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат

(221,47 мг, 311,18 мкмоль) добавляли. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (99,01 мг, 311,18 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь очищали методом преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: вода (0,1%трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил; В%: 20%-50%,10 мин) с получением 30 мл раствора. Раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) до pH=8. Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали водой (3 мл×2). Фильтровальный осадок лиофилизировали с получением Соединения **137** (183,74 мг, 184,29 мкмоль, 53,30% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 977,4 [M + H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,83 - 12,22 (m, 1H), 10,81 (br s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,32 - 6,28 (m, 1H), 6,21 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,06 - 3,93 (m, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,48 (br s, 4H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 4H), 2,62 - 2,53 (m, 4H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,56 (m, 9H)

Пример 138.

2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 138





Стадия 1: трет-Бутил-2-(4-бромфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

Смесь трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1 г, 4,42 ммоль), 1-бром-4-йодбензола (1,25 г, 4,42 ммоль), трет-бутоксид натрия (849,29 мг, 8,84 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (323,31 мг, 441,86 мкмоль) в толуоле (10 мл). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 48 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в воду (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100×2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток повторно очищали методом флэш-

хроматографии на силикагеле (ISCO®; 10 г SepaFlash® флэш-колонка с силикагелем, Элюция по градиенту 0~10% Этилацетат/Петролейный эфир при 80 мл/мин) с получением *трет*-бутил-2-(4-бромфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 47,5% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ = 7,32 - 7,28 (m, 2H), 6,35 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 1,80 - 1,76 (m, 4H), 1,47 (s, 12H)

Стадия 2: *трет*-Бутил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил-2-(4-бромфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (18 г, 47,21 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (14,38 г, 56,65 ммоль), ацетата калия (9,27 г, 94,41 ммоль, 5,90 мл), Pd(dppf)Cl₂ (3,45 г, 4,72 ммоль) в диоксане (180 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (11 г, 49% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ = 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,43 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,43 - 3,38 (m, 4H), 1,80 - 1,75 (m, 4H), 1,64 (br s, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,33 (s, 12H)

Стадия 3: *трет*-Бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3 г, 7,00 ммоль), этил-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетата (3,29 г, 7,00 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (512,43 мг, 700,33 мкмоль), Na₂CO₃ (1,48 г, 14,01 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (7,5 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя с получением *трет*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-

пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,51 г, неочищенный продукт)

Стадия 4: 2-[6-[4-(7-*трет*-Бутоксикарбонил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота

трет-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4,5 г, 6,99 ммоль) растворяли в этаноле (40 мл), охлаждали до 0 °С и гидроксид лития (1 М, 13,98 ммоль, 13,98 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ (основные условия) с получением 2-[6-[4-(7-*трет*-бутоксикарбонил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (3 г, 4,87 ммоль, 69,70% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): 616,5 [М + Н]⁺

Стадия 5: *трет*-Бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

2-[6-[4-(7-*трет*-бутоксикарбонил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусную кислоту (3 г, 4,87 ммоль) и тиазол-2-амин (536,74 мг, 5,36 ммоль) смешивали в DMA (30 мл), реакционную смесь охлаждали до 0 °С. N,N-диизопропилэтиламин (2,52 г, 19,49 ммоль, 3,39 мл) добавляли в реакционную смесь и 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (2,41 г, 6,33 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 200 мл воды. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, твердое вещество сушили. Метанол (30 мл) добавляли к твердому веществу и перемешивали в течение 20 минут при 20 °С. Твердое вещество выпадало в осадок, затем его отфильтровывали и промывали метанолом, твердое вещество сушили с получением *трет*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2 г, 2,87 ммоль, 58,82% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ЭР+): m/z 698,4 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d$) δ = 7,87 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 4H), 7,39 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,53 - 6,50 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,81 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 3H), 1,84 - 1,77 (m, 4H), 1,47 (s, 9H)

Стадия 6: 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид

К смеси *трет*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (246 мг, 352,53 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (803,92 мг, 7,05 ммоль, 543,19 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли к метил-трет-бутиловому эфиру (20 мл) при перемешивании при 0-5 °С. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Метил-трет-бутиловый эфир (20 мл) добавляли к твердому веществу и полученную суспензию перемешивали в течение 2 минут. Суспензию переносили в сосуд для центрифугирования и суспензию центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 минут. Надосадочный растворитель декантировали и отбрасывали. Летучие вещества выпаривали в вакууме с получением 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (246 мг, 345,64 мкмоль, 98,05% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 598,2 $[M + H]^+$

Стадия 7: 2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

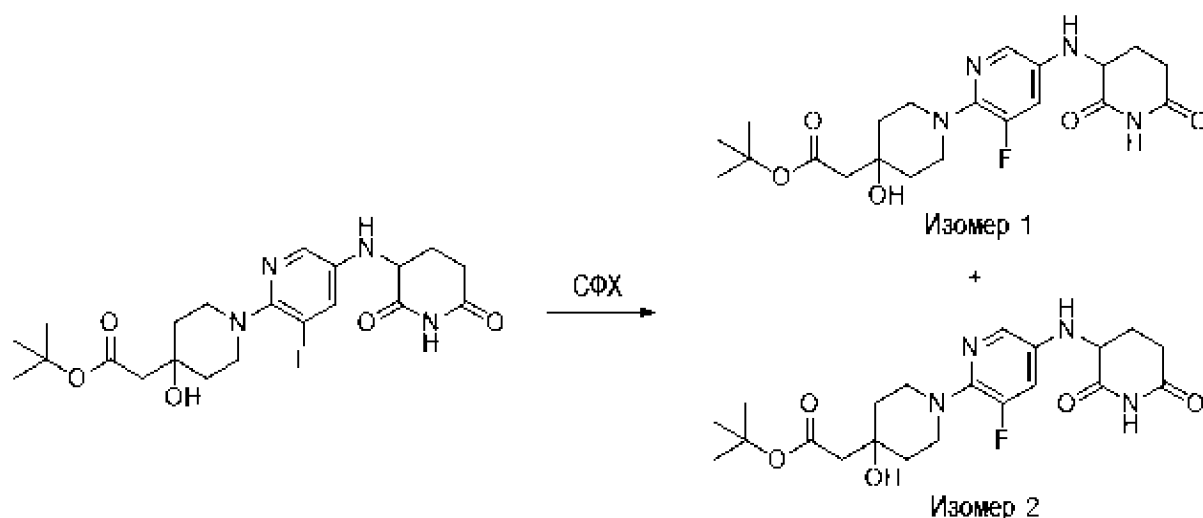
К раствору гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (150 мг, 346,98 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (165,61 мг, 520,47 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (313,92 мг, 2,43 ммоль, 423,07 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Затем к смеси добавляли 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-

оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (246,96 мг, 346,98 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (99,36 мг, 312,28 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°С в течение 1 ч. Смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка:Phenomenex luna C18 150*40 мм 15 мкм, фаза: вода (0,1%трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил, В%: 18%-48%, Время анализа: 10 мин) с получением 30 мл раствора. Раствор вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до рН=8, Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали водой (2 × 5 мл), фильтровальный осадок лиофилизировали с получением Соединения **138** (117,90 мг, 118,44 мкмоль, 34,13% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 975,1 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,52 (br s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,52 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,83 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,79 (br d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 4H), 3,58 - 3,48 (m, 4H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 4H), 2,60 - 2,54 (m, 4H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,85 - 1,62 (m, 9H)

Пример 139.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 139

Стадия 1: трет-Бутил-2-[1-[5-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 1 и трет-бутил-2-[1-[5-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 2

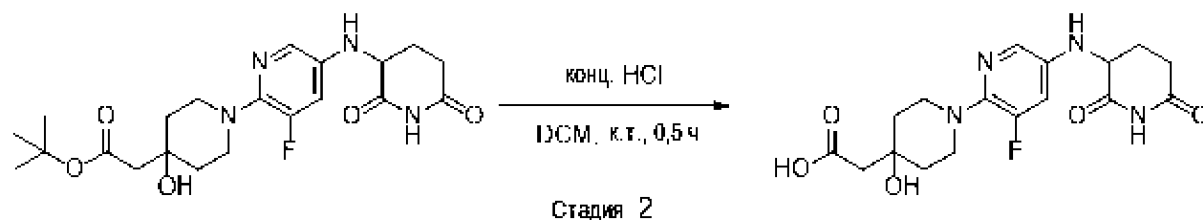


Рацемический *трет*-Бутил-2-[1-[5-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат разделяли методом хиральной СФХ (35% изопропиловый спирт в сверхкритическом CO₂, колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм); 90 мин время анализа) с получением 2 наборов фракций.

Элюированный первым набор фракций: *трет*-бутил-2-[1-[5-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 1 (660 мг, 1,50 ммоль, 46% выход) в виде коричневого твердого вещества ЖХМС (ИЭР): m/z 437,2 [M + H]⁺

Элюированный вторым набор фракций: *трет*-Бутил-2-[1-[5-[[*(3R)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (580 мг, 1,32 ммоль, 40% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 437,2 [M + H]⁺

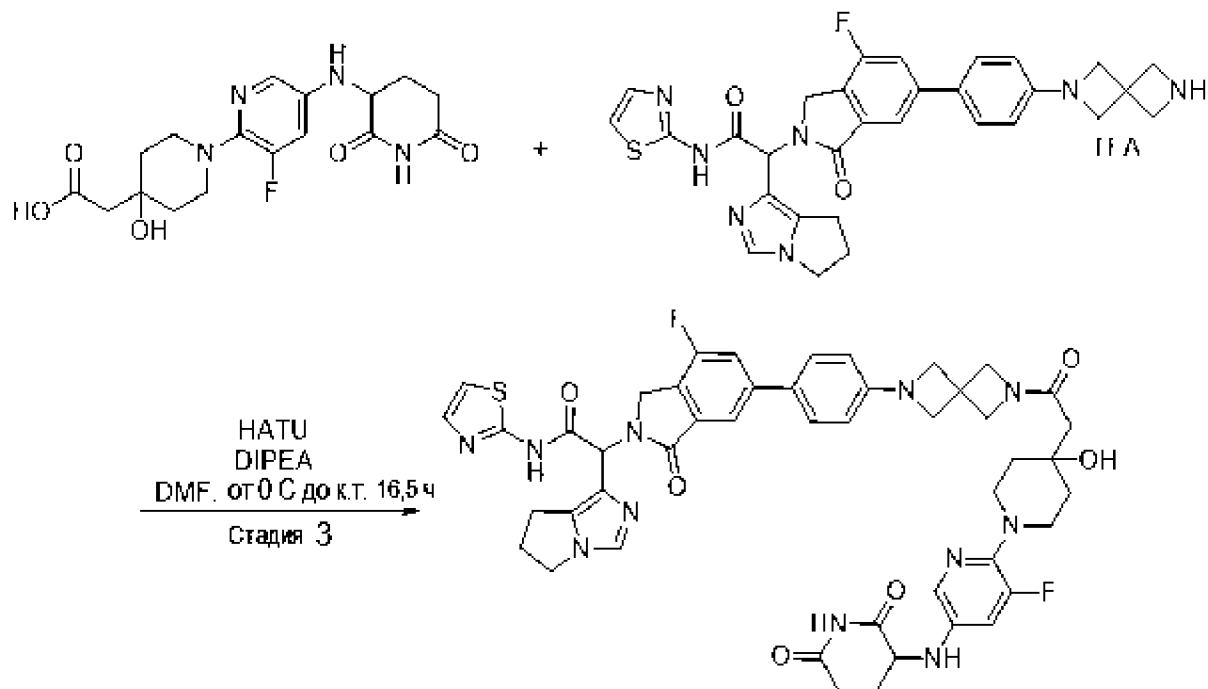
Стадия 2: 2-[1-[5-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота, изомер 1



К смеси *трет*-бутил-2-[1-[5-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (360 мг, 824,79 мкмоль) в дихлорметане (5,4 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 360,00 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления при 35 °С с получением гидрохлорида 2-[1-[5-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-

гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (380 мг, 902,52 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 381,1 $[M + H]^+$

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1



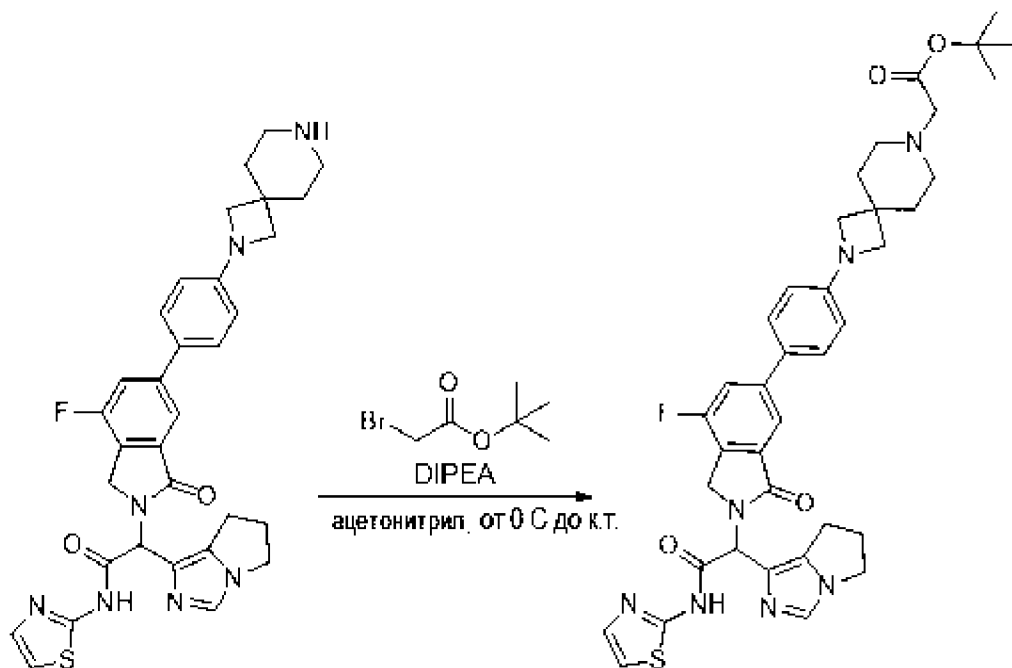
К раствору гидрохлорида 2-[1-[5-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1 (200 мг, 479,81 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (430,36 мг, 3,33 ммоль, 580 мкл) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (183 мг, 481,29 мкмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (260 мг, 380,30 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Твердое вещество очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (вода:ацетонитрил). Содержащее соединение фракции замораживали и лиофилизировали. Вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (поток: 25 мл/мин; градиент: 26 - 56% ацетонитрил в воде в течение 9 мин; колонка: вода s Xbridge 150 × 25 мм, 5 мкм). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **139** (147,08 мг, 156,23 мкмоль, 33% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 932,3 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ = 12,51 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J =

8,4 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 2,4, 14,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,05 - 3,88 (m, 6H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,10 (dt, J = 4,0, 8,4 Гц, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,73 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H).

Пример 140.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 140

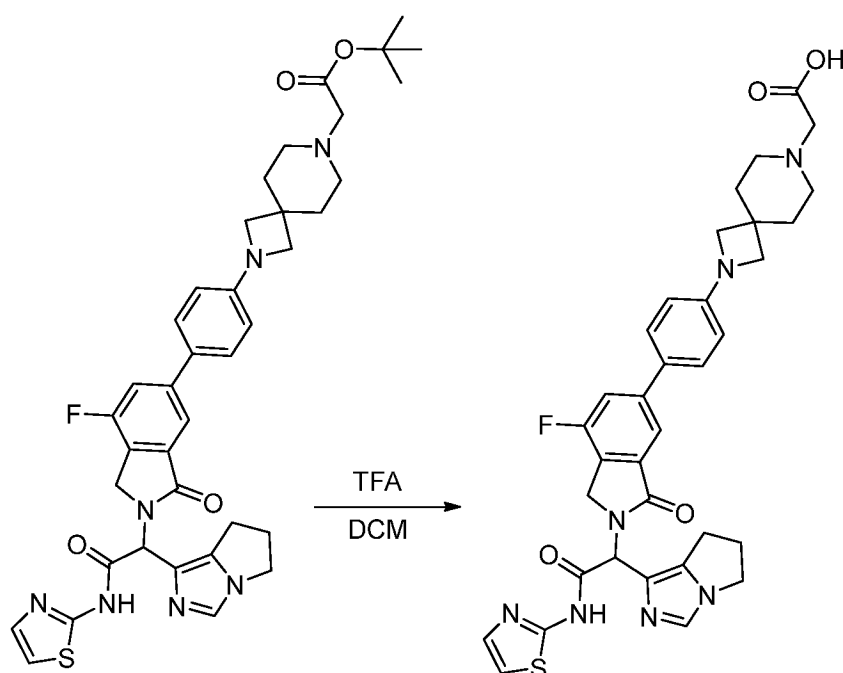
Стадия 1: *трет*-Бутил-2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]ацетат



К раствору 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (350 мг, 585,57 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (454,08 мг, 3,51 ммоль, 611,96 мкл) в ацетонитриле (15 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (171,33 мг, 878,36 мкмоль, 128,82 мкл) в ацетонитриле (30 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (60 мл), экстрагировали

этилацетатом (60 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *tert*-бутил-2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]ацетата (440 мг, 618,11 мкмоль, 105,56% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 712,2 $[M + H]^+$

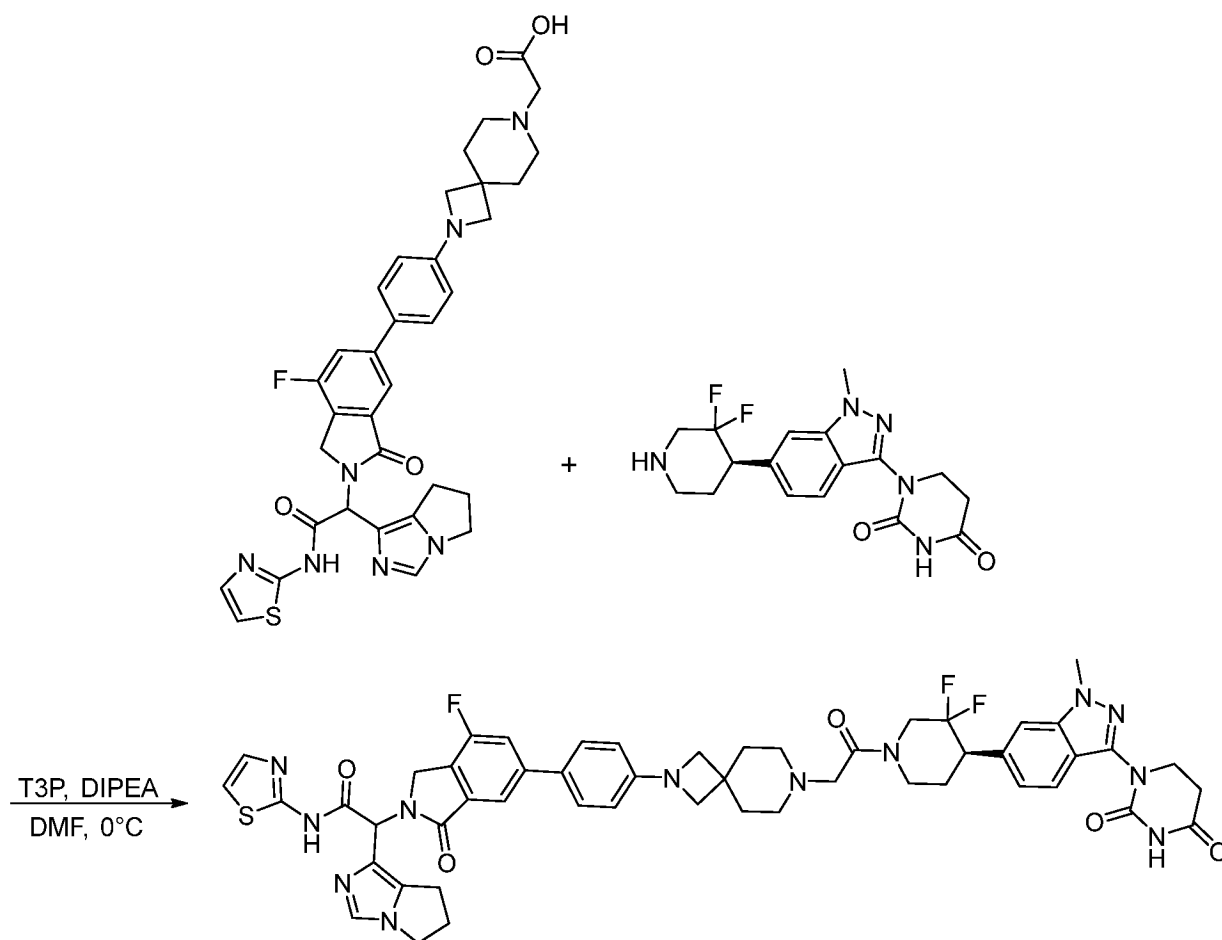
Стадия 2: 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]уксусная кислота



К раствору *tert*-бутил-2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]ацетата (440 мг, 618,11 мкмоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,60 г, 22,84 ммоль, 1,76 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя и неочищенный продукт растирали с петролевым эфиром (30 мл) в течение 15 мин с получением 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (440 мг, 585,00 мкмоль, 94,55% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-

2-оксоэтил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



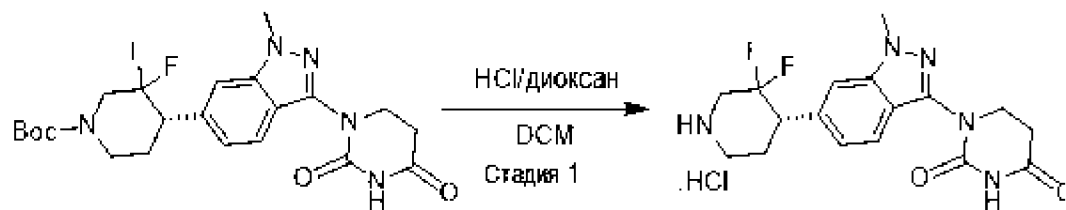
К раствору 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (220 мг, 285,80 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (272,81 мг, 428,70 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (295,50 мг, 2,29 ммоль, 398,24 мкл), Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 минут. 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (90 мг, 247,69 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (181,87 мг, 285,80 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Смесь вливали в воду (50 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ (трифторуксусную кислоту использовали непосредственно как

модификатор фазы). Колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (+0,1% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил; время проведения градиента: 10 мин. Чистые фракции вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой (10 мл x 2) и лиофилизировали с получением Соединения **140** (55,9 мг, 55,84 мкмоль, 19,54% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 501,5 $[M/2 + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ = 10,67 - 10,48 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 4H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,64 - 6,48 (m, 3H), 5,80 (br, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 1H), 4,80 - 4,66 (m, 1H), 4,61 - 4,28 (m, 1H), 4,15 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,67 - 3,59 (m, 4H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 2,77 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,45 (s, 4H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,17 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 4H).

Пример 141.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 141

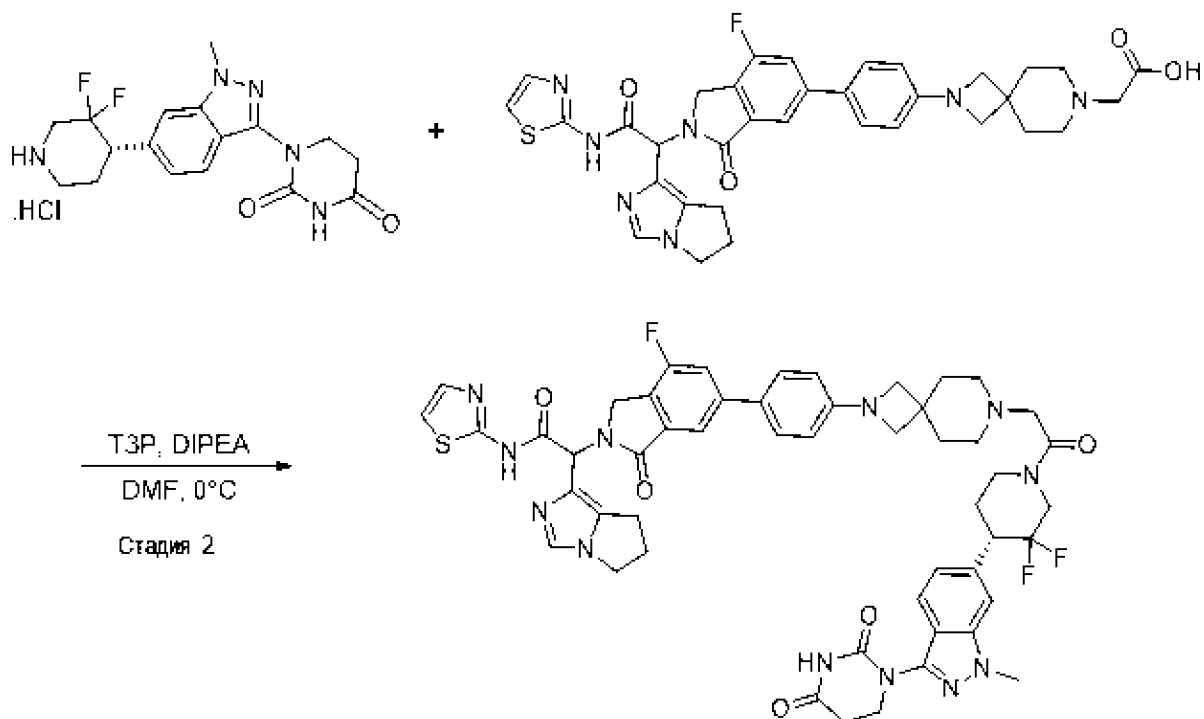
Стадия 1: **1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион**



К раствору *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (143 мг, 308,54 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли соляную кислоту в диоксане (4 М, 1 мл), смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (116 мг, 290,13 мкмоль, 94,03% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: **2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-**

2-оксоэтил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

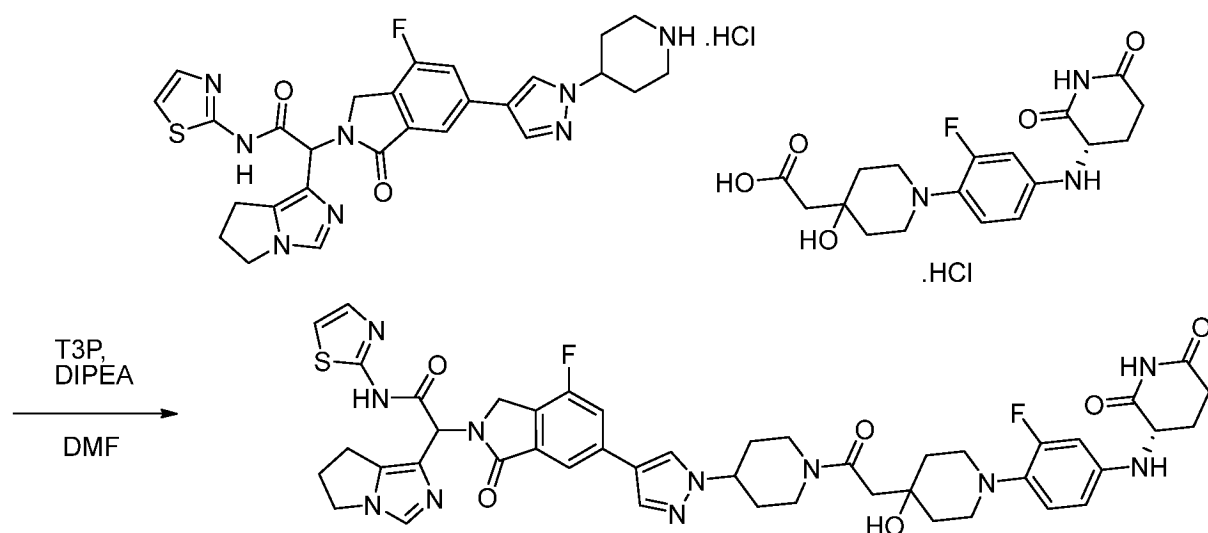


К раствору 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (220 мг, 285,80 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (272,81 мг, 428,70 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (295,50 мг, 2,29 ммоль, 398,24 мкл), Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 минут. 1-[6-[(4S)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (103,85 мг, 285,80 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (181,87 мг, 285,80 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Смесь вливали в воду (50 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ. Колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил; время проведения градиента: 10 мин, затем нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой (10 мл x 2) и лиофилизировали с

получением Соединения **141** (57,22 мг, 57,16 мкмоль, 20,00% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 501,9 $[M/2 + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ = 10,57 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,26 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,56 - 6,49 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,88 - 4,65 (m, 2H), 4,59 - 4,27 (m, 1H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 5H), 3,93 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,62 (d, J = 11,2 Гц, 4H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,39 - 2,39 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 4H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,18 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 4H).

Пример 142.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 142



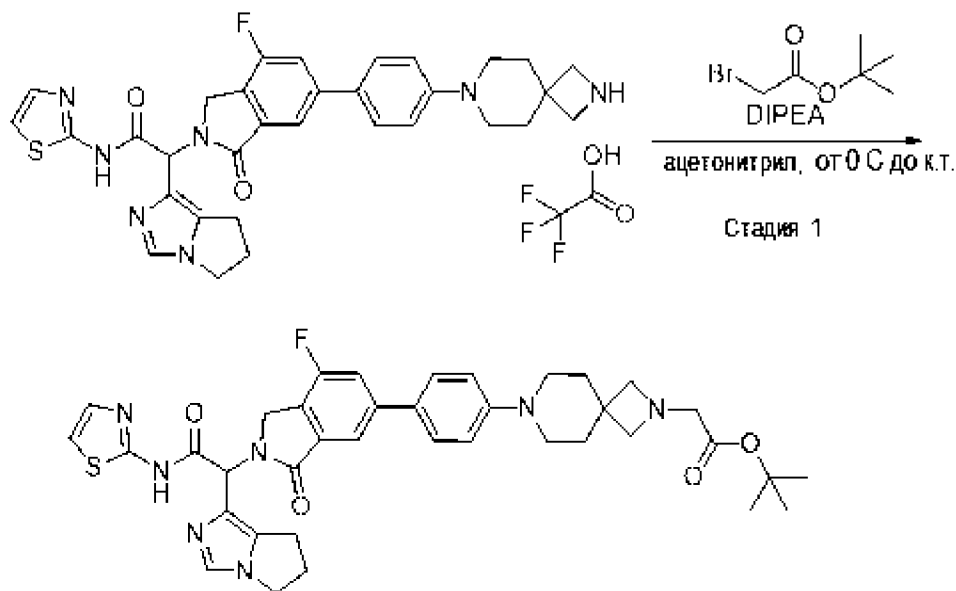
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-1-оксо-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]изоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид (310 мг, 531,66 мкмоль) и гидрохлорид 2-[1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (265,30 мг, 637,99 мкмоль) смешивали в DMF (4 мл). DIPEA (343,57 мг, 2,66 ммоль, 463,03 мкл) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (422,91 мг, 1,33 ммоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила в воде (с 0,1% NH_4OAc) в течение 50 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **142** (185,2 мг, 201,15 мкмоль, 37,83% выход)

в виде беловатого твердого вещества свободного основания. ЖХМС (ИЭР+): 908,8 [M+H]. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,53 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 10,40 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 9,60 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 16,80 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,78 (d, J = 7,20 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 12,00 Гц, 1H), 4,46 (t, J = 11,20 Гц, 1H), 4,27-4,17 (m, 3H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,92-2,74 (m, 5H), 2,70 (d, J = 5,60 Гц, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,10 (t, J = 4,80 Гц, 4H), 1,91 (d, J = 12,00 Гц, 1H), 1,86 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 1,82 (t, J = 12,80 Гц, 2H), 1,79-1,65 (m, 4H), [Рассчитано Н-47, Зарегистрировано Н-46].

Пример 143.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 143

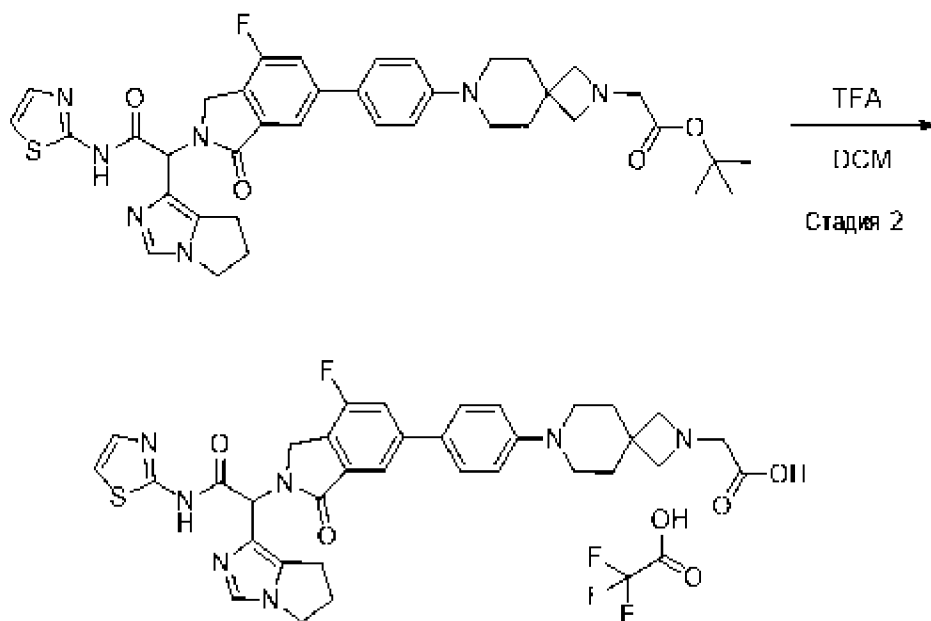
Стадия 1: *трет*-Бутил-2-[7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]ацетат



К раствору 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (500 мг, 702,52 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (544,76 мг, 4,22 ммоль, 734,18 мкл) в ацетонитриле (20 мл) добавляли *трет*-бутил-2-хлорацетат (126,96 мг, 843,02 мкмоль, 120,92 мкл) в ацетонитриле (10 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до 20 °С

и перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя, реакционную смесь вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (80 г Флэш-колонка Welch Ultimate XB-C18 20-40 мкм, 5% - 32% ацетонитрил в воде, поток: 60 мл/мин, 12 минут) с получением *tert*-бутил-2-[7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]ацетата (300 мг, 421,44 мкмоль, 59,99% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 712,3 (M+H)

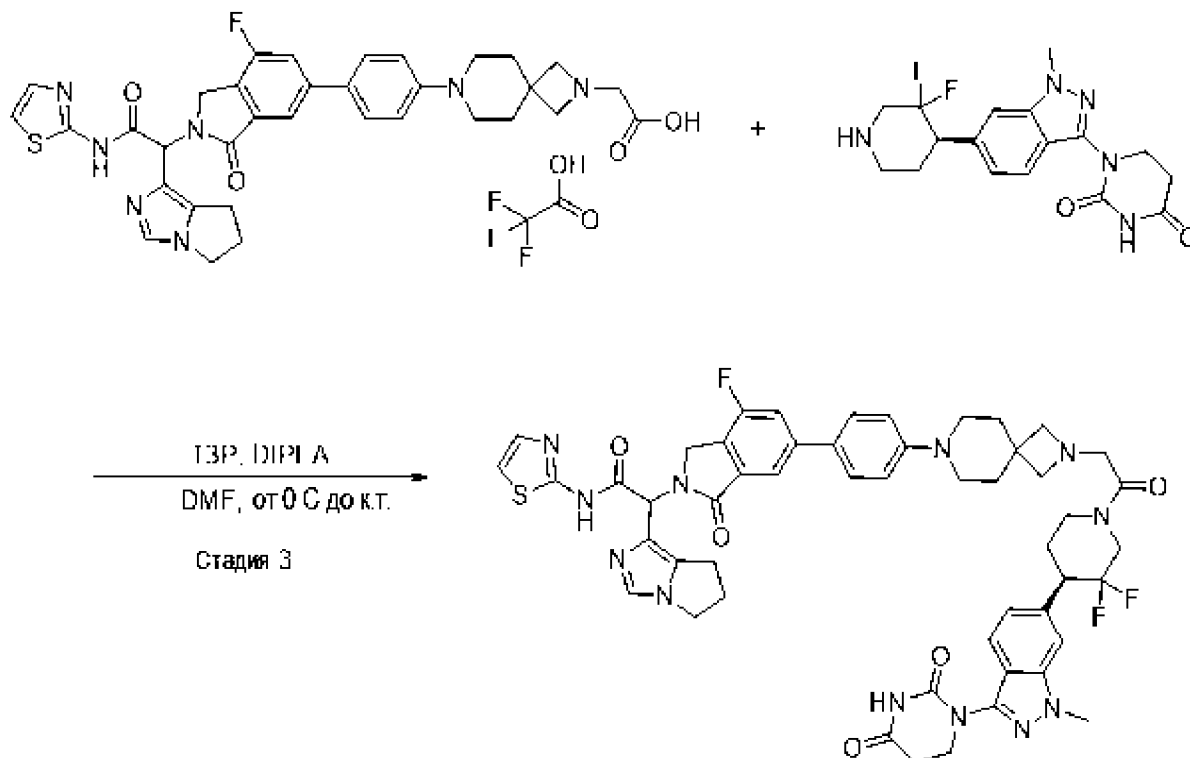
Стадия 2 : 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]уксусной кислоты, трифторацетат



К раствору *tert*-бутил-2-[7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]ацетата (300 мг, 421,44 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,22 г, 19,47 ммоль, 1,50 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-

фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (300 мг, 389,73 мкмоль, 92,48% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 656,2 (M+H).

Стадия 3 : 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

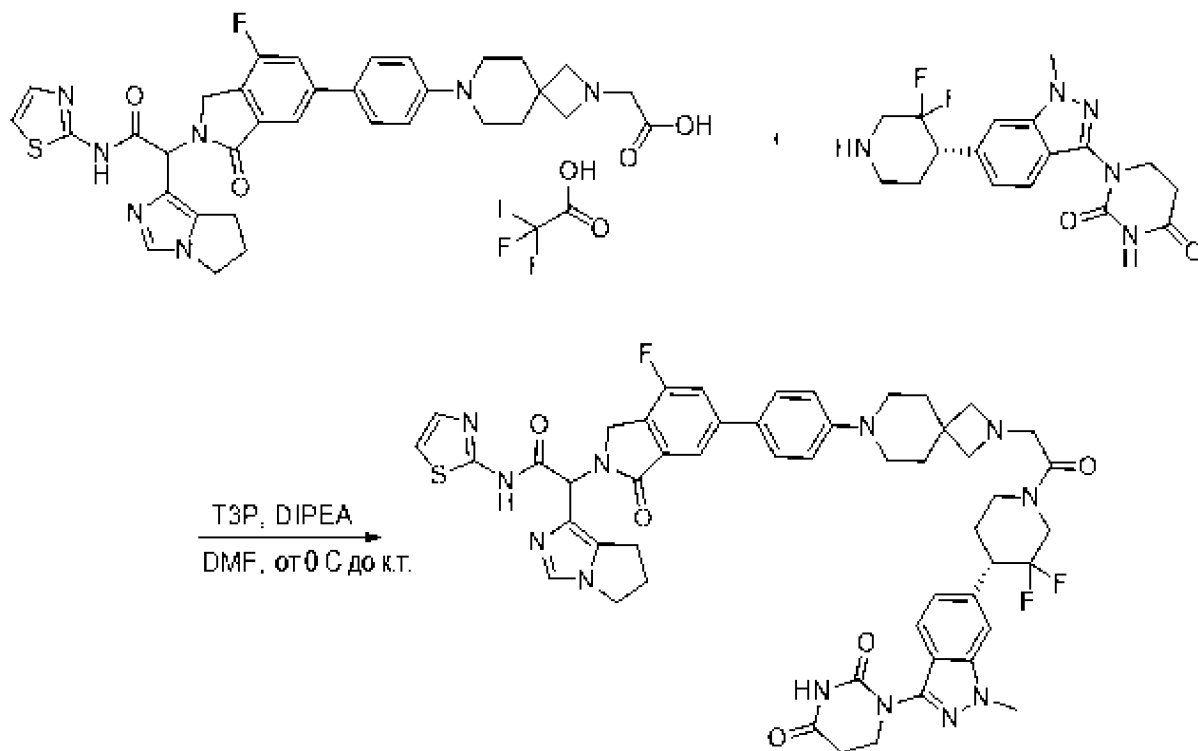


К раствору 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (80 мг, 103,93 мкмоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты раствор, 50% в этилацетате (99,20 мг, 155,89 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (107,45 мг, 831,42 мкмоль, 144,82 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин; 1-[6-[(4R)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (41,55 мг, 103,93 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (66,14 мг, 103,93 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Смесь вливали в воду (50 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, который собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ. (Колонка: Phenomenex Luna C18 150*40 мм 15 мкм; элюирующая смесь: вода (0,1% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил; время проведения градиента: 10 минут). Чистые фракции добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (30 мл). Белый осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл x 2) и помещали в глубокий вакуум с получением Соединения **143** (52,25 мг, 52,19 мкмоль, 50,22% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 501,8 (M/2 + H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,53 (br s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 4H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,75 - 4,50 (m, 1H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 4,00 (s, 6H), 3,93 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 3,70 - 3,43 (m, 5H), 3,24 (br, 7H), 2,92 - 2,71 (m, 4H), 2,59 - 2,56 (m, 1H), 2,30 (br, 1H), 1,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 1,86 (br, 4H).

Пример 144.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 144



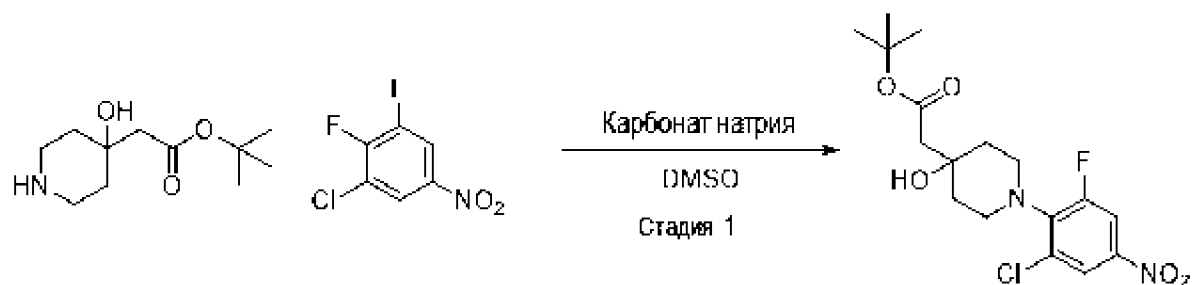
К раствору 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (220 мг, 285,80 мкмоль) и раствору ангидрида

пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (272,81 мг, 428,70 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (295,50 мг, 2,29 ммоль, 398,24 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. 1-[6-[(4*S*)-3,3-дифтор-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (103,85 мг, 285,80 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (181,87 мг, 285,80 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Смесь вливали в воду (50 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Белый твердый осадок собирали путем фильтрования. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ: Колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; время проведения градиента: 10 мин). Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) добавляли к чистым фракциям. Твердый осадок собирали путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой (10 мл x 2) и лиофилизировали с получением Соединения **144** (77,01 мг, 72,31 мкмоль, 25,30% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 501,2 (M/2 + H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,76 - 12,23 (m, 1H), 10,57 (br s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,76 - 4,41 (m, 2H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 4,00 (s, 5H), 3,93 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,66 - 3,42 (m, 4H), 3,22 (br d, J = 6,4 Гц, 5H), 3,16 - 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,29 - 2,06 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 4H), 1,24 (s, 1H)

Пример 145.

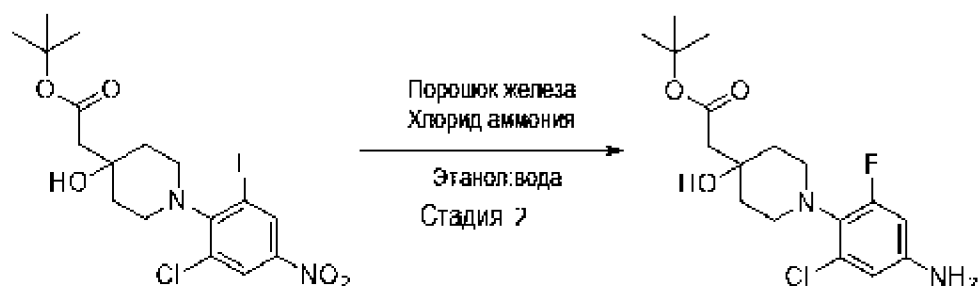
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 145

Стадия 1: *трет*-бутил-2-[1-(2-хлор-6-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



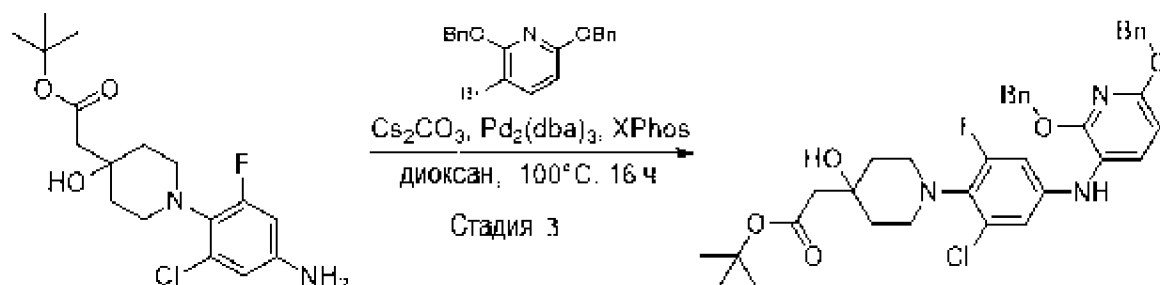
К раствору *tert*-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (8 г, 37,16 ммоль) и 1-хлор-2,3-дифтор-5-нитробензола (6,54 г, 33,78 ммоль) в DMSO (80 мл) добавляли карбонат калия (14,01 г, 101,34 ммоль, 6,12 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и фильтровали. Фильтрат гасили водой (200 мл), наблюдали выпадение осадка. Полученную смесь фильтровали в вакууме с получением осадка на фильтре и фильтрата. Осадок на фильтре концентрировали в вакууме с получением *tert*-бутил-2-[1-(2-хлор-6-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13 г, 33,43 ммоль, 98,97% выход) получали в виде желтого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,03-7,95 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,40-3,29 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,88-1,65 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 2: *tert*-Бутил-2-[1-(4-амино-2-хлор-6-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



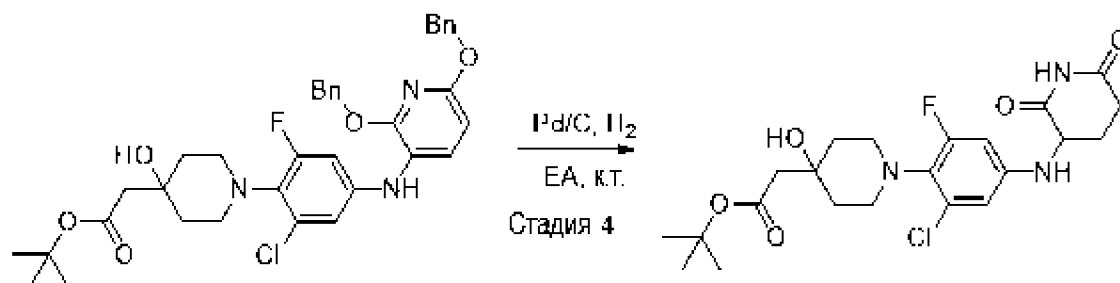
К смеси *tert*-бутил-2-[1-(2-хлор-6-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13 г, 33,43 ммоль) в воде (40 мл), этанола (200 мл) добавляли хлорид аммония (8,94 г, 167,17 ммоль, 5,84 мл), Порошкообразное железо (11,20 г, 200,61 ммоль, 1,43 мл). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и фильтровали через диатомовую землю. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления EtOH. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл x 2), сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *tert*-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлор-6-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (11 г, 30,65 ммоль, 91,69% выход) получали в виде оранжевого масла). ЖХМС (ИЭР+): 359,2 (M+H)

Стадия 3: *трет*-Бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



Перемешивали раствор *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлор-6-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (4,2 г, 11,70 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (6,50 г, 17,56 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл), реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут, карбонат цезия (11,44 г, 35,11 ммоль), XPhos (557,97 мг, 1,17 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (1,07 г, 1,17 ммоль) добавляли при 25°C. Дегазирование азотом продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 25 °C и разбавляли водой (300 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1 - 5/1) с получением *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (5,7 г, 8,79 ммоль, 75,13% выход) получали в виде желтого масла. ЖХМС (ЭР+): 648,2 [M + H]⁺

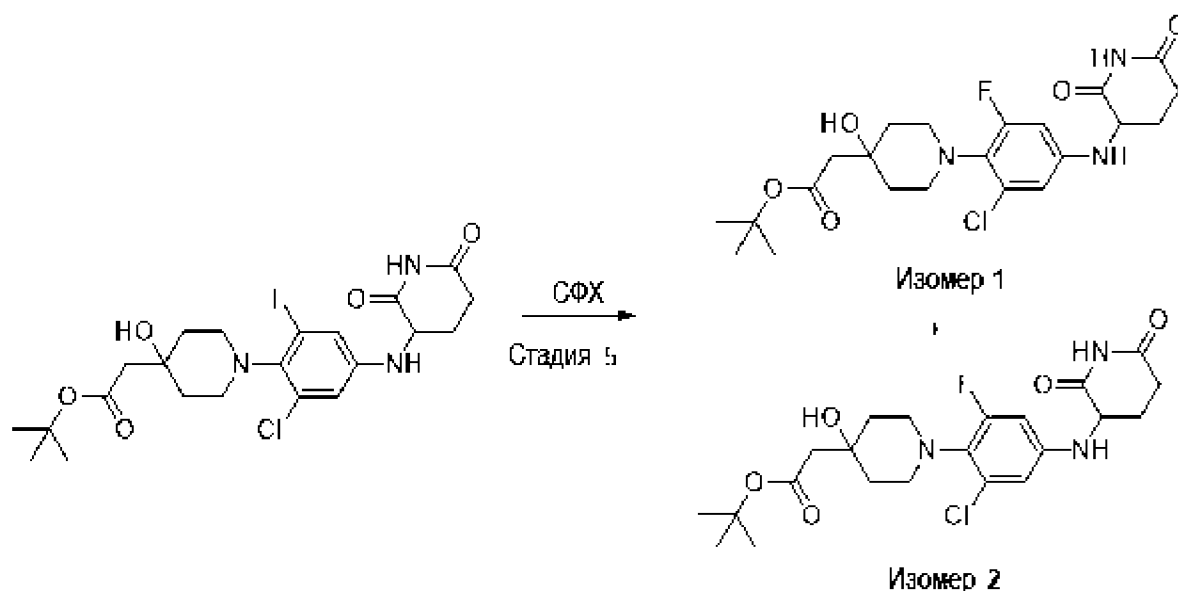
Стадия 4: *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К смеси *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (5,6 г, 8,64 ммоль) в этилацетате (57 мл) добавляли палладий, 10% на угле (570 мг) и хлорид лития (732,55 мг, 17,28 ммоль, 353,89 мкл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере H₂ (35 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали этилацетатом.

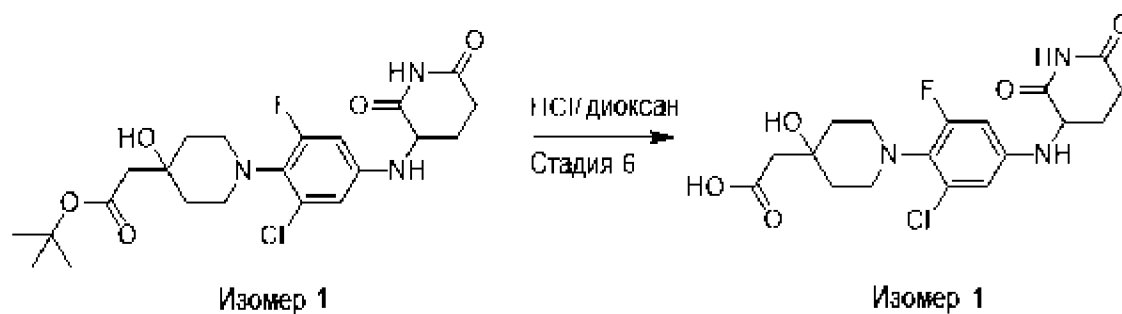
Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Петролейный эфир/Этилацетат=5/1 - 2/1) с получением *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,9 г, 4,04 ммоль, 46,80% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 10,80 (s, 1H), 6,60 - 6,56 (m, 1H), 6,44 (dd, *J* = 2,4, 14,8 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 3H), 2,55 - 2,51 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

Стадия 5: *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 1 и *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 2



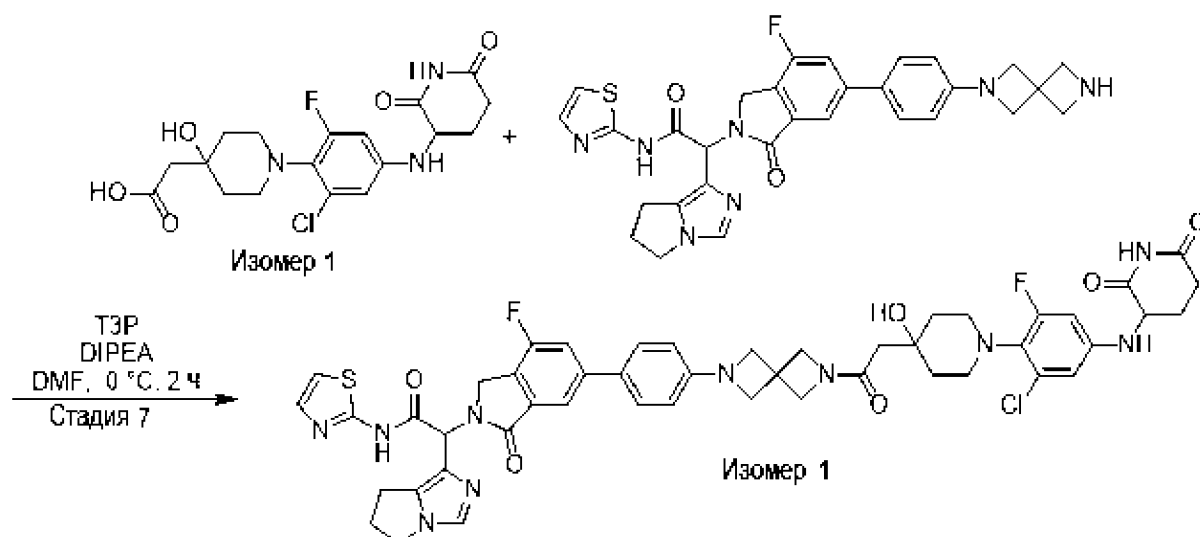
трет-Бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (2,2 г, 4,68 ммоль) очищали методом преп. СФХ (Подготовка образца: добавляли изопропиловый спирт и 100 мл CH₂Cl₂ в образец, Прибор: Waters 80Q; Подвижная фаза: 50% изопропиловый спирт в сверхкритическом CO₂; Скорость потока: 70 г/мин Время цикла: 4,4 мин, общее время: 550 мин Объем единичной пробы: 1,5 мл Противодавление: 100 бар для поддержания CO₂ в сверхкритическом потоке). С получением *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(3*S*)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата, изомера 1, (900 мг, 1,84 ммоль, 39,27% выход) в виде голубого твердого вещества и *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(3*R*)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата, изомера 2 (1 г, 2,13 ммоль, 45,45% выход) в виде голубого твердого вещества.

Стадия 6: 2-[1-[2-хлор-4-[[3(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 1



К раствору *трет*-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[[3(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата, изомера 1 (0,25 г, 531,99 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 4М соляную кислоту в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[[3(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (240 мг, 522,33 мкмоль, 98,18% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 414,1 [M + H]⁺

Стадия 7: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1



К раствору гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-[[3(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (240 мг, 532,99 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) 254,38 мг, 799,49 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин

(482,19 мг, 3,73 ммоль, 649,85 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (364,39 мг, 532,99 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (152,63 мг, 479,69 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка:Phenomenex luna C18 150*40 мм* 15 мкм, фаза: вода (+0,1%трифторукусной кислоты)-ацетонитрил, В%: 23%-53%,10 мин) с получением раствора. Раствор вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали водой (5 мл), фильтровальный осадок лиофилизировали с получением Соединения **145** (221,53 мг, 224,87 мкмоль, 42,19% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 965,5 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,51 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 2,4, 14,8 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 2H), 4,41 - 4,29 (m, 3H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 6H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 2H).

Пример 146.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбонил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 146

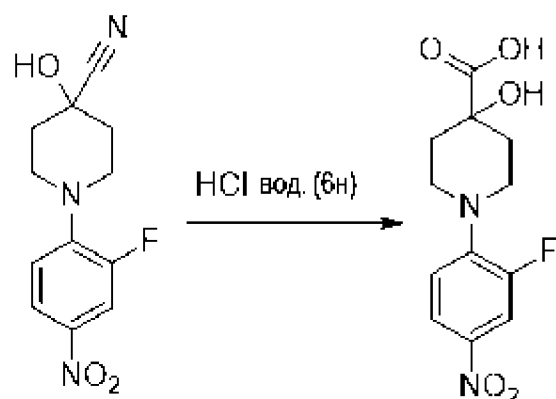
Стадия 1: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбонитрил



К перемешиваемому раствору 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-она (5,0 г, 20,99 ммоль) в DMSO (50 мл) и воде (5 мл) добавляли триметилсилилцианид (4,16 г, 41,98

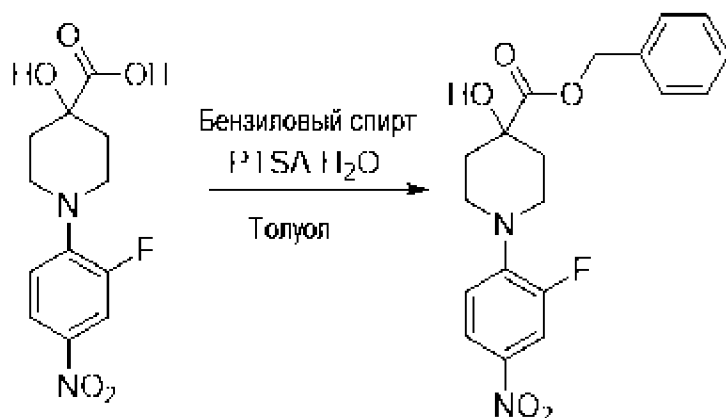
ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали водой (150 мл) с последующим добавлением насыщенного солевого раствора (50 мл). Остаток концентрировали и очищали на силикагеле, с использованием 10 - 50% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Собранные фракции перегоняли в условиях пониженного давления с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбонитрила (4,6 г, 16,18 ммоль, 77,09% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z : 266,2 [M+1]

Стадия 2: 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты



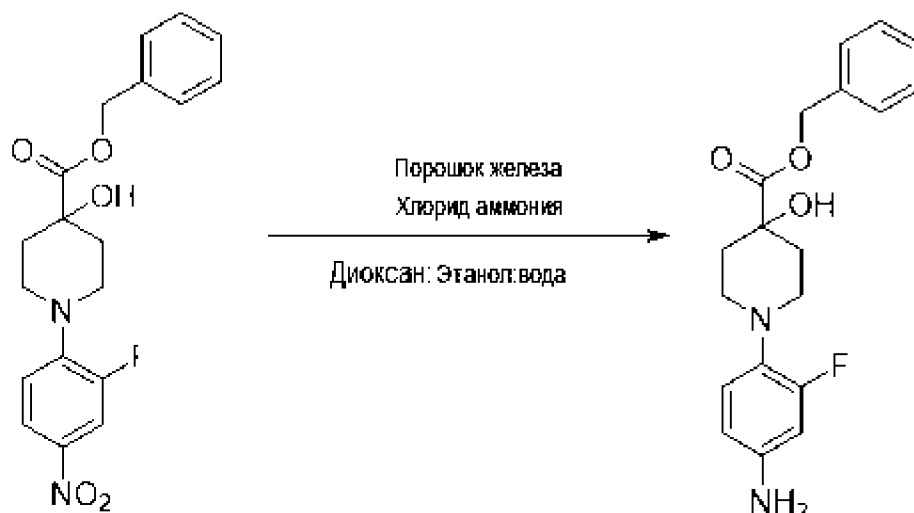
1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбонитрил (2,5 г, 9,43 ммоль) перемешивали в концентрированной водной соляной кислоте (6н) (30 мл) в герметично закупоренной пробирке при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную массу гасили на колотом льду. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты (2,15 г, 7,06 ммоль, 74,87% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z : 285,2 [M+1]

Стадия 3: Бензил-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат



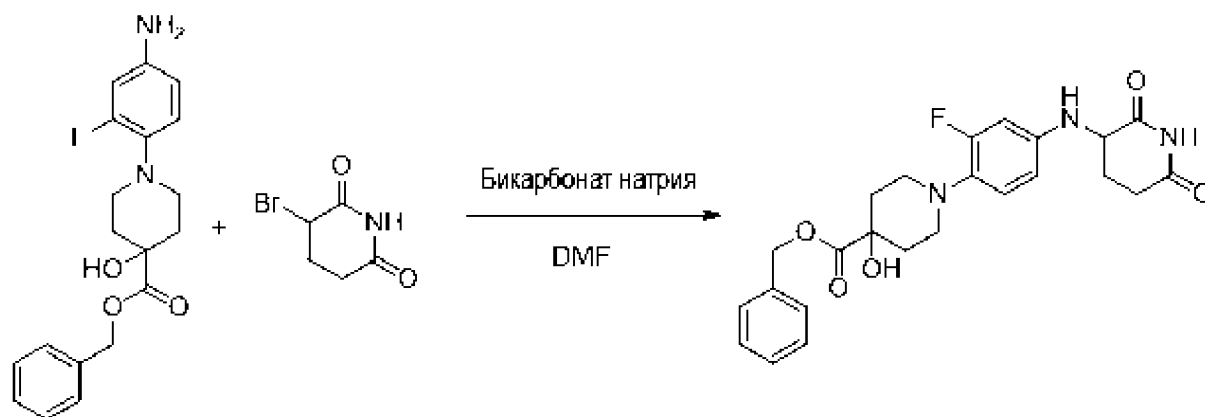
К перемешиваемой суспензии 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты (2,1 г, 7,39 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (140,52 мг, 738,81 мкмоль) с последующим добавлением бензилового спирта (3,99 г, 36,94 ммоль, 3,82 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением ледяной воды. Экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Органический слой промывали водой с последующим добавлением насыщенного солевого раствора (100 мл), концентрировали и очищали на силикагеле, элюировали соединение с использованием 10 - 40% этилацетата в петролейном эфире. Собранные фракции перегоняли с получением бензил-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 5,01 ммоль, 67,76% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z: 375,2 [M+1]

Стадия 4: Бензил-1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат



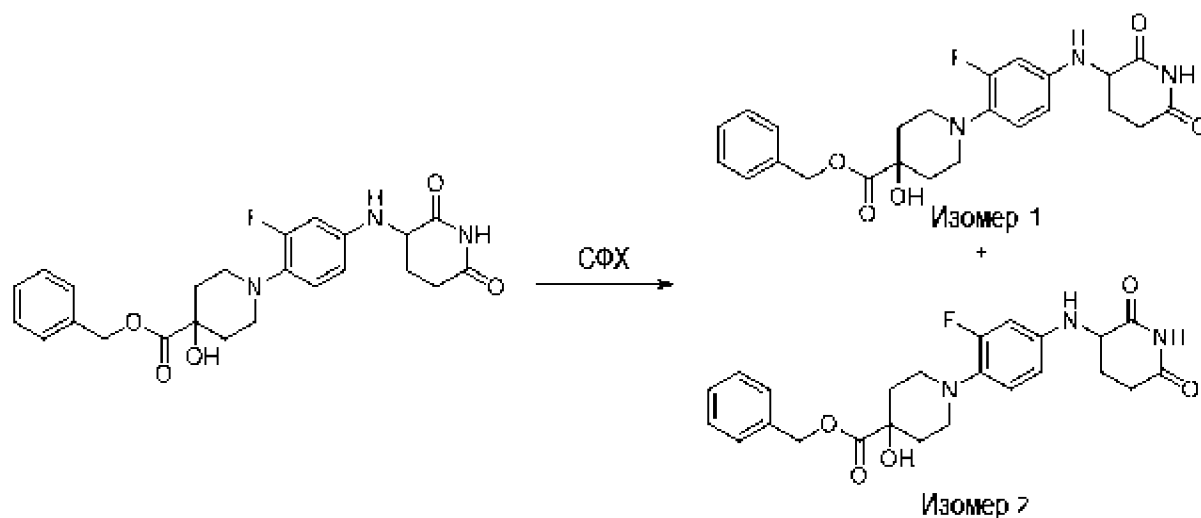
Бензил-1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат синтезировали в 92,34% выходе из бензил-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилата в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для синтеза *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата. ЖХМС m/z: 345,2 [M+H]

Стадия 5: Бензил-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат



Бензил-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат синтезировали в 74% выходе из бензил-1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилата в соответствии с методикой, сходной с таковой, использованной для синтеза *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата. ЖХМС m/z : 456,0 [M+H]

Стадия 6: Бензил-1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат, изомер 1 и бензил-1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат, изомер 2



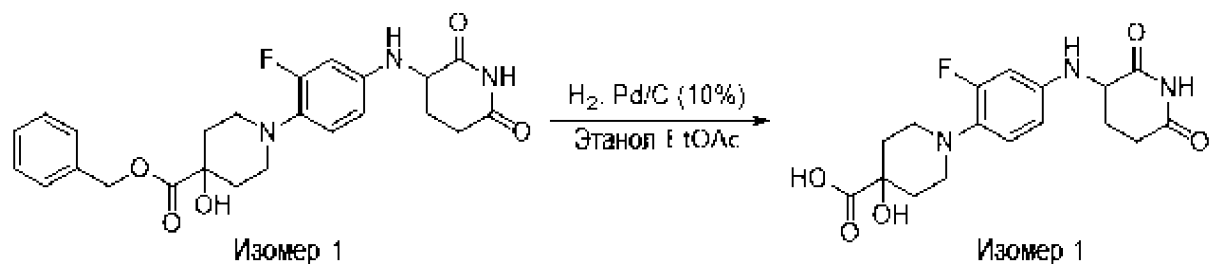
Рацемический бензил-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилат (1,9 г, 4,17 ммоль) подвергали хиральной СФХ (Колонка: YMC Cellulose-C [250*30 мм, 5 микрон]; Подвижная фаза: CO₂: 0,5% Изопропиламин в изопропиловом спирте (60:40); скорость потока: 100 г/мин; время цикла: 6,3 мин; противодавление: 100 бар; УФ: 210 нм) с получением двух наборов фракций.

Элюированный первым набор фракций выпаривали с получением бензил-1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилата, изомера

1 (750 мг, 1,63 ммоль, 39,16% выход) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая СФХ (Колонка: YMC Cellulose-C [250*30 мм, 5 микрон]; Подвижная фаза: CO₂: 0,5% Изопропиламин в изопропиловом спирте (60:40); скорость потока: 100 г/мин; время цикла: 6,3 мин; противодействие: 100 бар; УФ: 210 нм): вр. удерж. = 3,73 мин, 92,77% э.и.

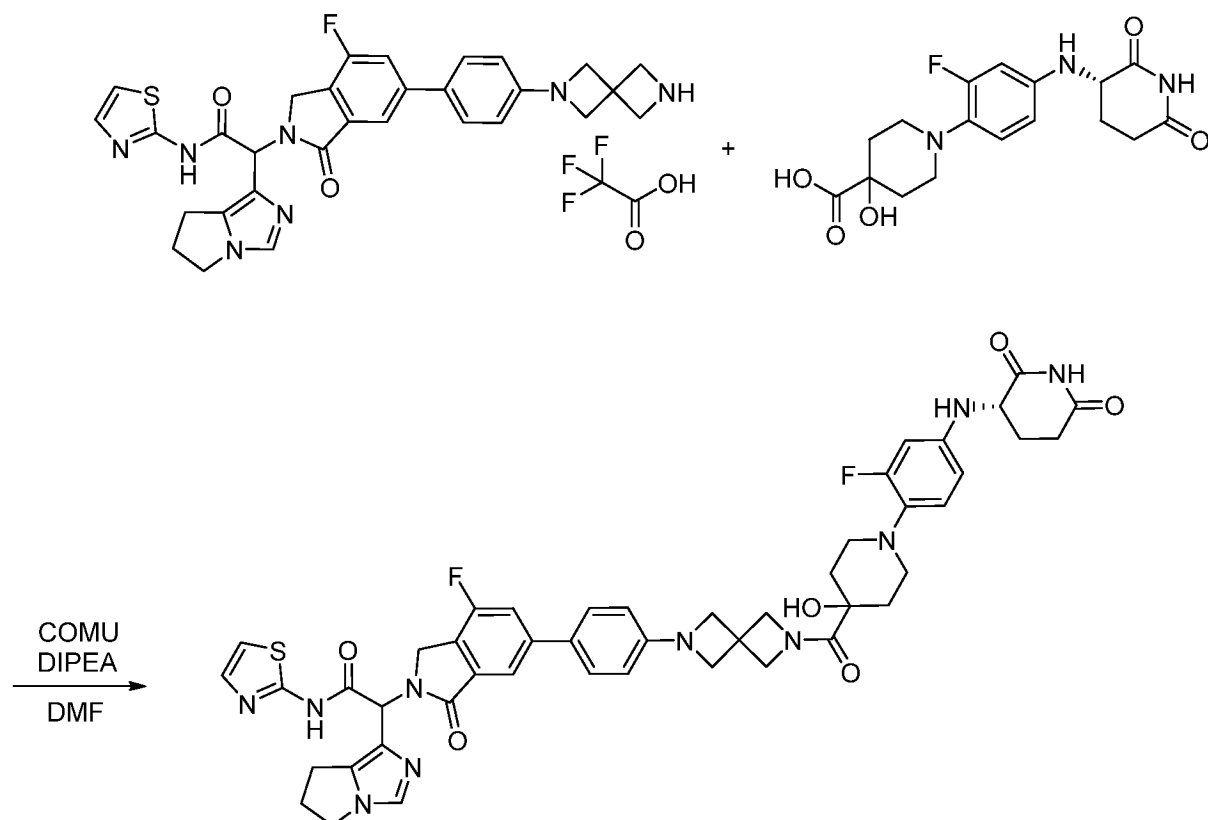
Элюированный вторым набором фракций выпаривали с получением бензил-1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилата, изомера 2 (700 мг, 1,52 ммоль, 36,54% выход) в виде коричневого твердого вещества. Аналитическая СФХ (Колонка: YMC Cellulose-C [250*30 мм, 5 микрон]; Подвижная фаза: CO₂: 0,5% Изопропиламин в изопропиловом спирте (60:40); скорость потока: 100 г/мин; время цикла: 6,3 мин; противодействие: 100 бар; УФ: 210 нм): вр. удерж. = 4,53 мин, 50,62% э.и.

Стадия 7: 1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоновая кислота, изомер 1



К перемешиваемому раствору бензил-1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 439,10 мкмоль) в этилацетате (10 мл) и этаноле (10 мл) добавляли палладий, 10% на углеводе (100 мг, 439,10 мкмоль) и реакционную смесь гидрировали при создаваемом с помощью баллона давлении при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% метанолом-дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, что позволяло получить 1-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоновую кислоту, изомер 1 (145 мг, 313,93 мкмоль, 71,49% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (m/z: 366,1 [M+1])

Стадия 8: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбонил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

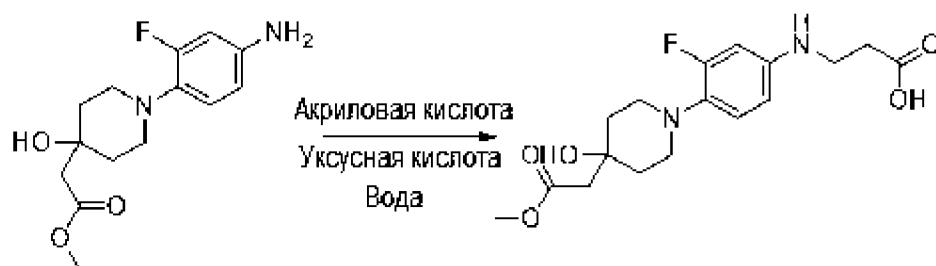


К перемешиваемому раствору 1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты, изомера 1 (69,47 мг, 190,15 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (122,88 мг, 950,75 мкмоль, 165,60 мкл) с последующим добавлением гексафторфосфата 1-[(1-(Циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолино)]урония (104,86 мг, 247,19 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (130 мг, 190,15 мкмоль) добавляли при поддержании 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при нагревании до комнатной температуры. Неочищенное вещество реакционную смесь очищали с помощью C18 колонки (120 г) для очистки (0% - 60% ацетонитрил в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 45 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением продукта Соединения **146** (19 мг, 18,47 мкмоль, 9,72% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС *m/z*: 917,2 [M+H], ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,54 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,89-7,74 (m, 6H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (t, J = 9,20 Гц, 1H), 6,66 (t, J = 17,20 Гц, 4H), 6,27 (s, 1H), 5,94 (d, J = 7,60 Гц, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,96 (d, J = 18,40 Гц, 1H), 4,752 (s, 2H), 4,40-4,33 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 10H), 3,03 (t, J = 11,20 Гц, 5H), 2,90-2,82 (m, 3H), 2,19-2,14 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,77 (d, J = 12,80 Гц, 2H).

Пример 147.

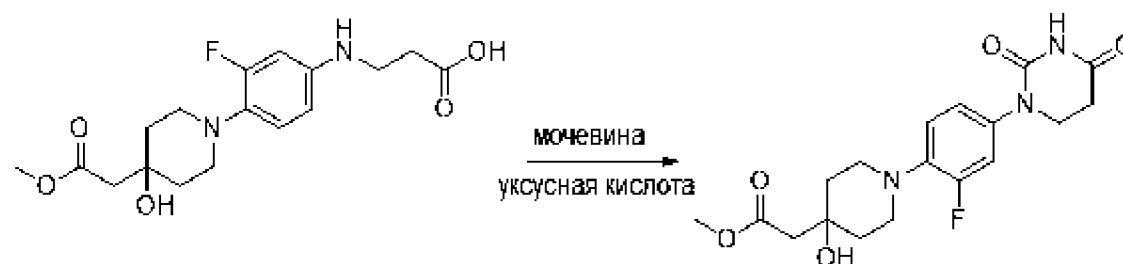
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-гиазол-2-илацетамид,
Соединение 147

Стадия 1: 3-[3-фтор-4-[4-гидрокси-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-1-пиперидил]анилино]пропановая кислота



К раствору метил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,5 г, 12,40 ммоль) в воде (24 мл) и уксусной кислоте (6 мл) добавляли акриловую кислоту (1,07 г, 14,88 ммоль, 1,02 мл). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (60 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3-[3-фтор-4-[4-гидрокси-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-1-пиперидил]анилино]пропановой кислоты (4,0 г, 6,66 ммоль, 53,72% выход). ЖХМС: 355,1 [M+H]⁺.

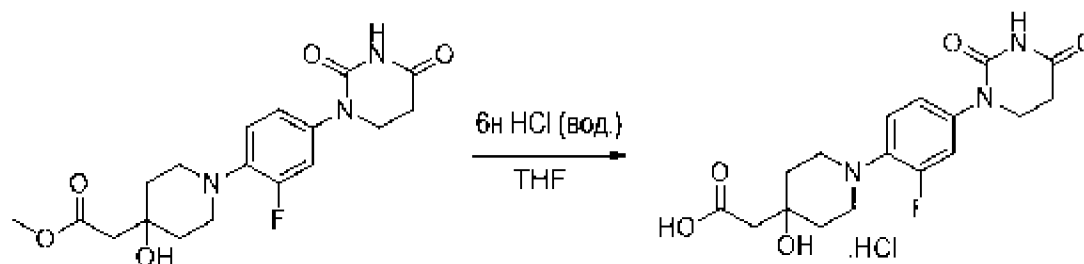
Стадия 2: Метил-2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору 3-[3-фтор-4-[4-гидрокси-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-1-пиперидил]анилино]пропановой кислоты (4,0 г, 11,29 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) добавляли мочевины (1,36 г, 22,58 ммоль, 1,01 мл). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в герметично закупоренной пробирке в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом

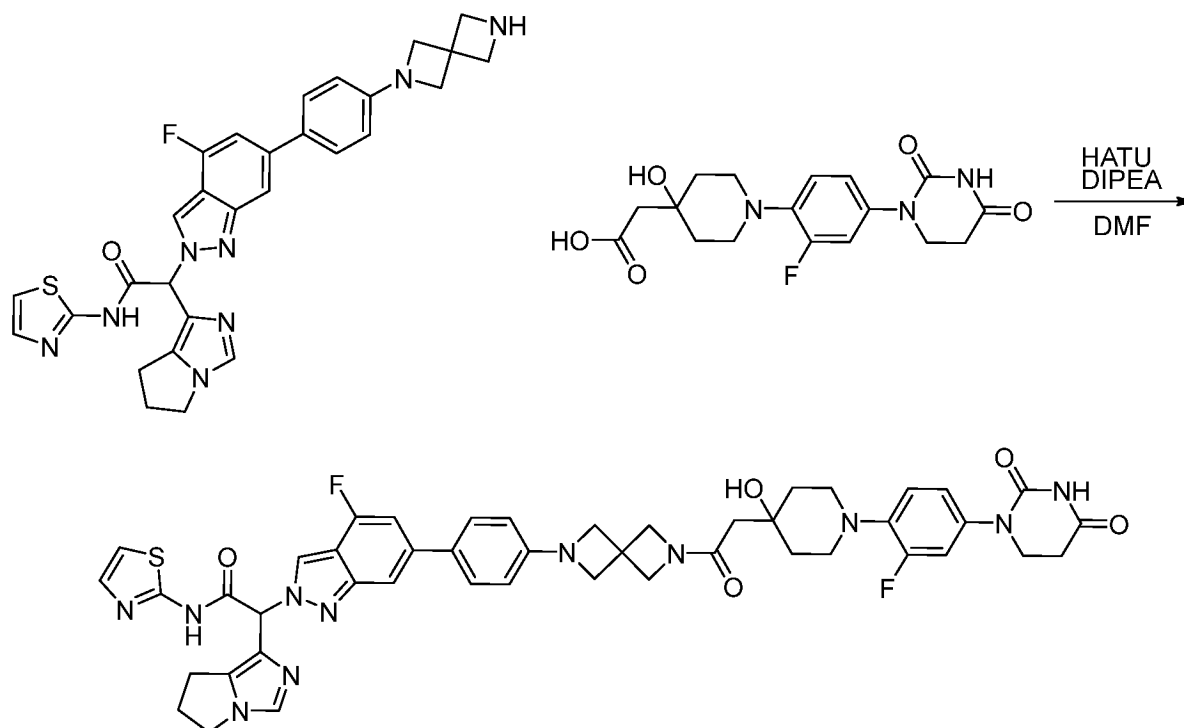
(100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), водой (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, при элюции 60 % этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил-2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,6 г, 3,65 ммоль, 32,36% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z : 380,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: гидрохлорид 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К раствору метил-2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (300 мг, 790,76 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли 6N HCl (6 M, 7,50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (280 мг, 648,06 мкмоль, 81,95% выход) в виде коричневой смолы. ЖХМС m/z 366,2 $[M+H]^+$

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

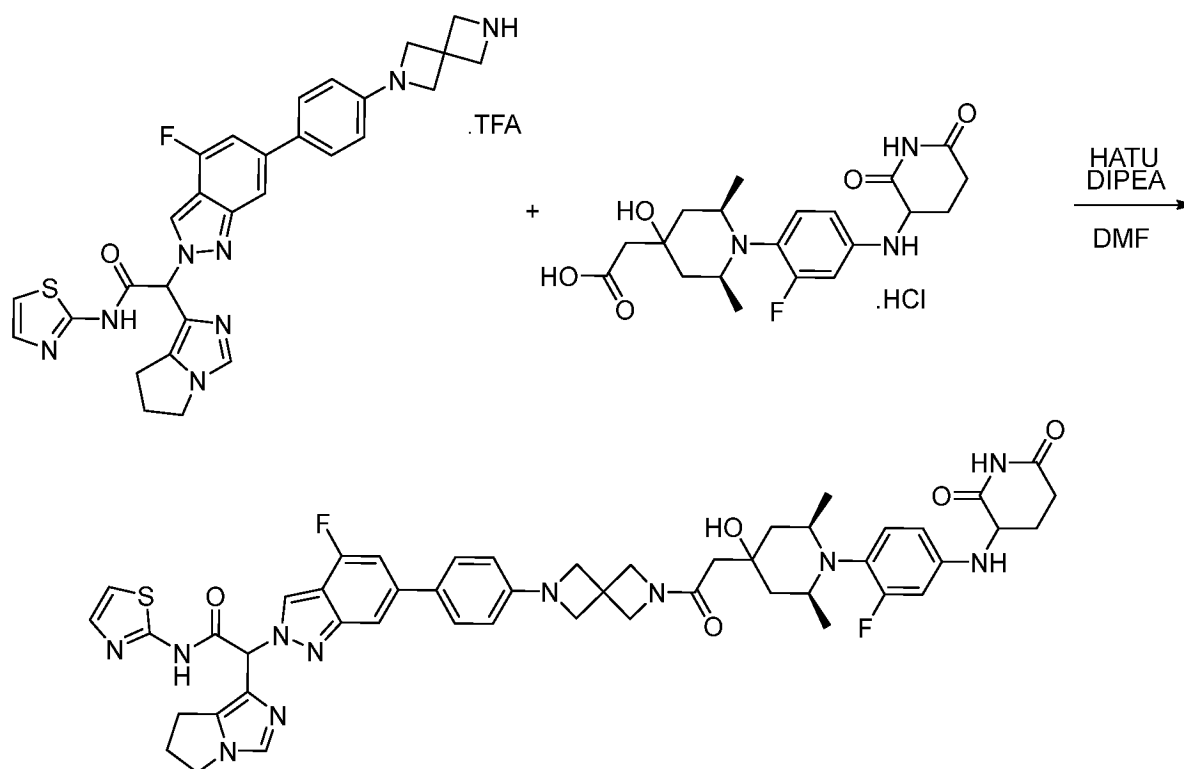


К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (140 мг, 209,37 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (100,96 мг, 251,25 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) охлаждали до 0°C. N,N-Диизопропилэтиламин (162,36 мг, 1,26 ммоль, 218,81 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением HATU (103,49 мг, 272,18 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **147** (50 мг, 54,46 мкмоль, 26,01% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 901,8 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,82 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,51 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,12-3,38 (m, 6H), 3,74 (t, J = 6,80 Гц, 2H), 3,09-2,98 (m, 5H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H).

Пример 148.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-

диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 148

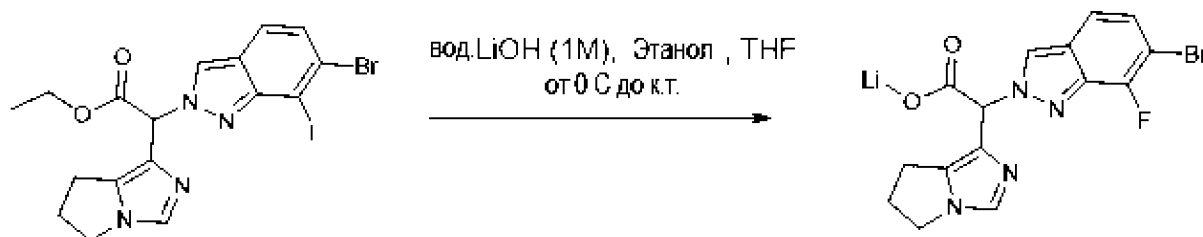


Перемешиваемый раствор 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фториндазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (70 мг, 104,69 мкмоль) и гидрохлорида 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]уксусной кислоты (55,76 мг, 125,62 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) охлаждали до 0°C. N,N-Диизопропилэтиламин (81,18 мг, 628,12 мкмоль, 109,41 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением HATU (51,75 мг, 136,09 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (с 0,1% ацетата аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **148** (28 мг, 28,50 мкмоль, 27,23% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 944,8 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,83 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,60 Гц, 3H), 7,52 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 3,20 Гц, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55-6,53 (m, 2H), 6,45-6,41 (m, 2H), 5,91-5,90 (m, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 4H), 1,90-1,87 (m, 3H), 1,73-1,60 (m, 3H), 1,40-1,37 (m, 1H), 1,05-1,03 (m, 4H).

Пример 149.

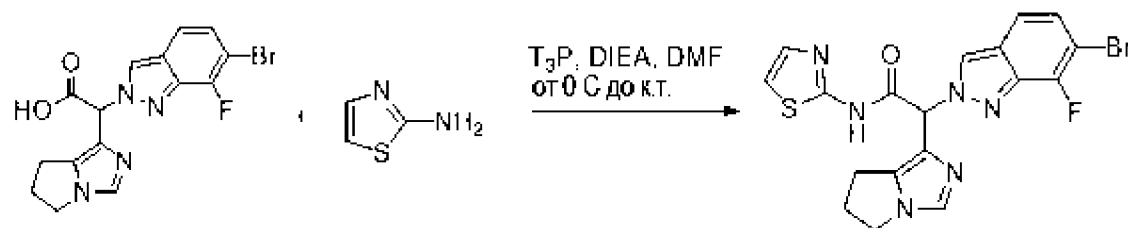
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]фенил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 149

Стадия 1: [2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилитий.



К перемешиваемому раствору этил-2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетата (500 мг, 1,23 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития, моногидрат (77,28 мг, 1,84 ммоль, 51,18 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, перегоняли совместно с толуолом (2 x 25 мл). Остаток перемешивали с диэтиловым эфиром (25 мл), декантировали и сушили с получением [2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)ацетил]оксилития (460 мг, 1,07 ммоль, 86,95% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 379,0 [M+H]⁺

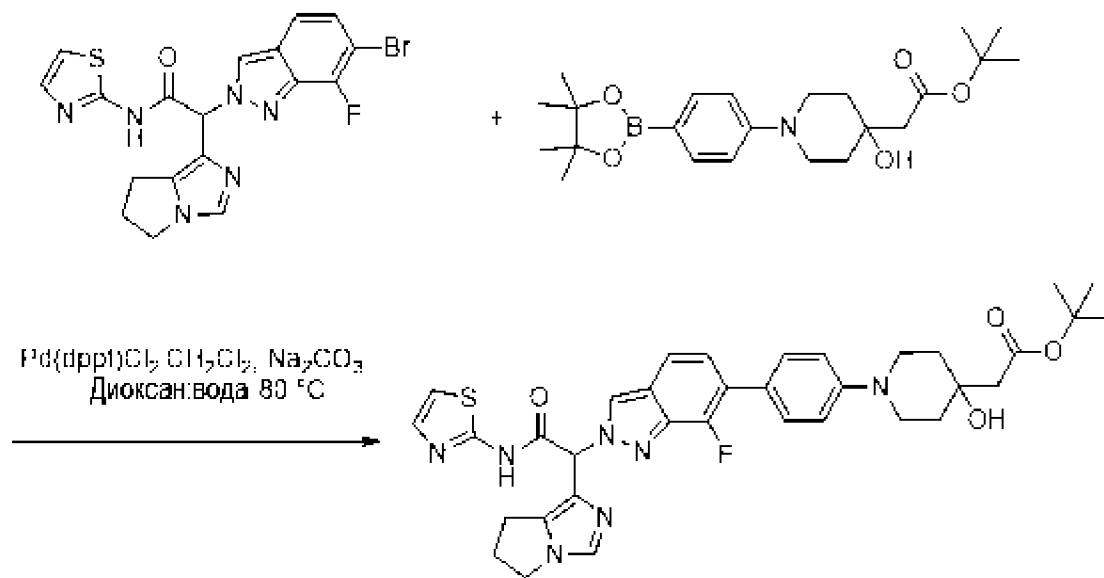
Стадия 2: 2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид.



К перемешиваемому раствору 2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (450 мг, 1,19 ммоль) и тиазол-2-амина (178,27 мг, 1,78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (920,28 мг, 7,12 ммоль, 1,24 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (755,21 мг, 2,37 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (50 мл). Твердое вещество

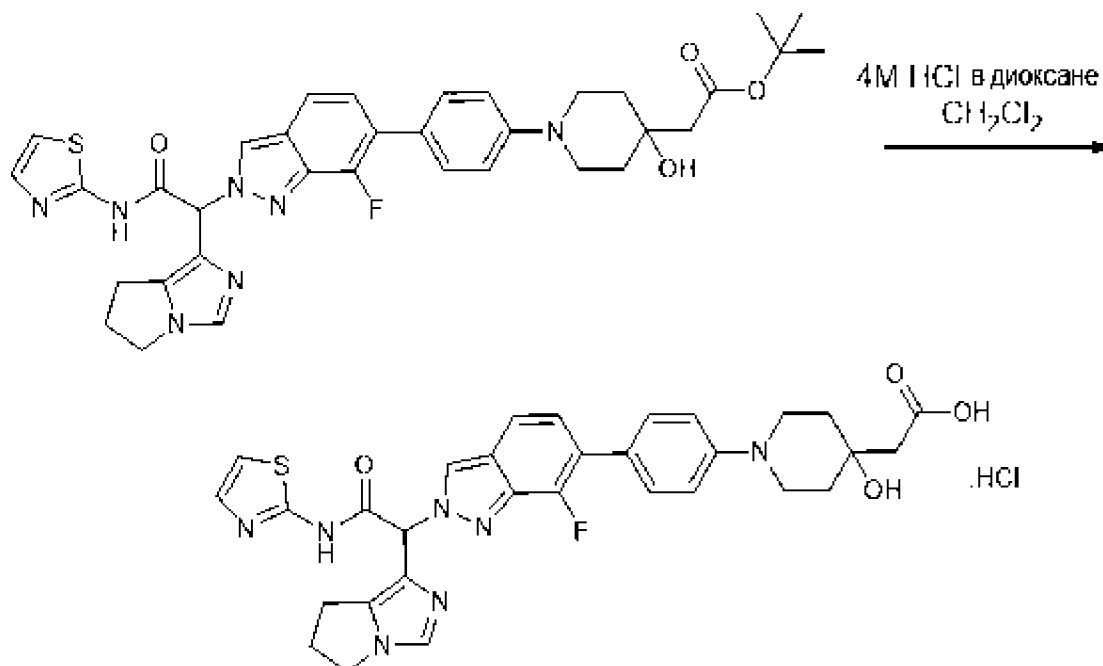
отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили с получением 2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (390 мг, 795,99 мкмоль, 67,07% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 461,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: трет-бутил-2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат.



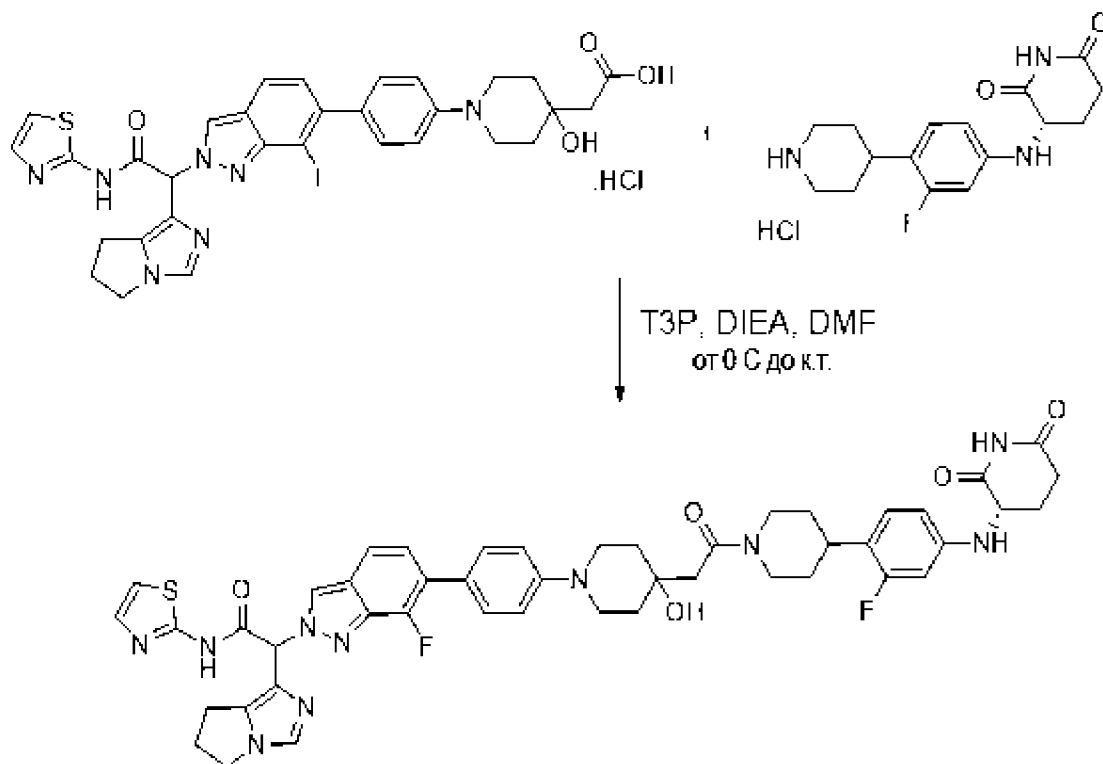
К раствору 2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (290 мг, 628,64 мкмоль) и трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-4-пиперидил]ацетата (262,36 мг, 628,64 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат натрия (199,89 мг, 1,89 ммоль, 79,01 мкл) в воде (3 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали азотом в течение 5 минут и нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат добавляли в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью флэш-колонки с силикагелем (3% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил-2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (120 мг, 163,62 мкмоль, 26,03% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 672,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорид.



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (120 мг, 178,63 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлороводород (4,0М раствор в 1,4-диоксане, 45 мкл, 178,63 мкмоль) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток твердого вещества растирали с диэтиловым эфиром (2 x 25 мл) и сушили в условиях пониженного давления с получением 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорида (120 мг, 162,83 мкмоль, 91,15% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 616,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]фенил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



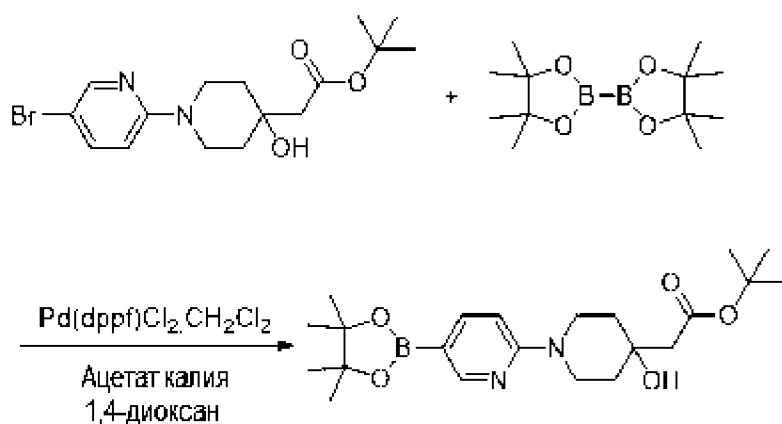
2-[1-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты; гидрохлорид (100 мг, 153,34 мкмоль) и (3S)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона; гидрохлорид (62,90 мг, 184,01 мкмоль) смешивали в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) и смесь охлаждали до 0°C. *N,N*-Диизопропилэтиламин (118,91 мг, 920,05 мкмоль, 160,25 мкл) добавляли в реакционную смесь. Раствор ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (97,58 мг, 306,68 мкмоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **149** (57 мг, 62,78 мкмоль, 40,94% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 902,9 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,82 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,80 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,80 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,00 Гц, 2H), 7,29 (d, *J* = 2,80 Гц, 1H), 7,13 (t, *J* = 6,40 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,80 Гц, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,40 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 4,00 Гц, 1H), 6,04 (d, *J* = 7,20 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,60 (br d, *J* = 12,80 Гц, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,34-3,20 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,70-2,56 (m,

6H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 7H), 1,59□1,56 (m, 1H), 1,46-1,43 (m, 1H).

Пример 150.

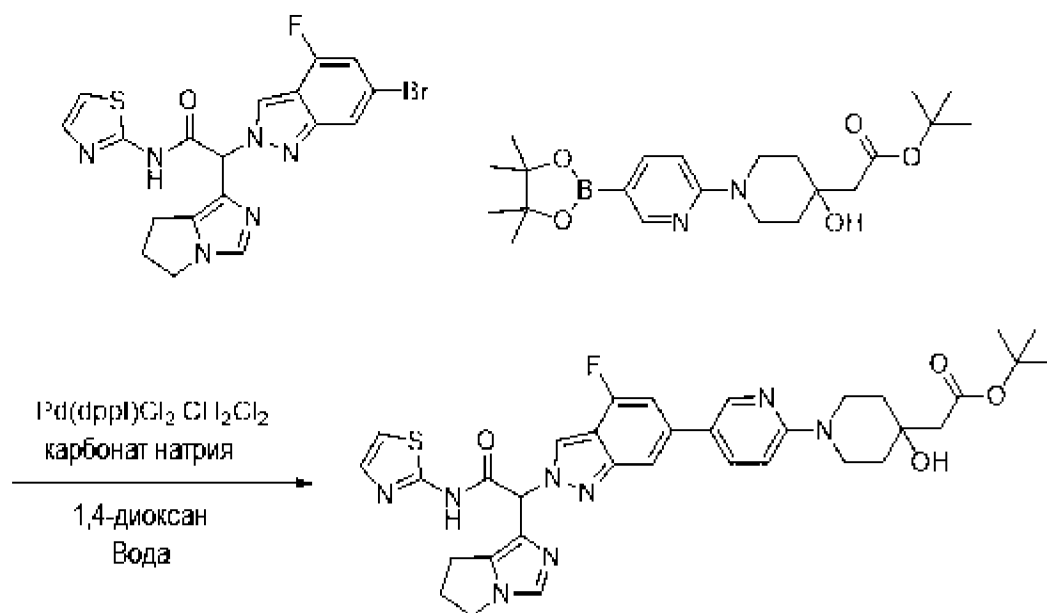
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 150

Стадия 1: трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетат



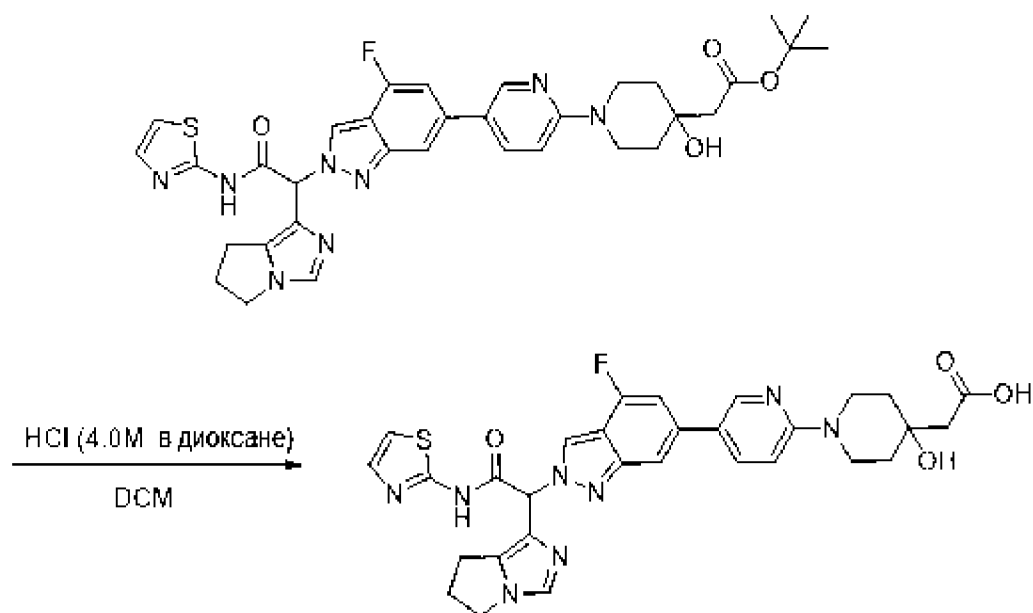
Раствор трет-бутил-2-[1-(5-бром-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,0 г, 2,69 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (957,56 мг, 3,77 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали азотом в течение 15 мин. Ацетат калия (793,03 мг, 8,08 ммоль, 505,11 мкл) и [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (219,96 мг, 269,35 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали с помощью вакуумного фильтра. Фильтрат разбавляли холодной водой (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (0-80% этилацетат и петролейный эфир) с получением трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (350 мг, 786,81 мкмоль, 29,21% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 337,2 (M (Гидролиз боронового сложного эфира)+H)⁺.

Стадия 2: трет-бутил-2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



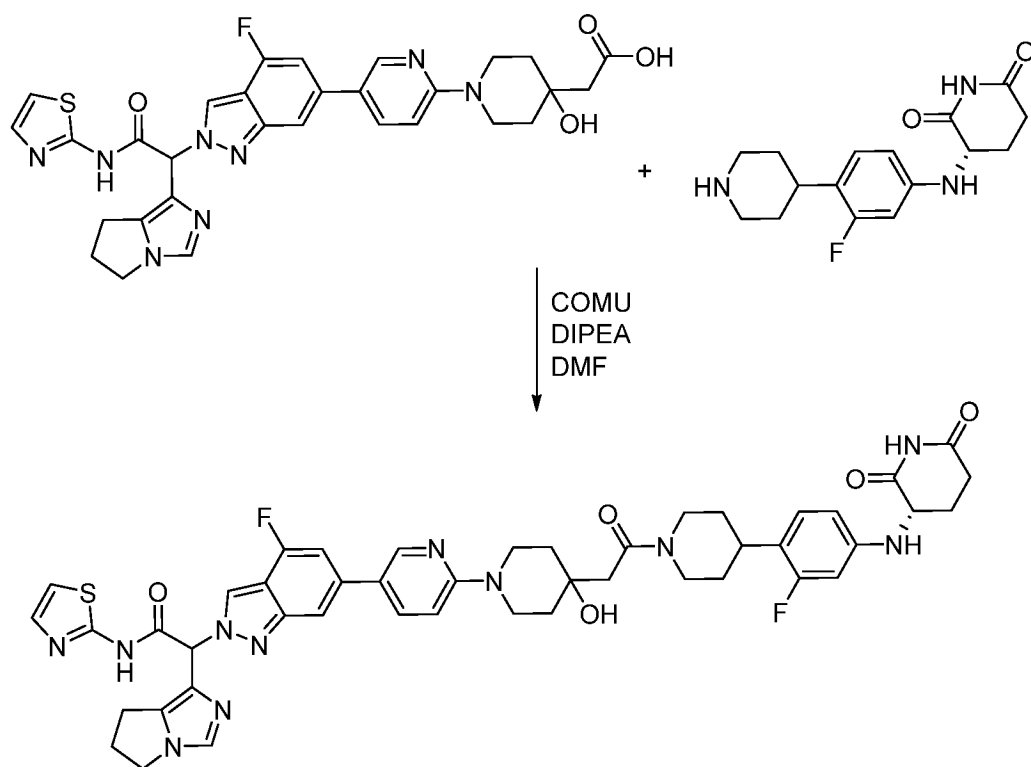
К перемешиваемому раствору 2-(6-бром-4-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (400 мг, 867,10 мкмоль) и трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (399,01 мг, 953,81 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли карбонат натрия (229,76 мг, 2,17 ммоль, 90,81 мкл) в воде (1 мл) и реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 15 минут. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой (20 мл) и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием 230-400 силикагеля, при элюции по градиенту 0 - 10% метанол в дихлорметане с получением трет-бутил-2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (150 мг, 95,87 мкмоль, 11,06% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (m/z: 671,0 [M-H]).

Стадия 3: гидрохлорид 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (145 мг, 215,53 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли хлороводород (4,0М раствор в 1,4-диоксане, 110,01 мг, 3,02 ммоль, 137,52 мкл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. По окончании, реакционную смесь упаривали досуха в условиях пониженного давления. Твердый остаток растирали с диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и выпаривали досуха с получением гидрохлорида 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (95 мг, 80,00 мкмоль, 37,12% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (m/z :617,0[M+H]).

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

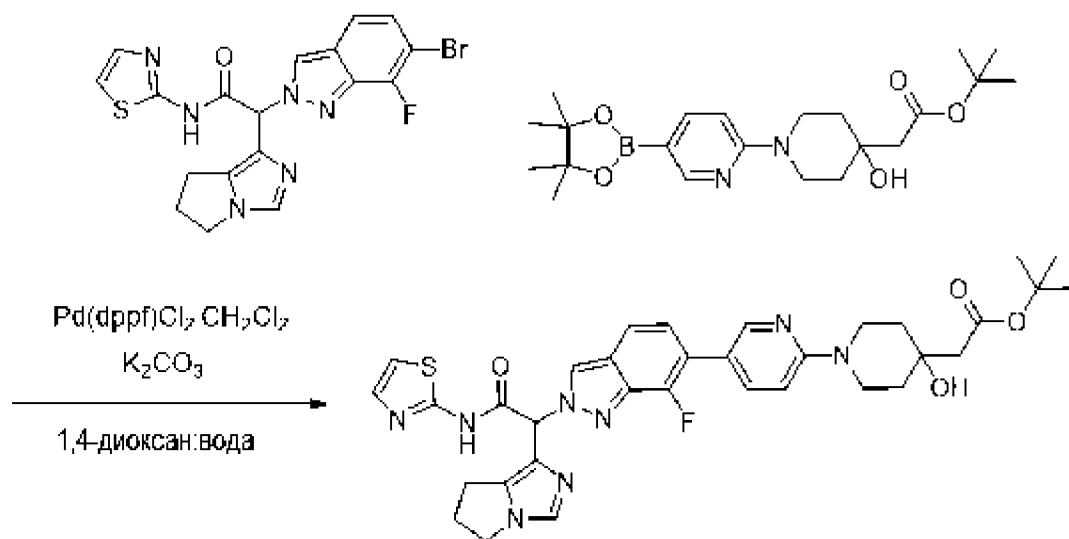


К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-4-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (80 мг, 122,49 мкмоль) и (3S)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (38,06 мг, 111,35 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли *N,N*-Диизопропилэтиламин (71,96 мг, 556,76 мкмоль, 96,98 мкл) при 0°C и гексафторфосфат 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (57,23 мг, 133,62 мкмоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (с 0,1% ацетата аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **150** (8,35 мг, 9,09 мкмоль, 8,17% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 915,8 [M+H]; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,83 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,00 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 9,20, 1,60 Гц, 1H), 7,68 (d, *J* = 12,80 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 3,60 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,20 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 12,00 Гц, 1H), 7,00-6,71 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,60 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 12,80 Гц, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,20-3,89 (m, 5H), 3,18-3,01 (m, 1H), 2,91-2,60 (m, 4H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,72-1,45 (m, 8H), 1,29-1,24 (m, 4H), 0,90-0,87 (m, 2H). (поглощение водой).

Пример 151.

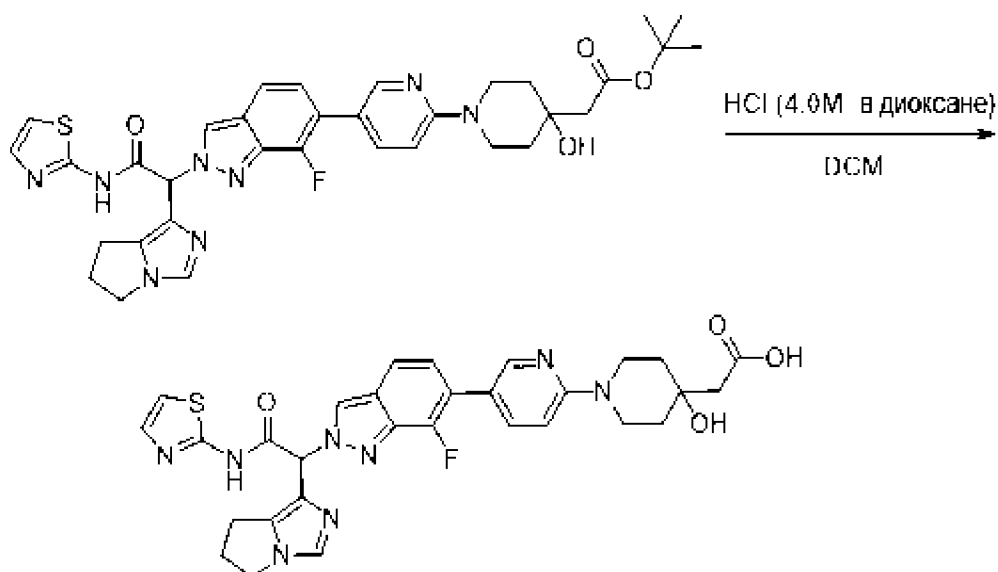
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 151

Стадия 1: трет-бутил-2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



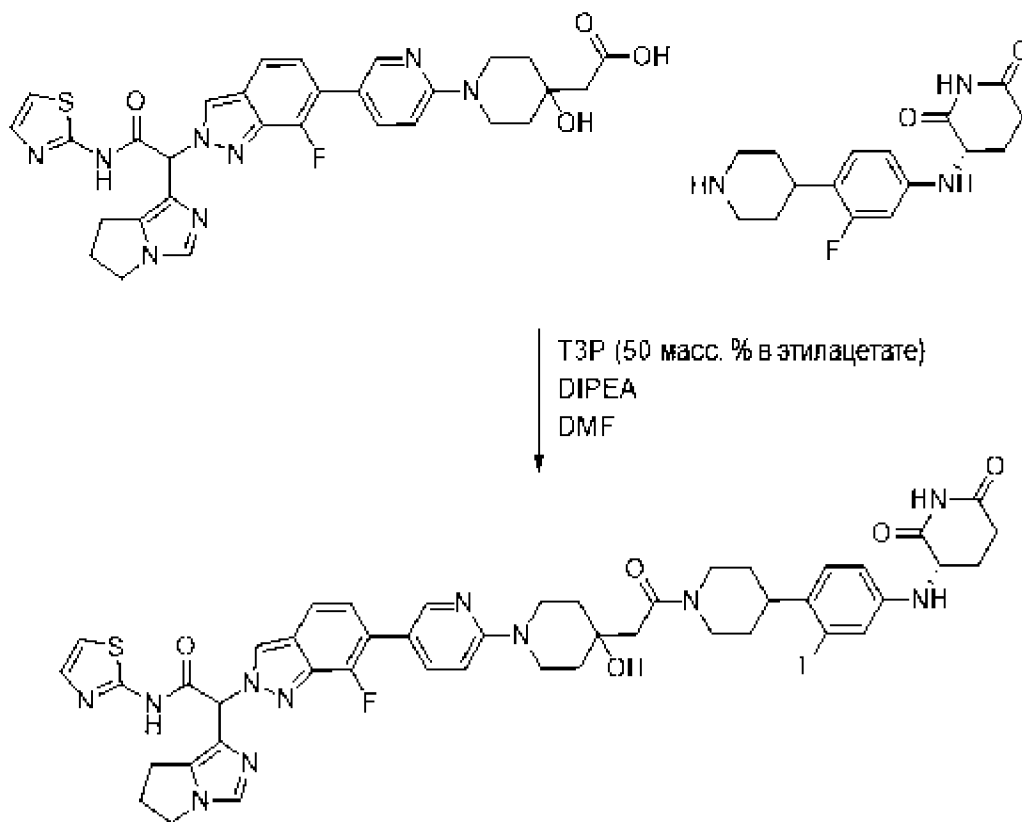
К раствору 2-(6-бром-7-фториндазол-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (700 мг, 1,52 ммоль) и трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (888,70 мг, 2,12 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (6 мл) дегазировали азотом в течение 15 минут. Карбонат калия, безводный, 99% (629,15 мг, 4,55 ммоль, 274,74 мкл) и [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (87,02 мг, 106,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин, затем нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3*100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (3% метанол и дихлорметан) с получением трет-бутил-2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (300 мг, 353,29 мкмоль, 23,28% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z 673,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (250 мг, 371,60 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлороводород (4,0М раствор в диоксане, 10 ммоль, 2,5 мл) капельно при 0 °С. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (2 x 25 мл) и сушили в условиях пониженного давления с получением 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (220 мг, 255,00 мкмоль, 68,62% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z 617,2 ($M+H$)⁺.

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

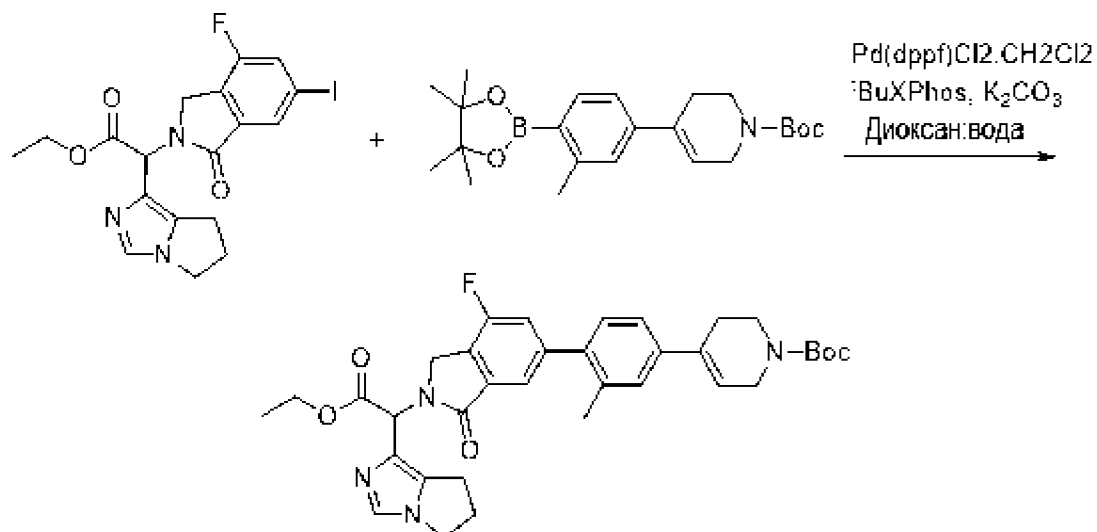


Перемешиваемый раствор гидрохлорида 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фториндазол-6-ил]-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (100 мг, 153,11 мкмоль) и (3S)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионгидрохлорида (62,80 мг, 183,73 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) охлаждали до 0°C. *N,N*-Диизопропилэтиламин (118,73 мг, 918,66 мкмоль, 160,01 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (97,43 мг, 306,22 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (0,1% ацетат аммония) в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **151** (36 мг, 39,67 мкмоль, 25,91% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 903,8 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,83 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 10,40$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 3,20$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 2,80$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J = 7,60$ Гц, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,47-6,44 (m, 2H), 6,04 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,20$ Гц, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 5H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,90-2,55 (m, 11H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 7H), 1,55-1,24 (m, 1H).

Пример 152.

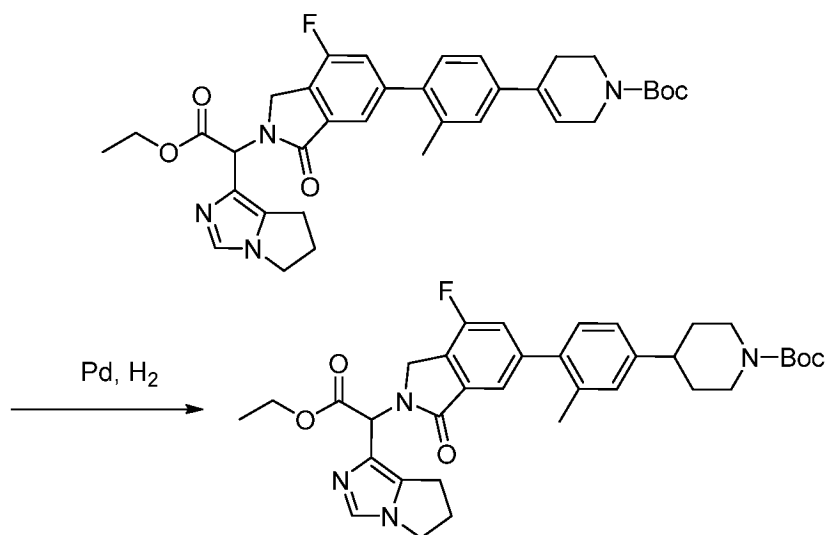
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 152

Стадия 1: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат



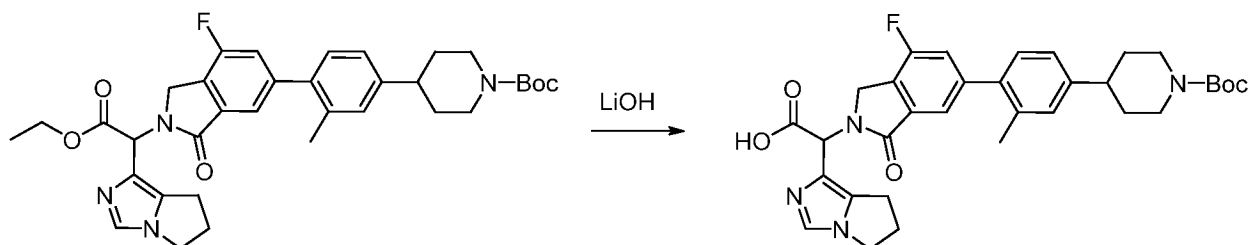
К этил-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетату (500 мг, 1,07 ммоль), растворенному в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл), добавляли трет-бутил-4-[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (CAS# 1187313-16-1, 553,15 мг, 1,39 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. *t*-BuXPhos (45,25 мг, 106,55 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (43,47 мг, 53,28 мкмоль) и карбонат калия (441,79 мг, 3,20 ммоль, 192,92 мкл) добавляли в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат разбавляли этилацетатом (150 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл) раствор и сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата. ЖХМС *m/z*: 615,3(M+H).

Стадия 2 : трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат



Круглодонную колбу загружали трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилатом (448 мг, 728,81 мкмоль) и метанолом (10 мл). Палладий (10% на углеводе, 77,56 мг, 728,81 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь продували газообразным водородом в течение 5 мин и реакцию перемешивали при температуре окружающей среды при продувании газообразным водородом с помощью баллона при давлении (3 бар) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 20% метанолом в дихлорметане. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (370 мг, 277,8 мкмоль, 26,0% выход за 2 стадии). ЖХМС m/z : 617,3 ($M+H$)⁺

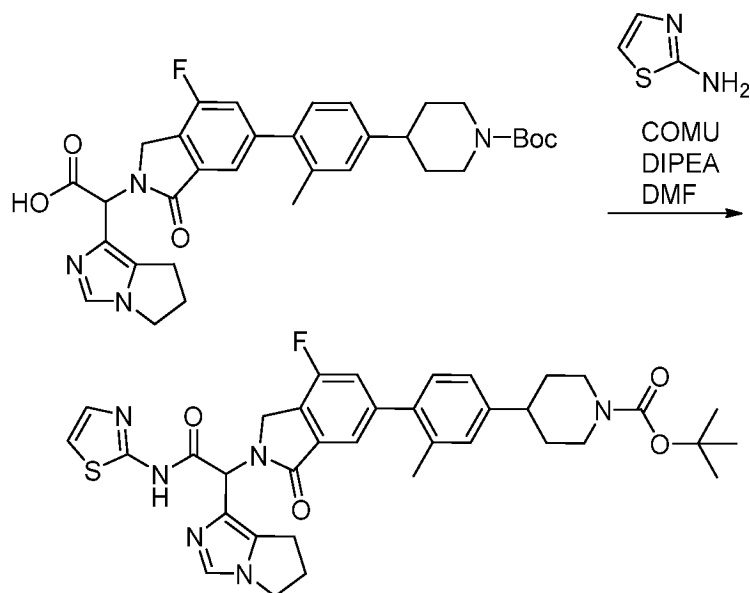
Стадия 3: 2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусная кислота



трет-Бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-этокси-2-оксоэтил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат (370 мг, 599,95 мкмоль) в этаноле (1 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) и воде (1 мл) в

реакционной смеси перемешивали в течение 10 мин. Гидроксид лития (28,74 мг, 1,20 ммоль) добавляли в реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток разбавляли водой (5 мл). Водный слой подкисляли гидросульфатом калия и твердое вещество отфильтровывали с получением 2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (282 мг, 353,3 мкмоль, 33,2% выход) ЖХМС (ИЭР+): 589,3 (M+H)⁺

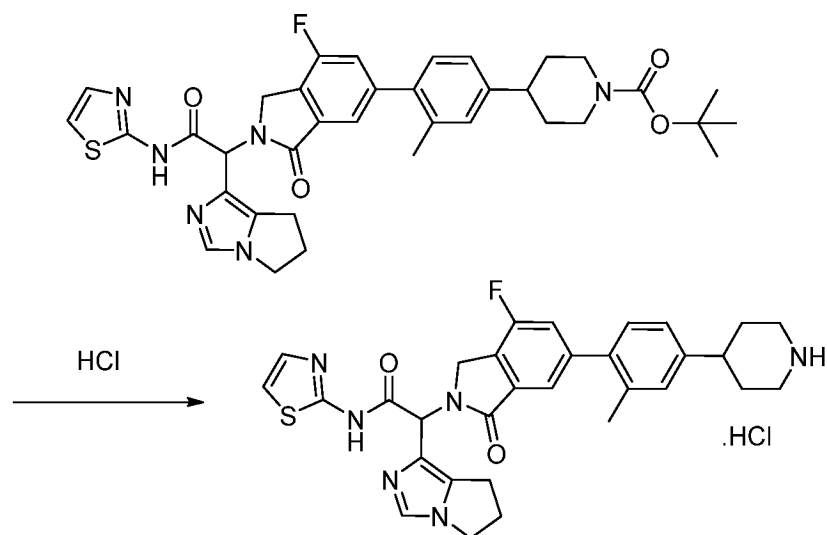
Стадия 4: трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-[6-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)уксусной кислоты (280 мг, 475,65 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *N,N*-Диизопропилэтиламин (184,42 мг, 1,43 ммоль, 248,55 мкл) и [[(Z)-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]оксиморфолинометилен]диметиламмония; гексафторфосфат (305,56 мг, 713,48 мкмоль), добавляли тиазол-2-амин (95,27 мг, 951,30 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. К реакционной массе добавляли холодный лед, и твердое вещество выпадало в осадок, и твердое вещество отфильтровывали и твердое вещество сушили с помощью вакуумного фильтра. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата

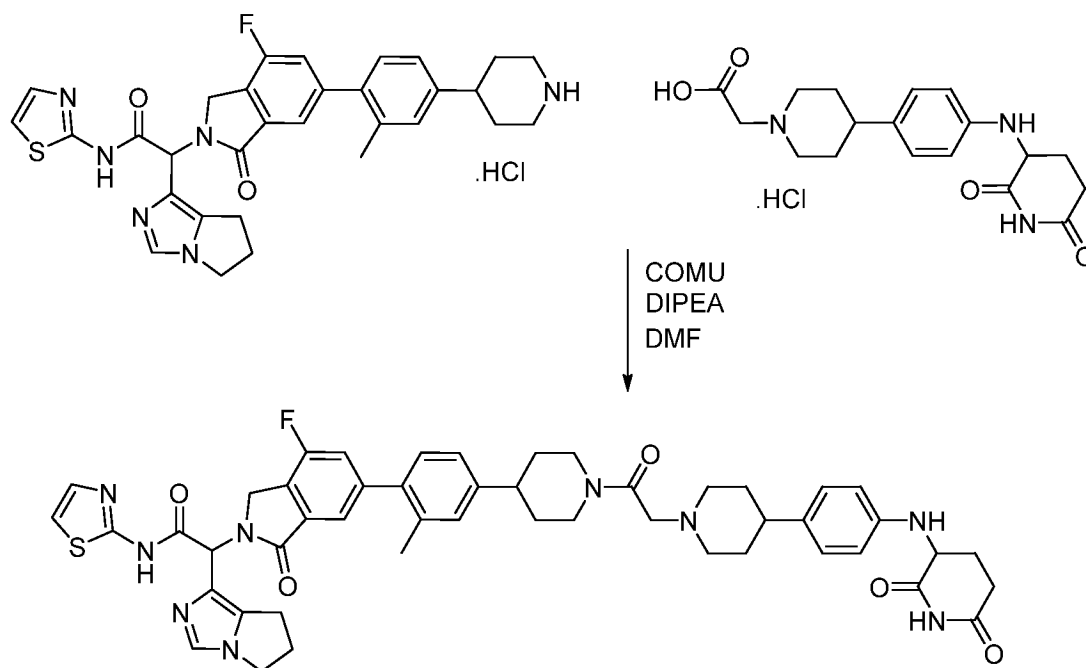
(245 мг, 207,1 ммоль, 43,5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) 671,3 (M+H)⁺

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-[2-метил-4-(4-пиперидил)фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорид



К раствору трет-бутил-4-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]-3-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 357,78 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлороводород (4,0М в 1,4-диоксане, 0,5 мл, 2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и сушили в вакууме с получением **2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-[2-метил-4-(4-пиперидил)фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида** (138 мг, 129 мкмоль, 36% выход). ЖХМС m/z: 571,3 (M+H)⁺

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

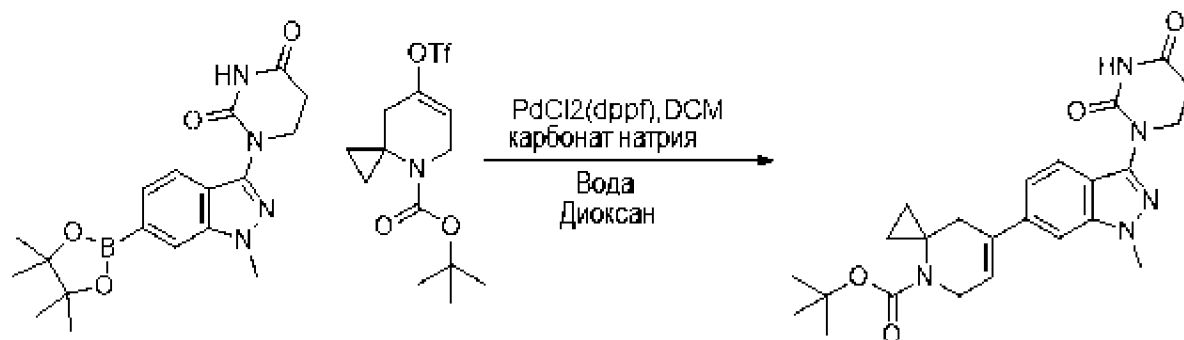


К раствору 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[4-фтор-6-[2-метил-4-(4-пиперидил)фенил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (110 мг, 181,18 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (70,25 мг, 543,53 мкмоль, 94,67 мкл) и гексафторфосфат [[[Z)-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]оксиморфолинометилен]диметиламмония (116,39 мг, 271,77 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Гидрохлорид 2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (69,18 мг, 181,18 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Воду (10 мл) добавляли в реакционную смесь. Твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество растворяли в дихлорметане. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 колонки (50 г) для очистки (5% - 75% ацетонитрил в воде (с 0,1% ацетата аммония)). Воду (10 мл) и ацетонитрил (5 мл) добавляли и смесь тщательно облучали ультразвуком, встряхивали и облучали ультразвуком вновь. Суспензию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **152** (24,6 мг, 26,16 мкмоль, 14,44% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z : 898,3 (M+H). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,86-12,97 (m, 1H), 10,79 (d, J = Гц, 1H), 7,56 (dd, J = , Гц, 2H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 6,94-7,03 (m, 3H), 6,60 (dd, J = -8,40, Гц, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,66 (dd, J = -7,60, Гц, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 4,52-4,55 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 3H), 3,92-4,01 (m, 3H), 3,09-3,37 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,71-2,83 (m, 3H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 3H), 2,08-2,11 (m, 3H), 1,83-1,89 (m, 3H), 1,69-1,76 (m, 6H), 1,59-1,61 (m, 4H).

Пример 153.

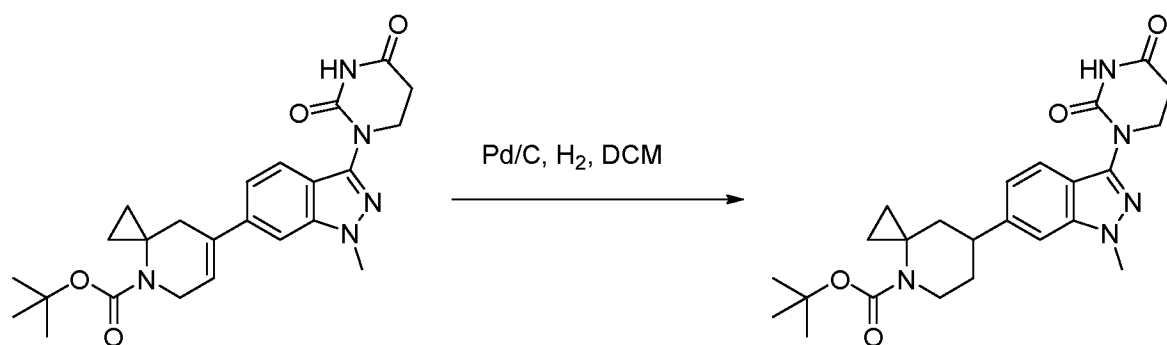
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид, Соединение 153

Стадия 1: трет-бутил-7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилат



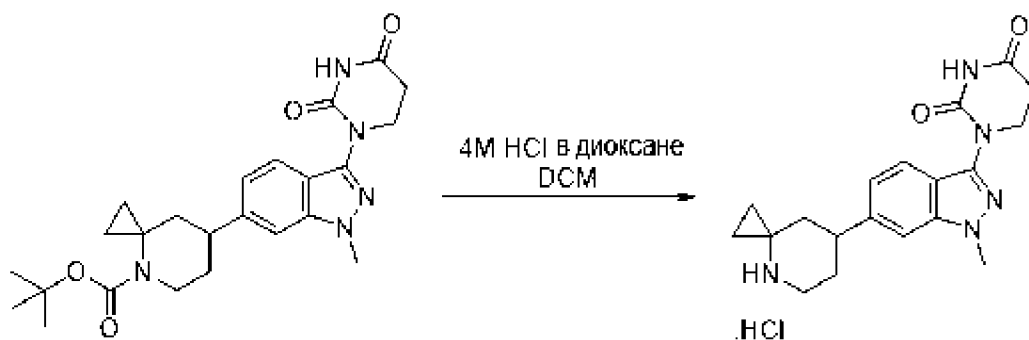
К перемешиваемому раствору 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (450 мг, 1,22 ммоль) и трет-бутил-7-(трифторметилсульфонилокси)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилата (521,24 мг, 1,46 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (1,7 мл) добавляли карбонат натрия (322,08 мг, 3,04 ммоль, 127,30 мкл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. PdCl₂(dppf)-дихлорметан (99,21 мг, 121,55 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и дополнительно дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтровальный осадок промывали 10% метанолом в дихлорметане (2 x 40 мл). Объединяли органический слой и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюировали 5% метанолом в дихлорметане. Фракции собирали и выпаривали с получением трет-бутил-7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилата (560 мг, 1,08 ммоль, 88,71% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z: 452,2 [M+H]⁺

Стадия 2: трет-бутил-7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат



В колбуclave емкостью 25 мл трет-бутил-7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилат (550 мг, 1,22 ммоль), растворенный в метаноле (15 мл). Палладий (10% на углеводе (влажность), 648,16 мг, 6,09 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (5 кг давление) в течение 18 ч. Дихлорметан (10 мл) добавляли и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали 10% метанолом:дихлорметаном (2 x 100 мл). Фильтрат выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем, при элюции 6% метанолом:дихлорметаном. Собранные фракции выпаривали с помощью ротационного вакуумного испарителя с получением трет-бутил-7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (460 мг, 853,30 мкмоль, 70,05% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 398,1, $[M-56+H]^+$

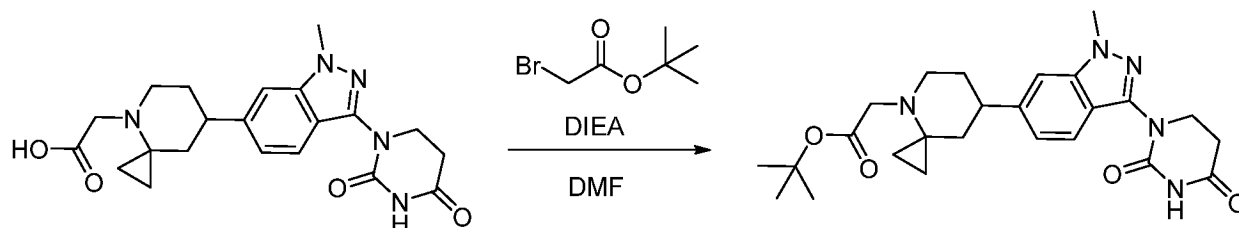
Стадия 3: 1-[6-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид



К перемешиваемому раствору трет-бутил-7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (460 мг, 1,01 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) при 0°C добавляли хлороводород (4 М раствор в 1,4-диоксане, 1,27 мл, 5,07 ммоль) капельно. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали в условиях пониженного давления. Полученное неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром (2 x 20 мл) с получением 1-[6-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1-метилиндазол-3-

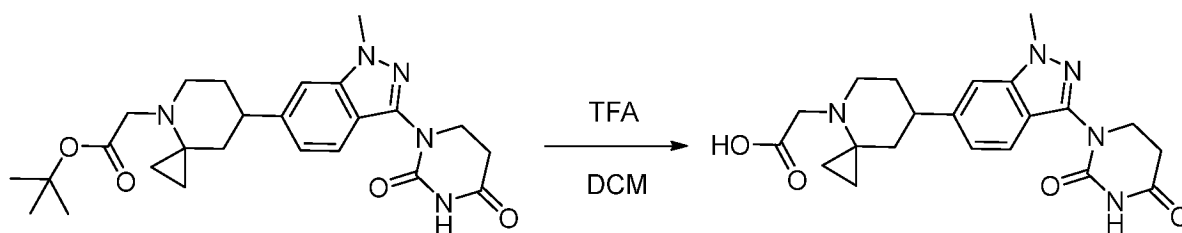
ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (430 мг, 915,41 мкмоль, 90,25% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 354,1 $[M+H]^+$

Стадия 4: трет-бутил-2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетат



К перемешиваемому раствору 1-[6-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорида (430 мг, 1,10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (558,02 мг, 5,51 ммоль, 768,62 мкл) с последующим добавлением трет-бутил-2-бромацетата (236,64 мг, 1,21 ммоль, 177,92 мкл). После добавления реакцию оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 8 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (10 мл). Твердый осадок отфильтровывали, собирали и сушили с помощью ротационного вакуумного испарителя с получением трет-бутил-2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетата (250 мг, 479,08 мкмоль, 43,44% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 468,3 $[M+H]^+$

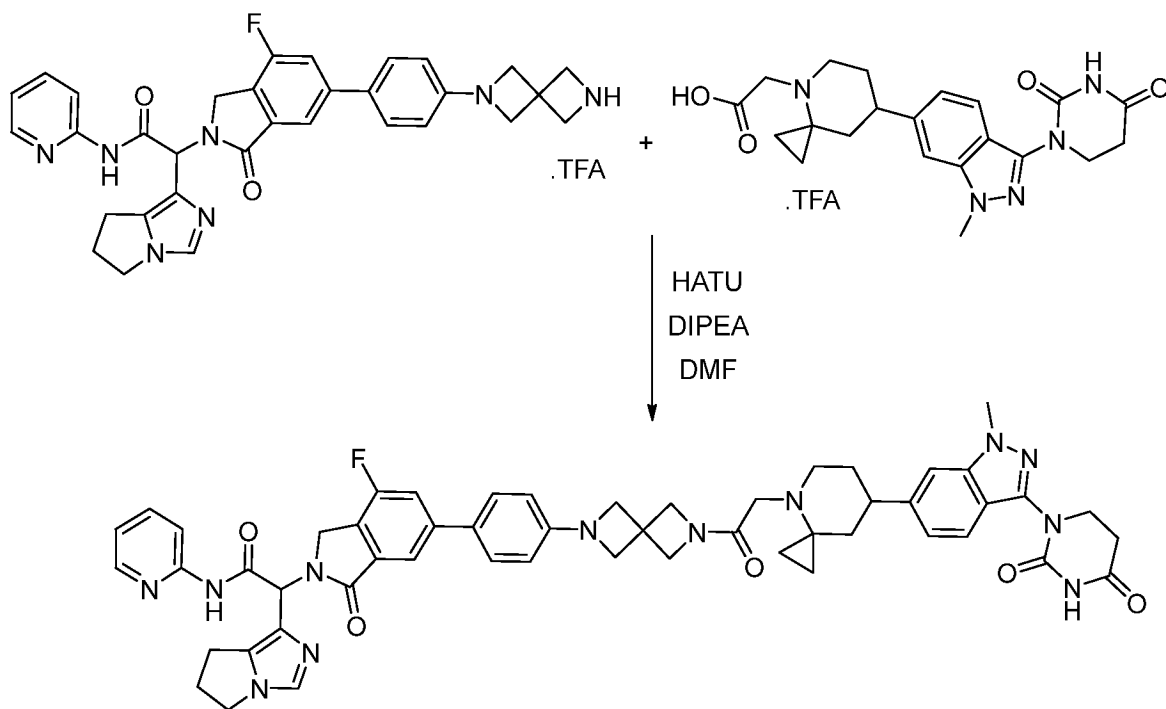
Стадия 5: трифторацетат 2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетата (250 мг, 534,69 мкмоль) в дихлорметане (2,5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (304,84 мг, 2,67 ммоль, 205,97 мкл) капельно. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Смесь выпаривали досуха в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (2 x 15 мл). Соединение сушили с помощью ротационного вакуумного испарителя с получением трифторацетата 2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-

азаспиро[2.5]октан-4-ил]уксусной кислоты (270 мг, 469,12 мкмоль, 87,74% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z : 412,2, $[M+H]^+$

Стадия 6: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид

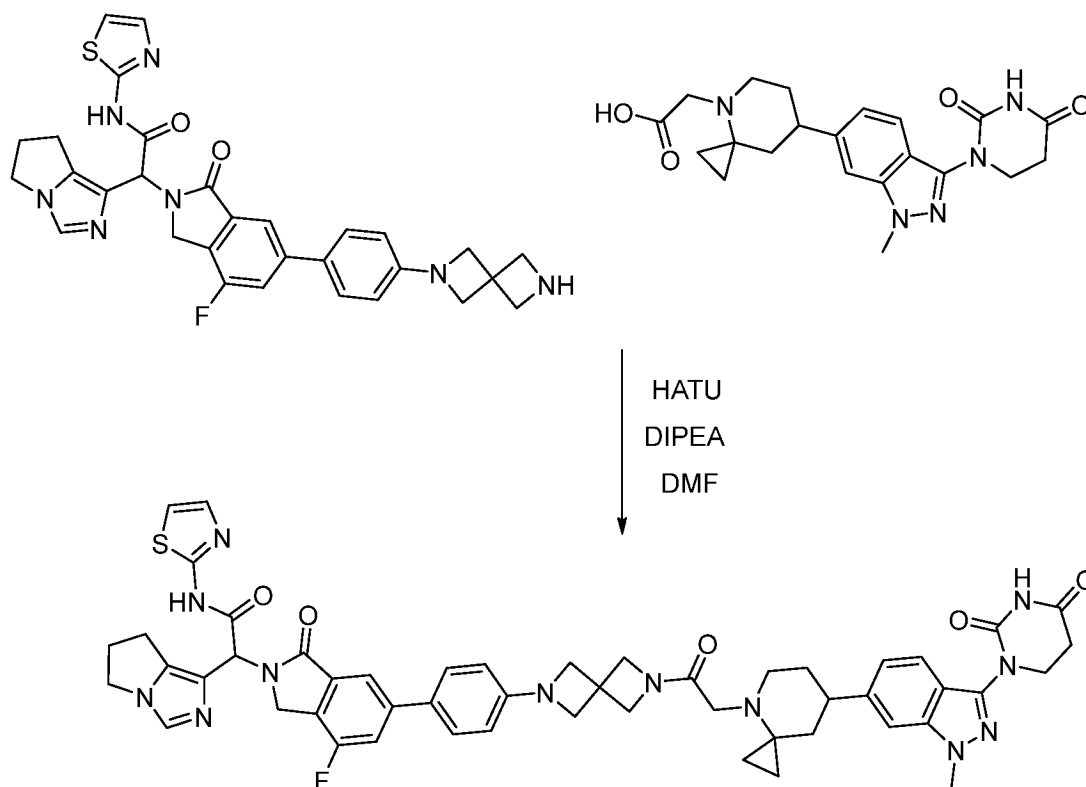


К перемешиваемому раствору 2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (127,95 мг, 243,49 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (200,26 мг, 1,55 ммоль, 269,89 мкл) с последующим добавлением HATU (126,25 мг, 332,03 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(2-пиридил)ацетамида, трифторацетат (150 мг, 221,35 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Соединение очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (C18 колонка, ацетонитрил в воде (10 mM ацетат аммония)). Чистые фракции лиофилизировали, что позволяло получить **Соединение 153** (58 мг, 60,29 мкмоль, 27,24% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z : 957,3, $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,91 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 0,80$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,81 (t, $J = 7,20$ Гц, 1H), 7,78-7,64 (m, 5H), 7,56 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 7,60$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,80

(d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,39 (q, $J = 9,60$ Гц, 2H), 4,21 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,03-3,95 (m, 11H), 3,91 (t, $J = 6,40$ Гц, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,79-2,74 (m, 3H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,33 (t, $J = 1,60$ Гц, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 11,60$ Гц, 1H), 0,72-0,43 (m, 4H). Некоторые протонные сигналы не регистрировались из-за поглощения водой.

Пример 154.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 154



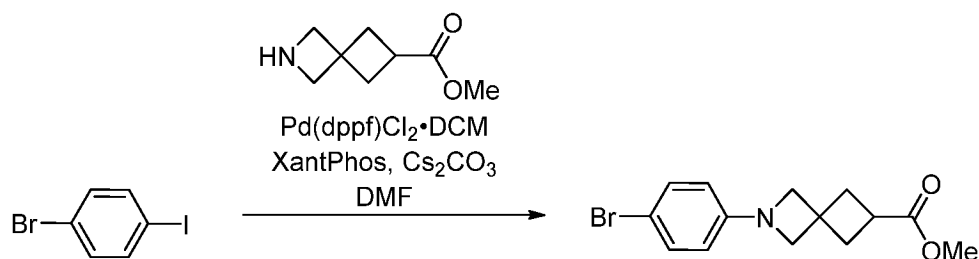
К перемешиваемому раствору 2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]уксусной кислоты, трифторацетата (115,29 мг, 219,40 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при 0°C добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (198,49 мг, 1,54 ммоль, 267,51 мкл) с последующим добавлением HATU (125,14 мг, 329,10 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (150 мг, 219,40 мкмоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали (C18 колонка, Ацетонитрил в воде (10 mM ацетат аммония)). Чистые фракции лиофилизировали с получением Соединения **154** (80 мг, 82,12 мкмоль, 37,43% выход) в виде белого твердого

вещества. ЖХМС m/z : 963,3, $[M+H]^+$, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,53 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 10,80$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,80$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J = 8,40$ Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,38 (q, $J = 9,60$ Гц, 2H), 4,22 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,07-3,98 (m, 12H), 3,91 (t, $J = 6,80$ Гц, 2H), 3,53 (d, $J = 14,80$ Гц, 1H), 2,96-2,89 (m, 3H), 2,75 (t, $J = 6,40$ Гц, 3H), 2,25 (t, $J = 1$ Гц, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,48-1,42 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 12,00$ Гц, 1H), 0,70 (d, $J = 5,60$ Гц, 1H), 0,50 (d, $J = 4,40$ Гц, 3H) (Некоторые сигналы не регистрировались из-за поглощения растворителем).

Пример 155.

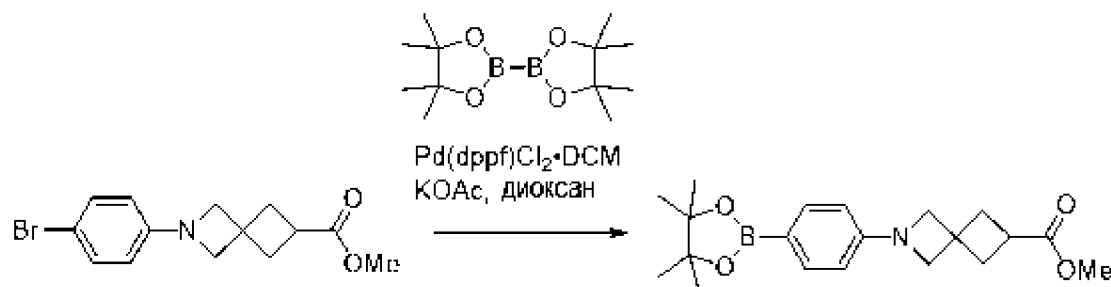
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 155

Стадия 1: Метил-2-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат



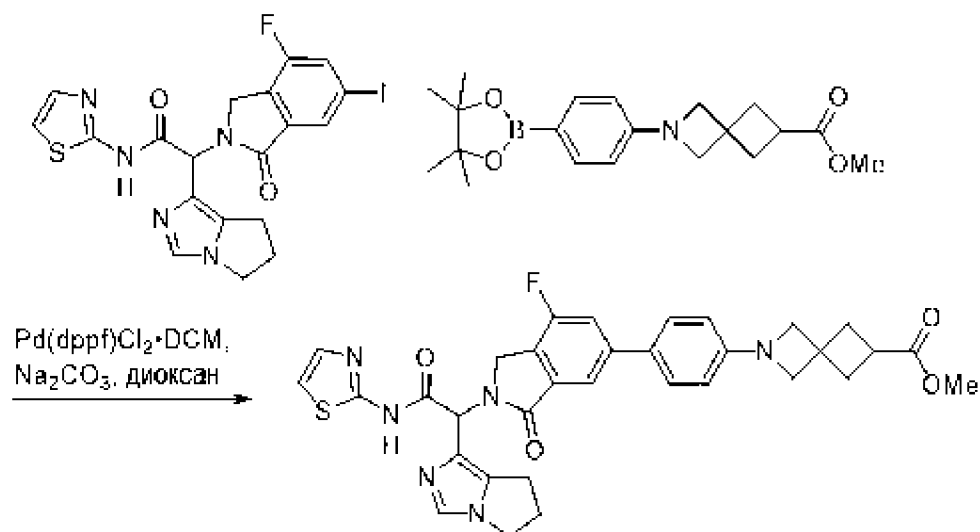
К перемешиваемому раствору метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1,12 г, 4,16 ммоль) и 1-бром-4-йодбензола (1,41 г, 4,99 ммоль) в N,N -диметилформамиде (15 мл) добавляли карбонат цезия (4,07 г, 12,48 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Xantphos (481,42 мг, 832,04 мкмоль) и $Pd(dppf)Cl_2$.дихлорметан (339,47 мг, 416,02 мкмоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при $90^\circ C$ в течение 16 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом. Смесь фильтровали через слой целита и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Этилацетатный слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием 50 г колонки, 230-400 силикагель с использованием смеси элюентов этилацетат:петролейный эфир с получением метил-2-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (510 мг, 1,40 ммоль, 33,59% выход). ЖХМС (ИЭР+): 310,1 / 312,1 ($M+H$, в соответствии с естественным соотношением изотопов Br).

Стадия 2: Метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат



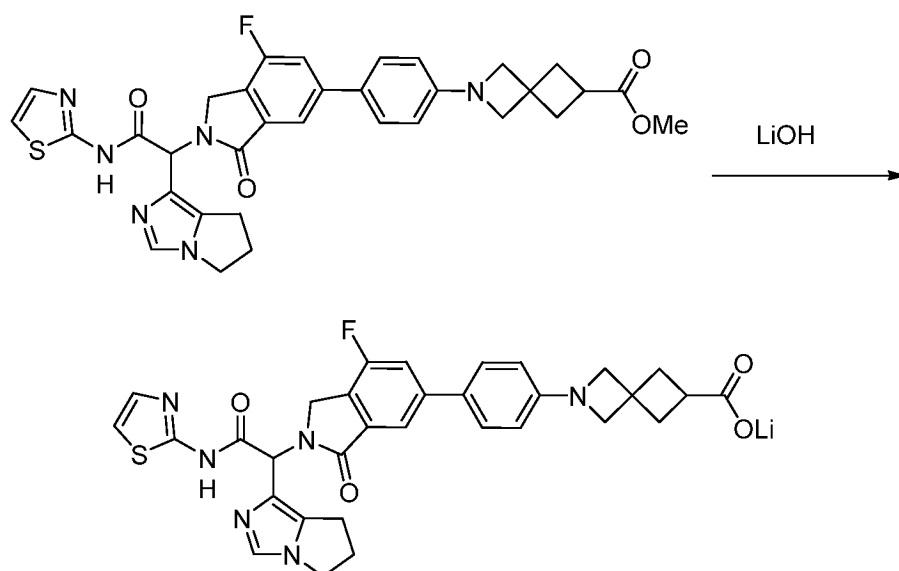
К раствору метил-2-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (420 мг, 1,35 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (515,76 мг, 2,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли ацетат калия (398,65 мг, 4,06 ммоль, 253,92 мкл) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (220,98 мг, 270,81 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом. Смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием 25 г колонки, 230-400 силикагель, элюируя 13% этилацетатом в петролейном эфире, с получением продукта метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (310 мг, 685,51 мкмоль, 50,63% выход). ЖХМС m/z 358,0 (M+H⁺).

Стадия 3: Метил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилат



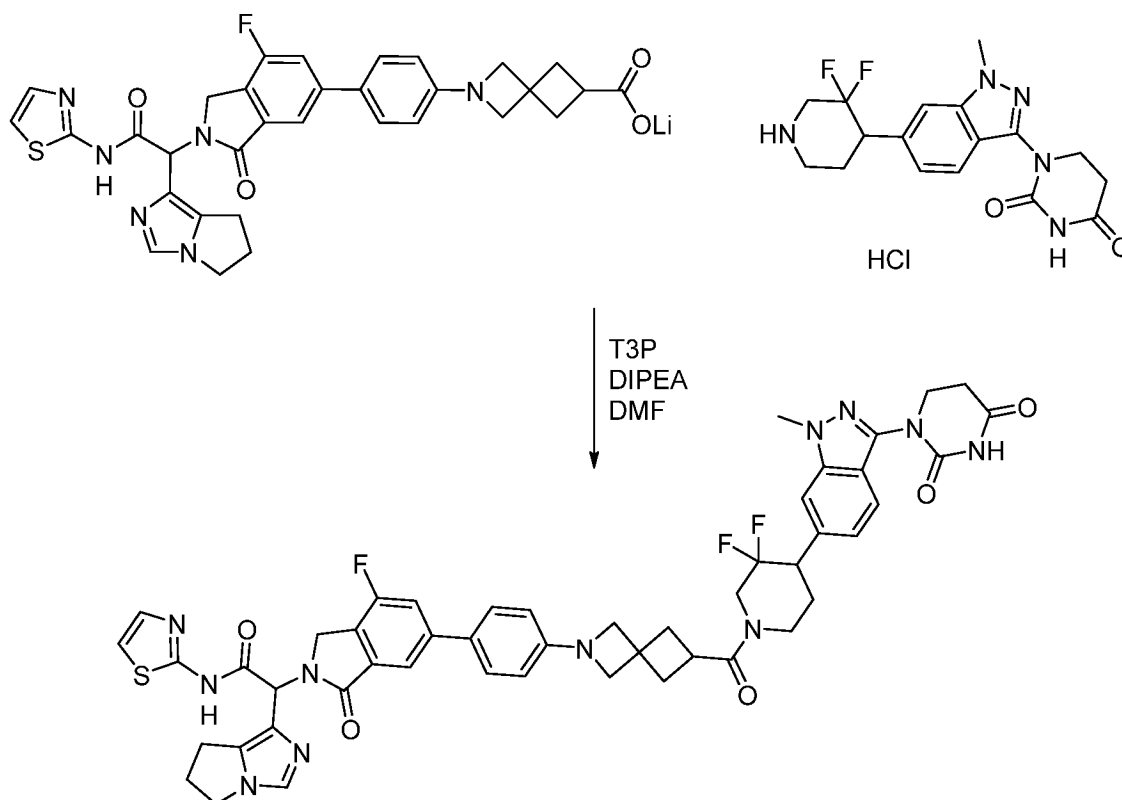
К раствору метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (310 мг, 867,74 мкмоль) и 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (302,74 мг, 578,49 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли карбонат натрия (61,31 мг, 578,49 мкмоль, 24,23 мкл) в воде (1 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (47,20 мг, 57,85 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли метанолом, фильтровали через слой целита и промывали метанолом, концентрировали и неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 25 г колонки, 230-400 силикагель, элюировали 10% метанолом:дихлорметаном, с получением продукта метил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (162 мг, 137,0 мкмоль, 23,68% выход). ЖХМС m/z 627,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 4: [2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил]оксилитий



К перемешиваемому раствору метил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (150 мг, 239,35 мкмоль) в метаноле (1 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (10,04 мг, 239,35 мкмоль, 6,65 мкл), растворенный в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали в глубоком вакууме с получением [2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил]оксилития (145 мг, 117,20 мкмоль). ЖХМС m/z : 613,2 (M+H)⁺.

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

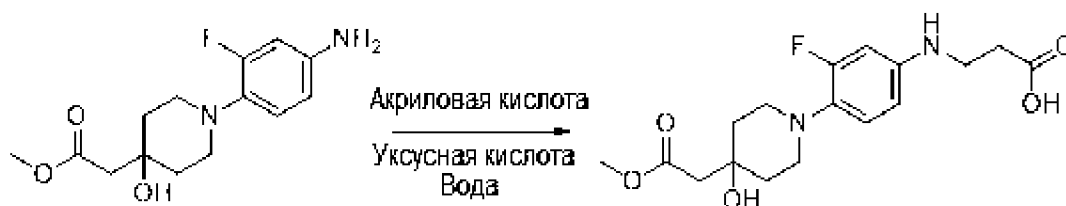


К раствору [2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил]оксилития (145 мг, 234,40 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (126,23 мг, 976,66 мкмоль, 170,12 мкл) с последующим добавлением ангидрида пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате) (124,30 мг, 390,66 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. 1-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионгидрохлорид (78,10 мг, 195,33 мкмоль) добавляли и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-50% ацетонитрил в воде (0,1% ацетат аммония) в течение 30 мин, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **155** (13 мг, 13,30 мкмоль, 6,81% выход за 2 стадии) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 958,2 (M+H)⁺, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,56 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,40 Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 4H), 7,55 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,51 (t, J = 7,20 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,57 (d, J = 32,00 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 17,60 Гц, 2H), 4,02-3,91 (m, 10H), 3,79 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,21-3,06 (m, 2H), 3,41 (t, J = 8,80 Гц, 3H), 2,45-2,38 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H).

Пример 156.

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 156

Стадия 1: 3-[3-фтор-4-[4-гидрокси-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-1-пиперидил]анилино]пропановая кислота



К раствору метил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,5 г, 12,40 ммоль) в воде (24 мл), уксусной кислоты (6 мл) добавляли акриловую кислоту (1,07 г, 14,88 ммоль, 1,02 мл) и нагревали при 100 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество растворяли в этилацетате (60 мл). Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной 3-[3-фтор-4-[4-гидрокси-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-1-пиперидил]анилино]пропановой кислоты (4,0 г, 6,66 ммоль, 53,72% выход). ЖХМС: 355,1 [M+H]⁺.

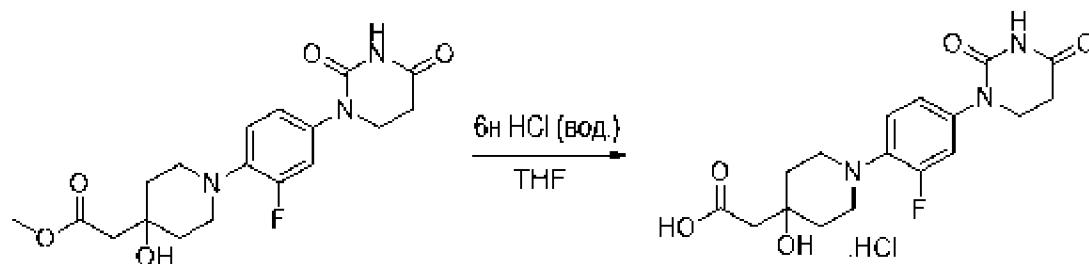
Стадия 2: Метил-2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору 3-[3-фтор-4-[4-гидрокси-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-1-пиперидил]анилино]пропановой кислоты (4,0 г, 11,29 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) добавляли мочевину (1,36 г, 22,58 ммоль, 1,01 мл) и нагревали при 110 °С в герметично закупоренной пробирке в течение 14 ч. Соляную кислоту (2М водный раствор, 10 мл, 20 ммоль) добавляли в реакционную смесь и нагревали при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества, которое разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (30 мл), водой (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях

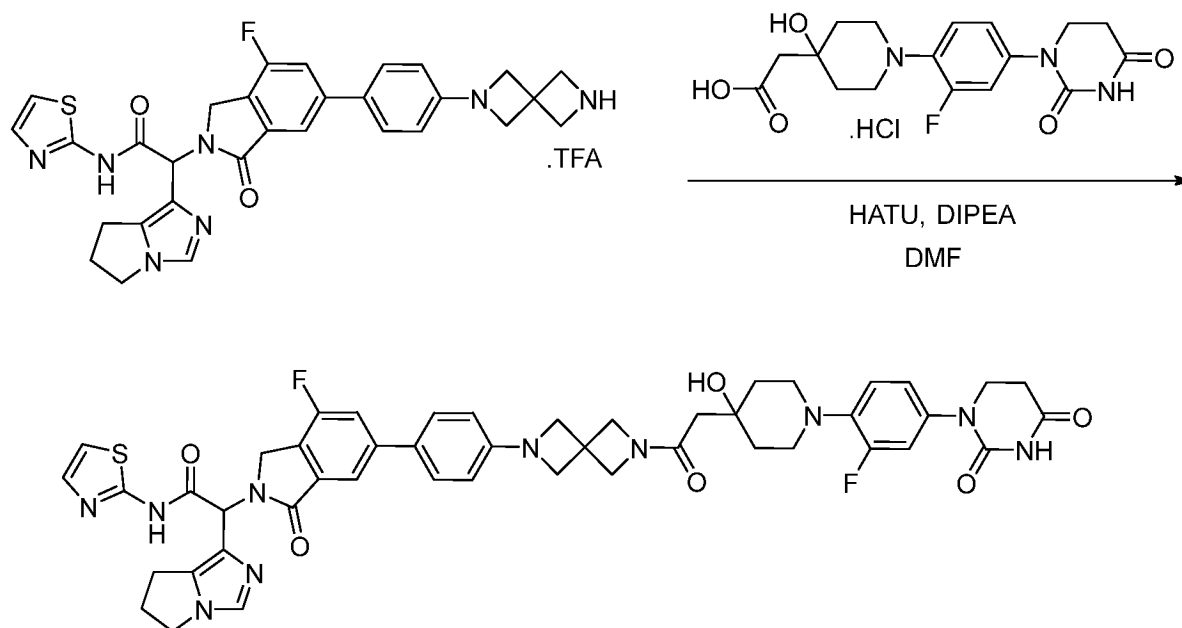
пониженного давления с получением неочищенного вещества, которое очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 60 % этилацетатом в петролейном эфире с получением метил-2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,6 г, 3,65 ммоль, 32,36% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Стадия 3: гидрохлорид 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К раствору метил-2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (300 мг, 790,76 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли соляную кислоту (6М водный, 7,50 мл, 45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (280 мг, 648,06 мкмоль, 81,95% выход) в виде коричневой смолы. ЖХМС m/z 366,2 $[M+H]^+$

Стадия 4: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

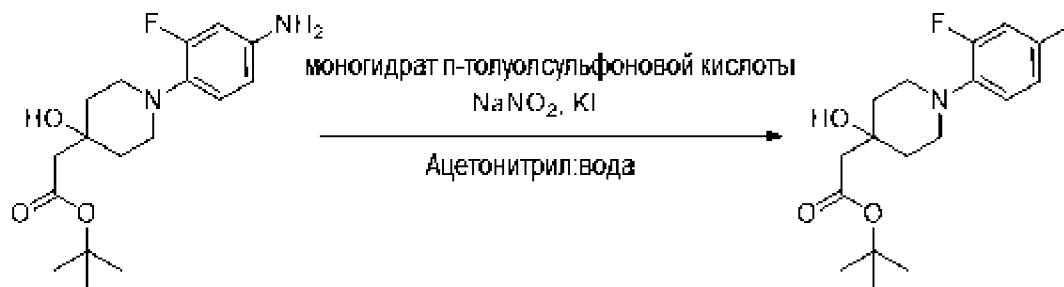


К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (80 мг, 117,01 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (61,12 мг, 152,12 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) охлаждали до 0°C. *N,N*-Диизопропилэтиламин (90,74 мг, 702,09 мкмоль, 122,29 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением HATU (62,29 мг, 163,82 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (+0,1% ацетат аммония) и в течение 30 мин, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **156** (55 мг, 58,79 мкмоль, 50,24% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 917,3 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,51 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,55 (d, J = 8,40 Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,82-4,81 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,03-3,96 (m, 6H), 3,74 (t, J = 6,80 Гц, 2H), 3,09-2,97 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H).

Пример 157.

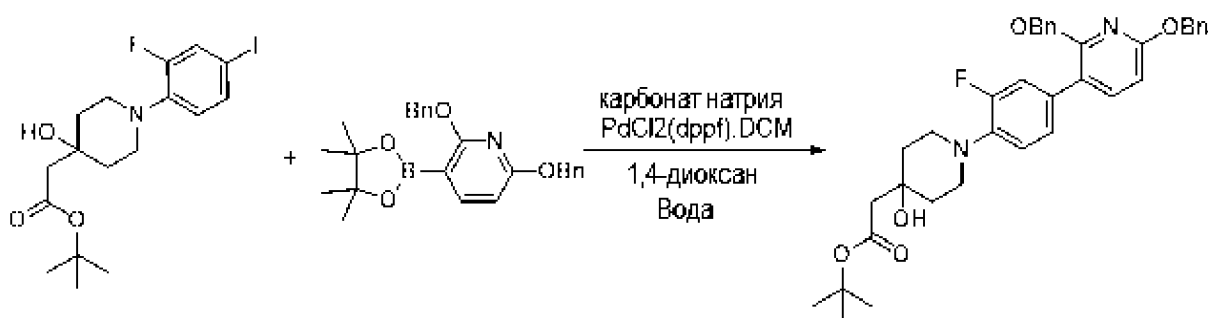
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 157

Стадия 1: трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-йодфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,2 г, 9,86 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли. Охлаждали реакционную смесь при 0°C. Моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,88 г, 9,86 ммоль) добавляли в реакционную смесь одной порцией. Раствор нитрита натрия (680,66 мг, 9,86 ммоль) в воде (10 мл) добавляли капельно в течение 2 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при той же температуре в течение 30 мин. Раствор йодид калия, 99% (1,64 г, 9,86 ммоль) в воде (10 мл) добавляли капельно к реакционной смеси в течение 3 мин. После добавления перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 1,5 ч. Раствор карбоната калия (10% в воде) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 меш), элюировали 10% этилацетатом:петролейным эфиром. Чистые фракции выпаривали с получением трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-йодфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,1 г, 4,34 ммоль, 44,02% выход). ЖХМС m/z 436,0 (M+H⁺)

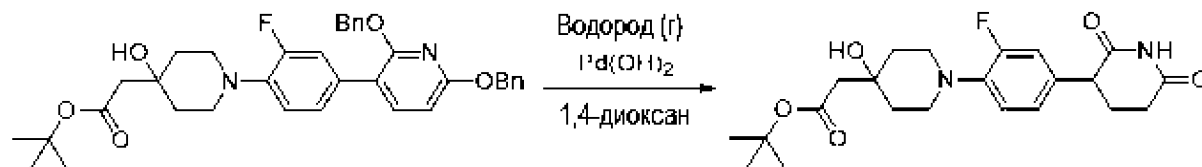
Стадия 2: трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-йодфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (500 мг, 1,15 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (575,23 мг, 1,38 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли карбонат натрия

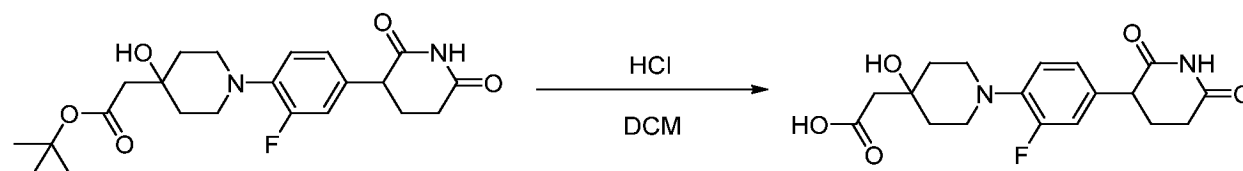
(304,38 мг, 2,87 ммоль, 120,31 мкл) и растворитель продували азотом в течение 10 мин. PdCl₂(dppf).дихлорметан (93,81 мг, 114,87 мкмоль) добавляли и реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 230-400 силикагеля; при элюции 3% метанолом в дихлорметане с получением трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (310 мг, 507,4 мкмоль, 44,17% выход). ЖХМС m/z 599,4 (M+H⁺)

Стадия 3: трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



Перемешиваемый раствор трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (525 мг, 876,90 мкмоль) в 1,4-диоксане (6 мл) продували азотом в течение 5 мин и гидроксид палладия (10% на углероде, 184,71 мг, 1,32 ммоль) добавляли. Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Требуемый фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (310 мг, 685,66 мкмоль, 78,19% выход). ЖХМС m/z 421,3 (M+H⁺).

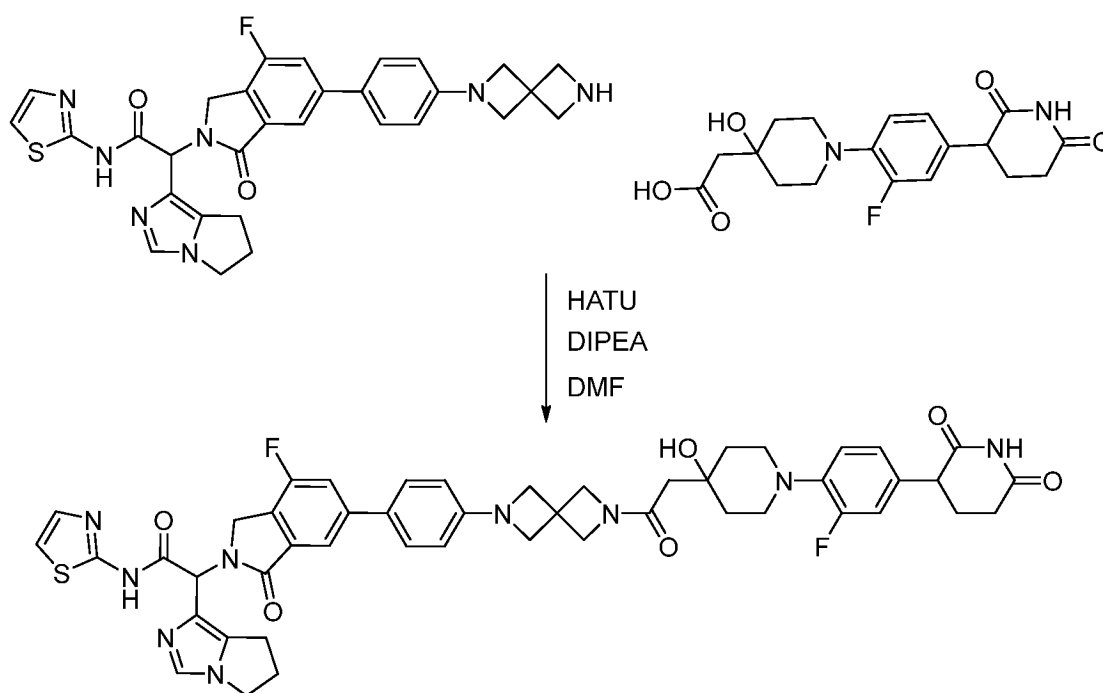
Стадия 4: гидрохлорид 2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (310 мг, 737,26 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлороводород (4,0 М раствор в 1,4-диоксане, 2,76 мл, 11,06 ммоль) капельно при 0 °С.

Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и сушили в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (250 мг, 597,15 мкмоль, 81,00% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 365,2 ($M+H$)⁺.

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (80 мг, 117,01 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (60,97 мг, 152,12 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) охлаждали до 0°C. *N,N*-Диизопропилэтиламин (90,74 мг, 702,09 мкмоль, 122,29 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением HATU (62,29 мг, 163,82 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (0,1% NH₄OAc) и в течение 30 мин, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **157** (45 мг, 48,59 мкмоль, 41,53% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 914,3 ($M-H$)⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,62 (s,

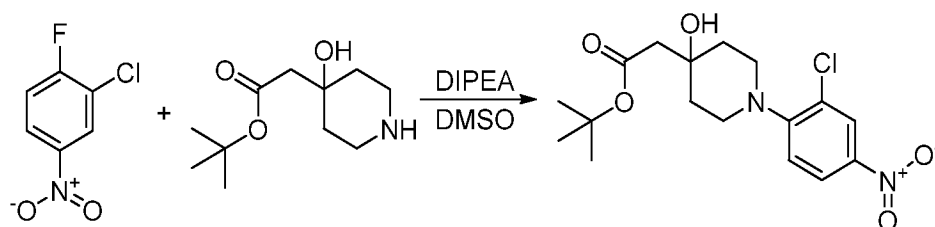
1H), 10,83 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 3H), 6,55 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,83-4,88 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,79-3,78 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 5H), 2,81-2,74 (m, 5H), 2,34-2,19 (m, 3H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 2H).

Пример 158.

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид,

Соединение 158

Стадия 1: трет-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



В герметично закупоренную пробирку емкостью 250 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор смеси 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола (6 г, 34,18 ммоль) и трет-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (8,09 г, 37,60 ммоль) в безводном DMSO (60 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (13,25 г, 102,54 ммоль, 17,86 мл) при температуре окружающей среды. Полученное содержимое перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали ледяной водой (250 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали. Собранное твердое вещество сушили в вакууме с получением трет-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (11,1 г, 29,04 ммоль, 84,95% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 371,8 [M+H]⁺

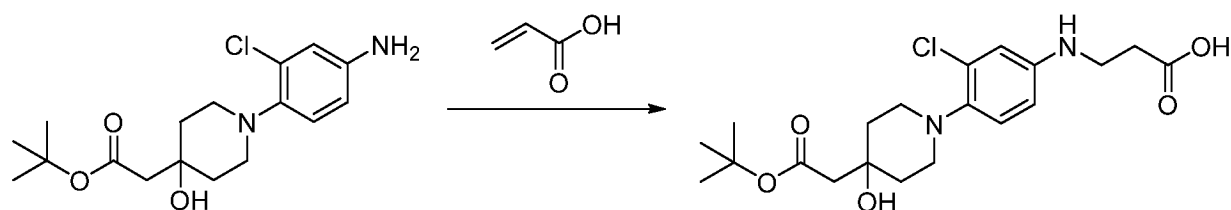
Стадия 2: трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (11 г, 29,66 ммоль) в этаноле (120 мл) и воде (20 мл), хлорид аммония (3,17 г, 59,33 ммоль, 2,07 мл) и порошкообразное железо (8,28 г, 148,32 ммоль, 1,05 мл)

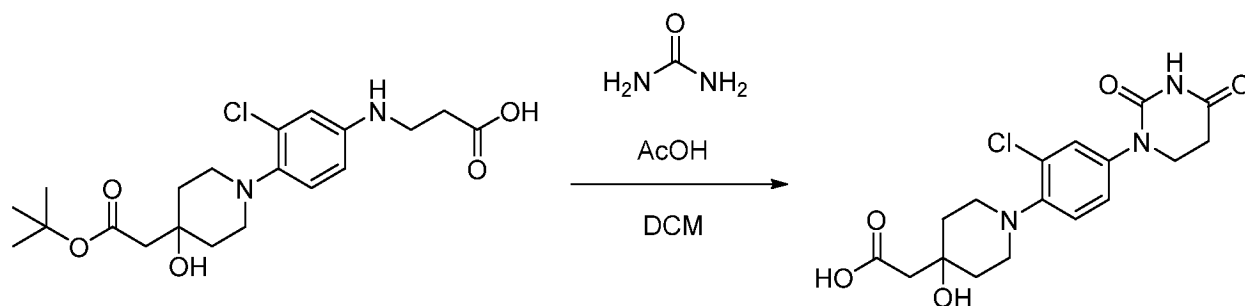
добавляли при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Содержимое нагревали при 90 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (150 мл), фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Воду (100 мл) добавляли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Органические слои объединяли, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (10 г, 27,87 ммоль, 93,96% выход) в виде коричневой смолистой жидкости. ЖХМС (ИЭР): m/z 341,8 $[M+H]^+$

Стадия 3: 3-[4-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-хлоранилино]пропановая кислота



К раствору трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,8 г, 5,28 ммоль) в толуоле (13 мл) добавляли акриловую кислоту (457 мг, 6,34 ммоль, 435,24 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 3-[4-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-хлоранилино]пропановой кислоты (2,1 г, 4,02 ммоль, 76,08% выход) в виде черного твердого вещества.

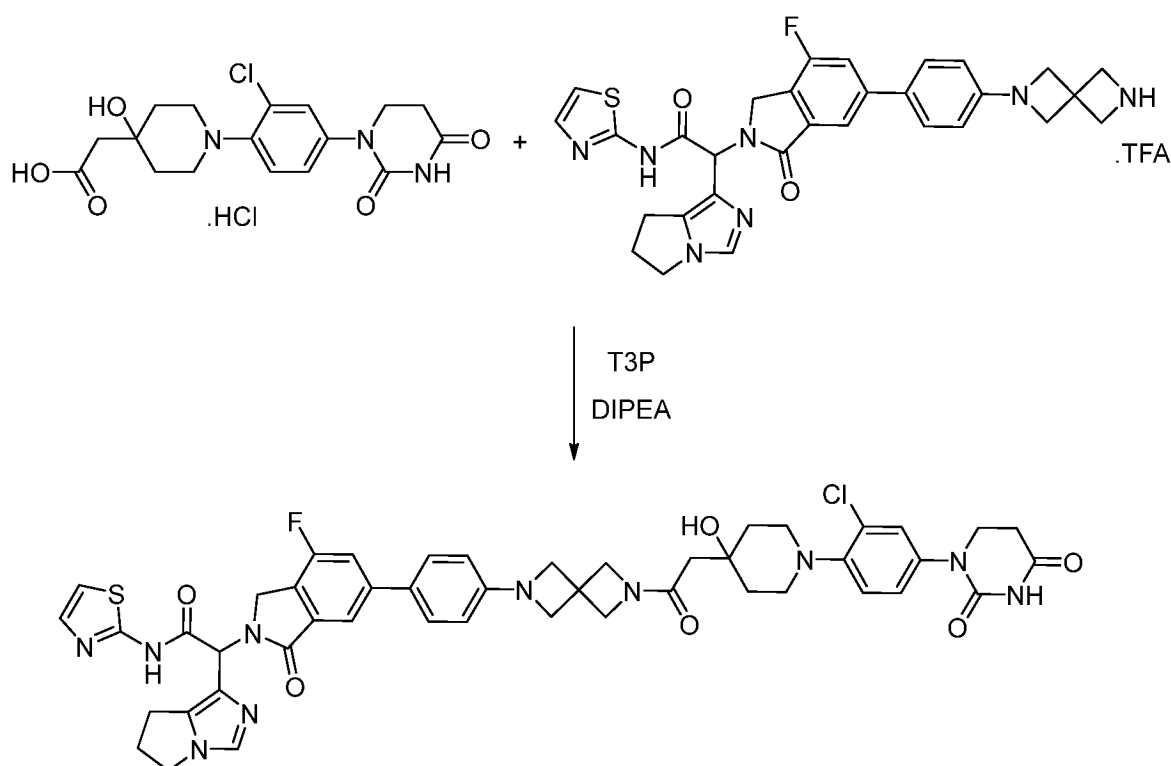
Стадия 4: 2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



К раствору 3-[4-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-хлоранилино]пропановой кислоты (1 г, 2,42 ммоль) в уксусной кислоты (10 мл) добавляли мочевины (582 мг, 9,69 ммоль, 434,33 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в дихлорметане (15 мл) и соляную кислоту, 36% масс. (10 М водный раствор, 2,4 мл) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил в 0,1% муравьиная кислота в воде). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением 2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (360 мг, 914,59 мкмоль, 37,76% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 382,2 (M+H)⁺

Стадия 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



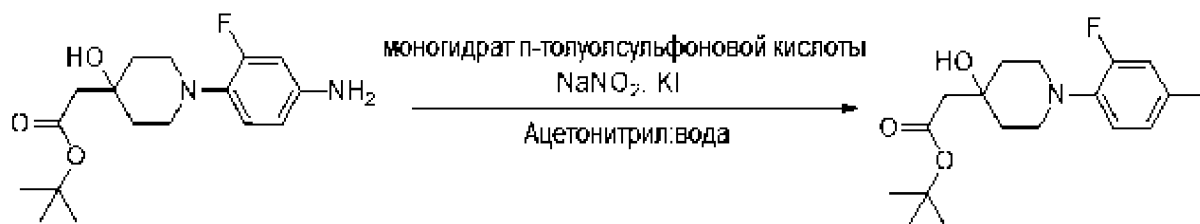
К раствору 2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (80 мг, 209,53 мкмоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% этилацетат) (200,00 мг, 314,29 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (0,3 мл) добавляли N-этил-N-пропан-2-илпропан-2-амин (189,56 мг, 1,47 ммоль, 255,47 мкл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (121,76 мг, 178,10 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50% этилацетат) (120,00 мг, 188,58 мкмоль) добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (2

мл). Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: вода с Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм фаза, 27%-57% ацетонитрил в воде) с получением Соединения **158** (15 мг, 195,58 мкмоль, 16,5% выход). ЖХМС (ИЭР+): 933,5 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,60 - 12,45 (m, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (br d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,87 - 4,75 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,02 (s, 6H), 3,74 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 4H), 2,81 - 2,65 (m, 4H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,67 (br d, J = 12,4 Гц, 2H)

Пример 159.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 159

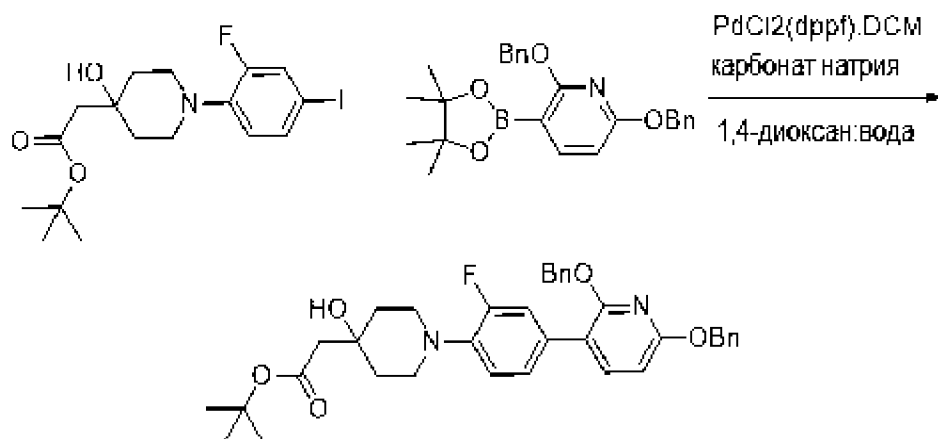
Стадия 1: трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-йодфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



Раствор трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,2 г, 9,86 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) охлаждали до 0°C. Моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,88 г, 9,86 ммоль, 1,51 мл) добавляли к реакционной смеси одной порцией. Раствор нитрита натрия (680,66 мг, 9,86 ммоль, 313,67 мкл) в воде (10 мл) добавляли капельно в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор йодида калия (1,64 г, 9,86 ммоль) в воде (10 мл) добавляли капельно к реакционной смеси в течение 3 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1,5 ч. Раствор карбоната калия (10% в воде) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 меш), элюировали при 10% этилацетат в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали в условиях пониженного

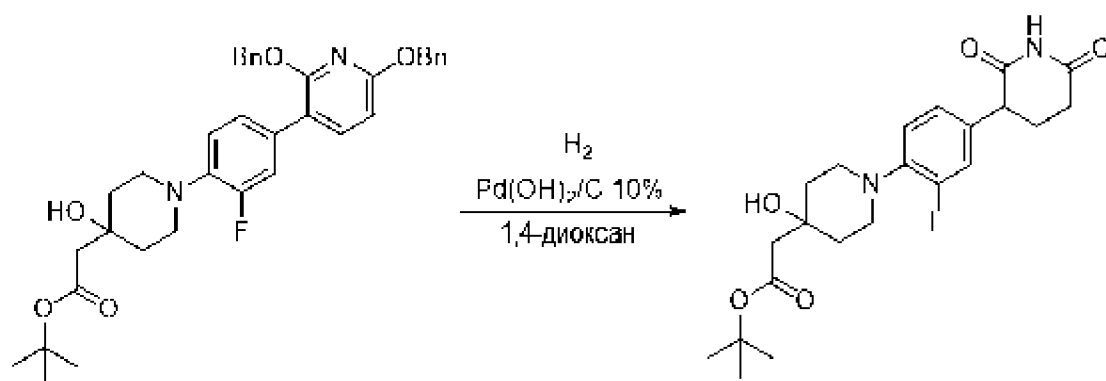
давления с получением трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-йодфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,1 г, 4,34 ммоль, 44,02% выход). ЖХМС m/z 436,0 ($M+H^+$).

Стадия 2: трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



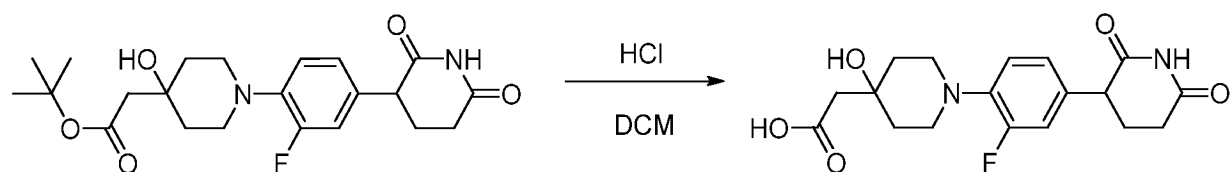
К раствору трет-бутил-2-[1-(2-фтор-4-йодфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (500 мг, 1,15 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (575,23 мг, 1,38 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли карбонат натрия (304,38 мг, 2,87 ммоль, 120,31 мкл) и раствор продували азотом в течение 10 мин. PdCl₂(dppf).дихлорметан (93,81 мг, 114,87 мкмоль) добавляли в реакционную смесь и продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали ледяной водой. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием (230-400 силикагель) элюировали соединение 3% метанолом в дихлорметане с получением трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (310 мг, 687,74 мкмоль, 44,17% выход). ЖХМС m/z 599,4 ($M+H^+$)

Стадия 3: трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



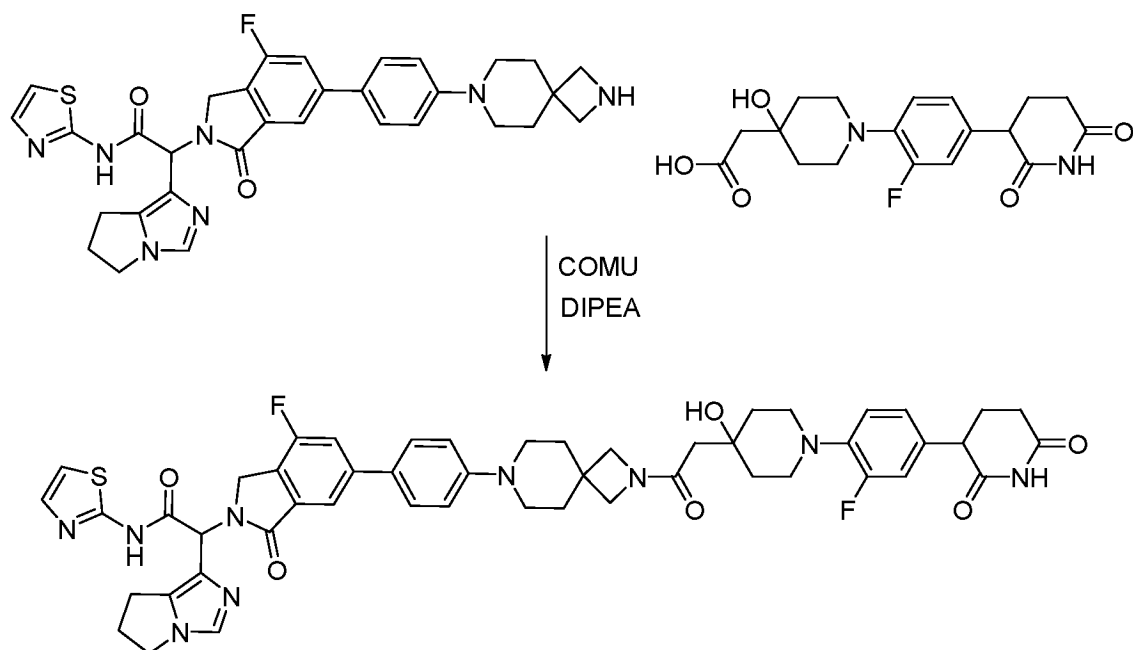
Перемешиваемый раствор трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (525 мг, 876,90 мкмоль) в 1,4-диоксане (6 мл) продували азотом в течение 5 мин. Гидроксид палладия на углеводе 10% (184,71 мг, 1,32 ммоль) добавляли. Реакционную смесь помещали в атмосферу газообразного водорода (1 атм). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (310 мг, 685,66 мкмоль, 78,19% выход). ЖХМС m/z 421,3 ($M+H^+$).

Стадия 4: 2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (310 мг, 737,26 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлороводород (4,0М в 1,4-диоксане, 5 мл, 20 ммоль) капельно при 0 °С. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (2 x 10 мл) и сушили в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (250 мг, 597,15 мкмоль, 81,00% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 365,2 ($M+H^+$).

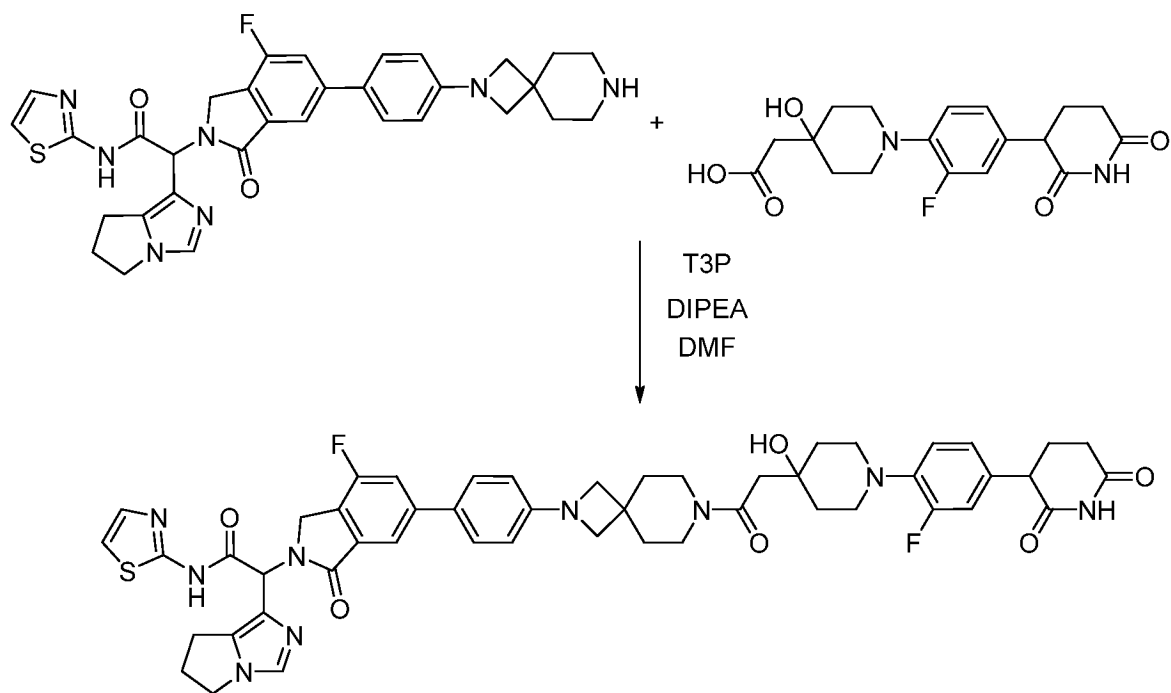
Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидгидрохлорида (295 мг, 465,18 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (141,25 мг, 352,39 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) охлаждали до 0°C. *N,N*-Диизопропилэтиламин (250,50 мг, 1,94 ммоль, 337,60 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением COMU (215,82 мг, 503,94 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (0,1% ацетат аммония) в течение 30 мин, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **159** (35 мг, 36,15 мкмоль, 9,33% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 943,8 (M+H), ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,52 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 12,0$ Гц, 1,20 Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 14,80$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,07-6,93 (m, 6H), 6,16 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,82 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,09-3,95 (m, 4H), 3,81 (dd, $J = 28,40$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,35-3,22 (m, 5H), 3,06-3,00 (m, 4H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 6H), 1,68 (d, $J = 18,80$ Гц, 3H).

Пример 160.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 160

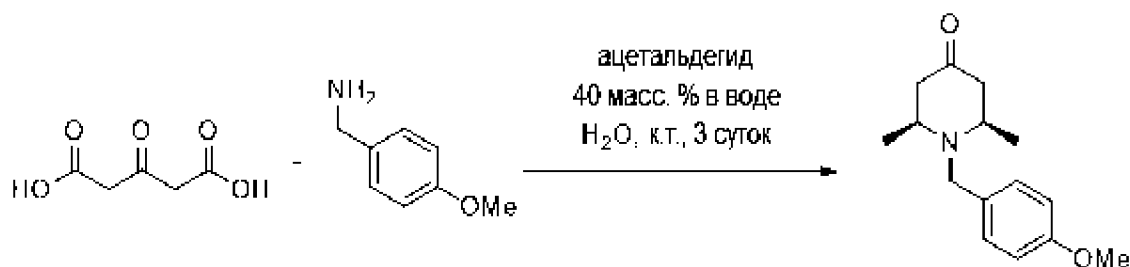


К перемешиваемому раствору 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (120 мг, 168,60 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (81,10 мг, 202,32 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) охлаждали до 0°C. *N,N*-диизопропилэтиламин (108,95 мг, 843,02 мкмоль, 146,84 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением ангидрида пропилфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате (80,47 мг, 252,91 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрила в воде + 0,1% NH₄OAc в течение 30 мин, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **160** (32,2 мг, 33,74 мкмоль, 20,01% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС *m/z*: 943,8 [M+H]

Пример 161.

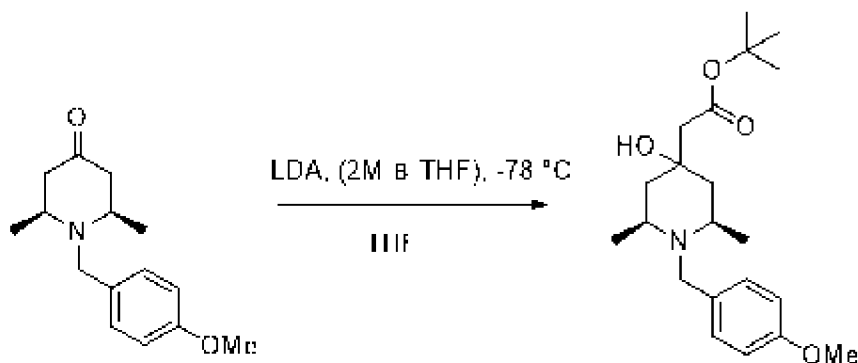
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 161

Стадия 1: (2s,6r)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диметил-пиперидин-4-он



К перемешиваемому раствору 3-оксопентандиовой кислоты (10 г, 68,45 ммоль) в воде (50 мл) добавляли раствор ацетальдегида, 40 масс. % в воде (15,08 г, 136,89 ммоль). 4-метоксифенилметанамин (9,39 г, 68,45 ммоль, 8,94 мл) добавляли в реакционную смесь малыми порциями в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение трех суток. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3x60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в условиях пониженного давления с получением коричневого остатка. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-30% Этилацетат в петролейном эфире) с получением (2s,6r)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диметилпиперидин-4-она (6,7 г, 21,13 ммоль, 30,87% выход) в виде коричневой смолистой жидкости. ЖХМС (ИЭР+) m/z: 248,2 [M+H].

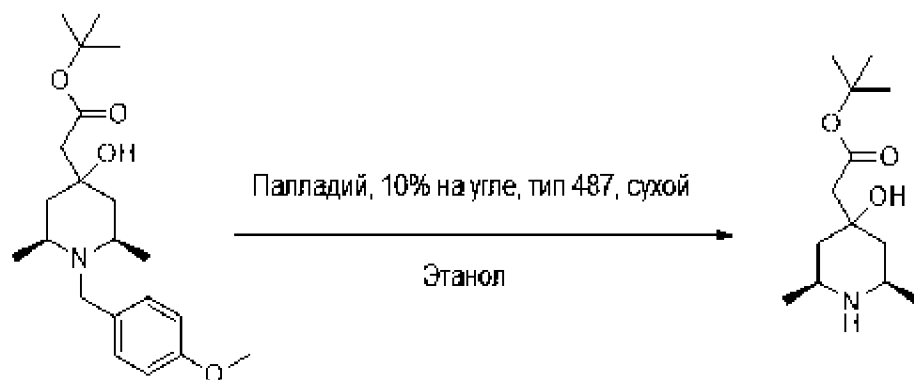
Стадия 2: трет-бутил-2-[(2s,6r)-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетат



К перемешиваемому раствору трет-бутилацетата (2,82 г, 24,26 ммоль, 3,27 мл) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C добавляли диизопропиламид лития (2М в тетрагидрофуране, 40,43 ммоль, 20 мл) капельно в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор (2s,6r)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диметилпиперидин-4-она (5 г, 20,22 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли к указанному выше раствору капельно и перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали 0°C и гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия

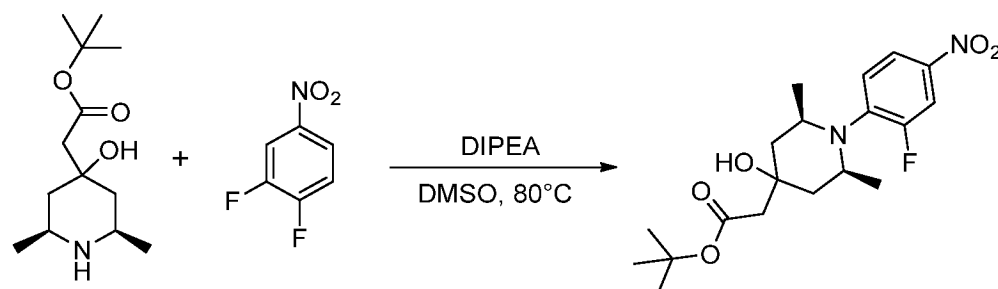
и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетата (5,1 г, 12,38 ммоль, 61,24% выход) в виде смолистой жидкости. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 364,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетат.



К раствору трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетата (5,1 г, 14,03 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли палладий, 10% на угле (1,49 г, 14,03 ммоль). Суспензию перемешивали при создаваемом с помощью баллона давлении водорода при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетата (3,4 г, 13,90 ммоль, 99,04% выход). ЖХМС (ИЭР+) m/z : 244,2 $[M+H]^+$.

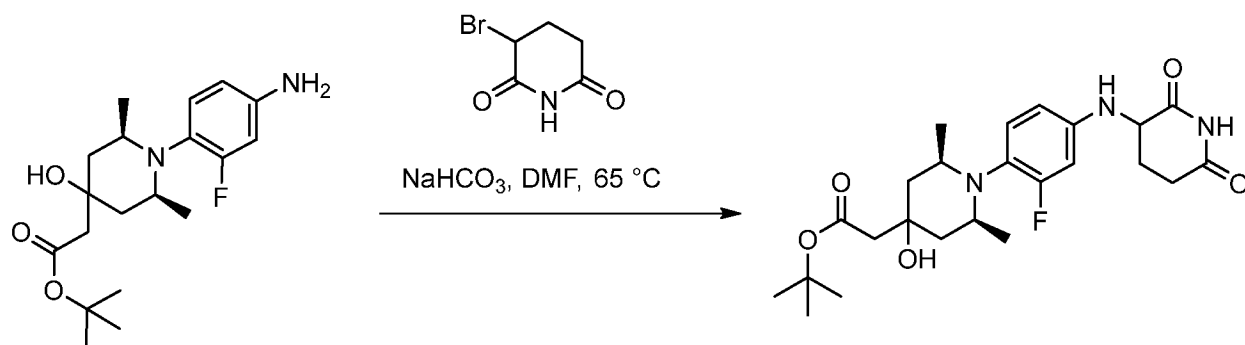
Стадия 4: трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетат.



В герметично закупоренной пробирке емкостью 100 мл трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетат (3,4 г, 13,97 ммоль) и 1,2-дифтор-4-нитробензол (2,22 г, 13,97 ммоль, 1,54 мл) смешивали в диметилсульфоксиде (40 мл). *N,N*-Диизопропилэтиламин (3,61 г, 27,94 ммоль, 4,87 мл) добавляли и реакционную смесь нагревали в термостате при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли

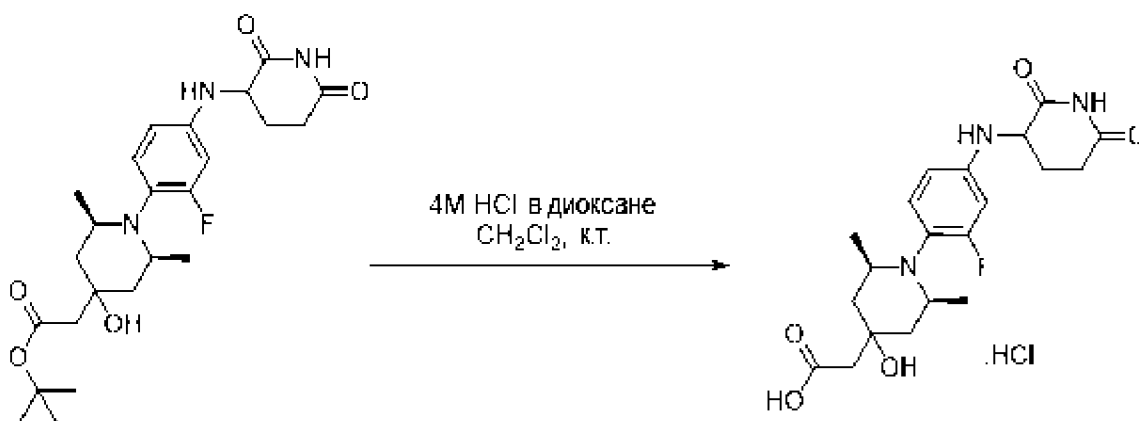
этилацетатом и промывали ледяной водой; и органический слой концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетата (2,4 г, 5,72 ммоль, 40,92% выход) в виде желтой смолистой жидкости. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 383,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетат



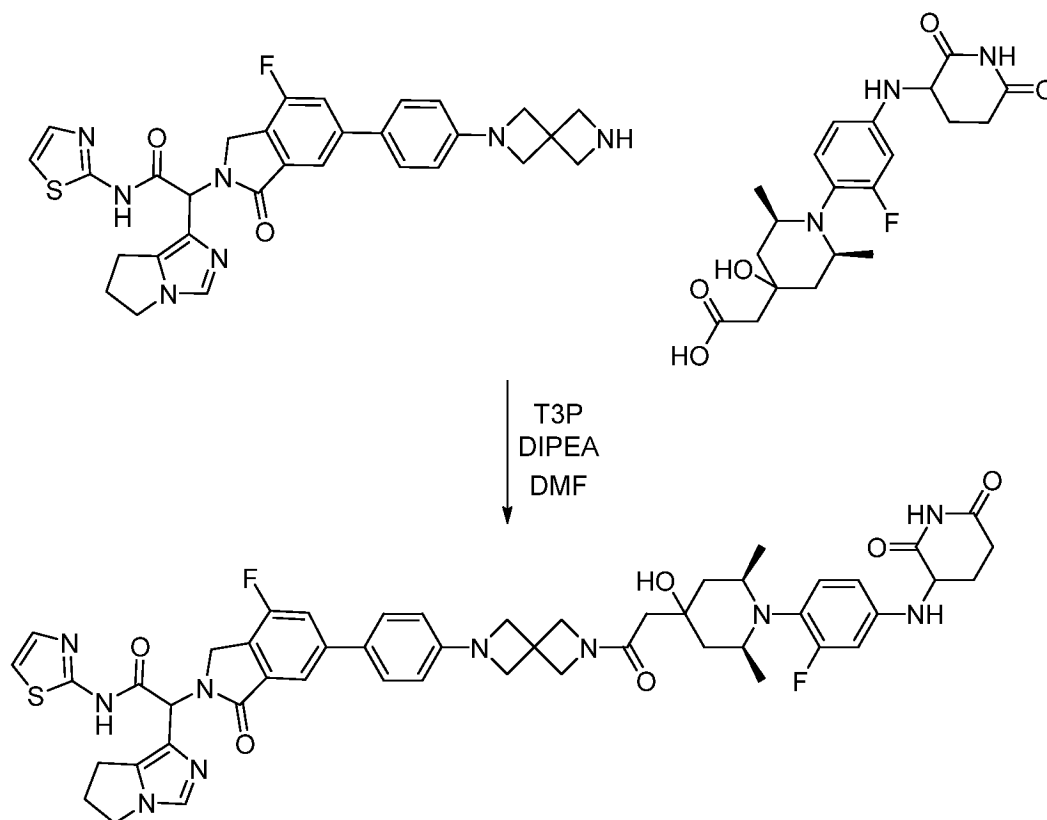
К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетата (2,10 г, 5,96 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (25 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли бикарбонат натрия (1,50 г, 17,88 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-дион (2,29 г, 11,92 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную пробирку герметично закупоривали и нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали ледяной водой, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетата (1,7 г, 3,65 ммоль, 61,26% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 464,2 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-[(2*s*,6*r*)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]уксусная кислота



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[(2*s*,6*r*)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетата (150 мг, 323,60 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли хлороводород (4 М в 1,4-диоксане, 6,44 ммоль, 1,61 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и перегоняли совместно с дихлорметаном (2 x 5 мл). Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида 2-[(2*s*,6*r*)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]уксусной кислоты (140 мг, 305,35 мкмоль, 94,36% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 408,2 [M+H]⁺

Стадия 7: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2*s*,6*r*)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



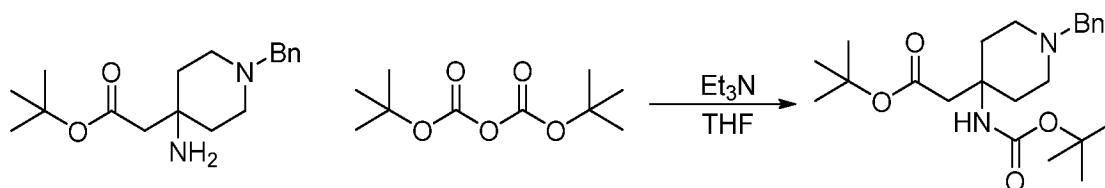
Перемешиваемый раствор 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетата (170 мг, 248,66 мкмоль) и гидрохлорида 2-[(2*s*,6*r*)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]уксусной кислоты (121,42 мг, 273,52 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл)

охлаждали до 0°C. *N,N*-диизопропилэтиламин (192,82 мг, 1,49 ммоль, 259,87 мкл) добавляли в реакционную смесь с последующим добавлением ангидрида пропилофосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 118,68 мг, 372,98 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в С-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрила в воде (0,1% ацетат аммония) в течение 30 мин, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **161** (43,5 мг, 44,63 мкмоль, 17,95% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС *m/z*: 959,2 [M+H], ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,52 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,45-7,61 (m, 5H), 7,49 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,43 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,47-3,99 (m, 9H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,78-2,52 (m, 3H), 2,34-2,18 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

Пример 162.

2-[6-[4-[2-[2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 162

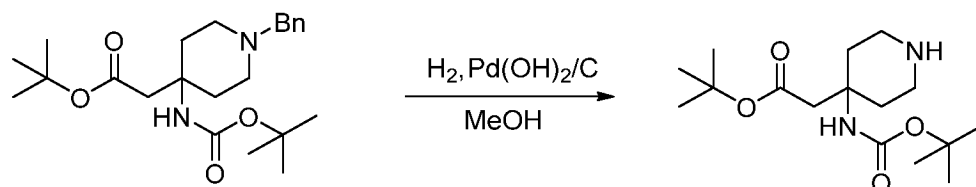
Стадия _____ 1: *трет*-Бутил-2-[1-бензил-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетат



К раствору *трет*-бутил-2-(4-амино-1-бензил-4-пиперидил)ацетата (CAS #: 2138234-11-2; 2,5 г, 8,21 ммоль) и триэтиламина (2,49 г, 24,64 ммоль, 3,43 мл) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,69 г, 12,32 ммоль, 2,83 мл) при 25°C и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды 200 мл при 25 °C и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, Петролейный эфир:Этилацетат = 20:1 - 5:1) с получением *трет*-бутил-2-[1-бензил-4-(*трет*-

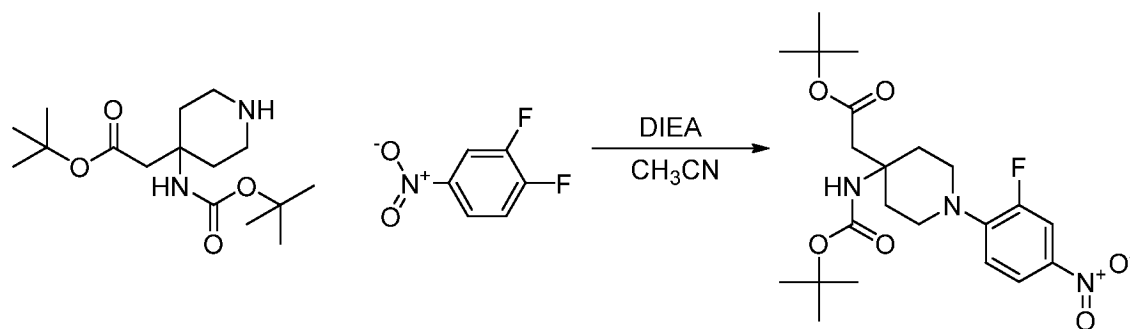
бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетата (2,9 г, 7,17 ммоль, 87,29% выход) в виде белого твердого вещества. ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат=3:1): $R_f = 0,4$, ЖХМС (ИЭР+): $[M+H]^+$ 405,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,40 - 7,22 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 4H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,48 - 1,41 (m, 18H)

Стадия 2: *трет*-Бутил-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетат



К раствору метил-*трет*-бутил-2-[1-бензил-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетата (500 мг, 1,24 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли гидроксид палладия, 10% на угле (50 мг, 494,39 мкмоль) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетата (310 мг, 985,94 мкмоль, 79,77% выход) получали в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР+): 315,1 $[M+H]^+$, ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) $\delta = 3,47$ (s, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,26 - 2,09 (m, 2H), 1,75 - 1,58 (m, 2H), 1,49 - 1,33 (m, 18H)

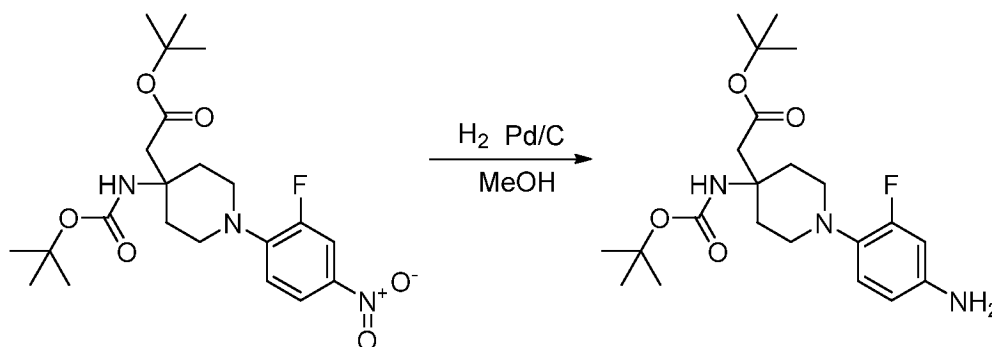
Стадия 3: *трет*-Бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)ацетат



К раствору *трет*-бутил-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетата (250 мг, 795,12 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (402,29 мг, 3,98 ммоль, 554,11 мкл) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 1,2-дифтор-4-нитробензол (132,82 мг, 834,87 мкмоль, 92,24 мкл) при 25°C и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом

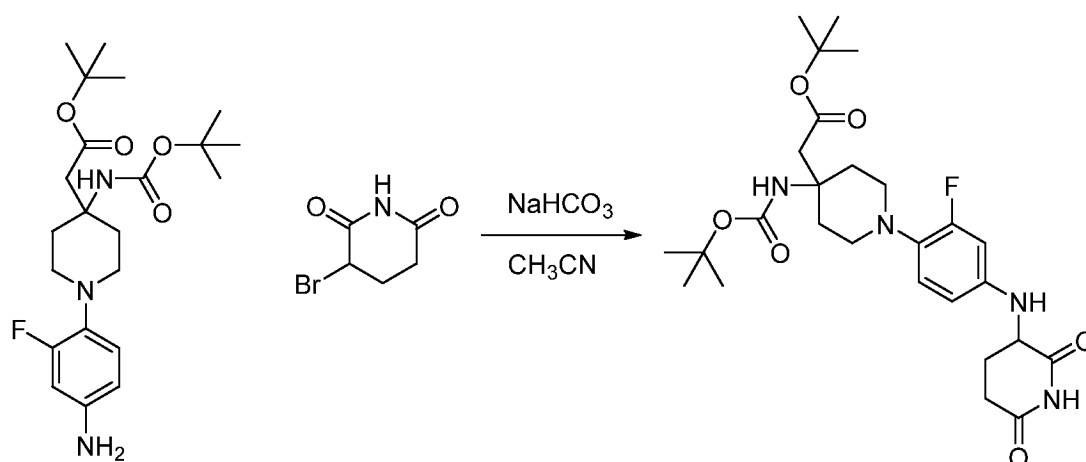
препаративной ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат =5:1) с получением *трет*-бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)ацетата (305 мг, 672,54 мкмоль, 84,58% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+) $m/z = 454,1$ $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) $\delta = 8,03 - 7,95$ (m, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,01 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,48 - 1,43 (m, 18H).

Стадия 4: *трет*-Бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетат



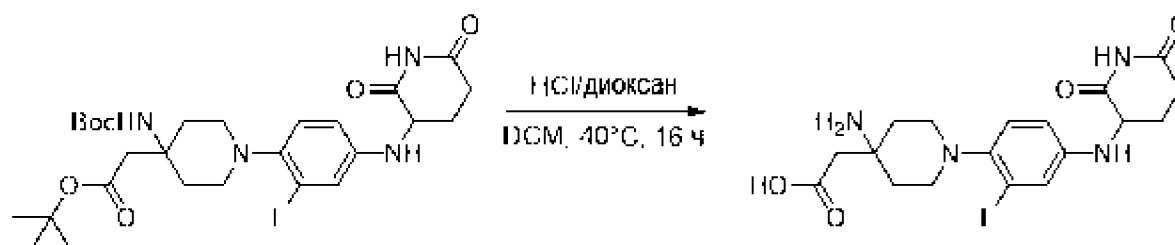
К раствору метил-*трет*-бутил-2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-пиперидил]ацетата (300 мг, 661,52 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий, 10% на угле (80 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) при $20^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фторфенил)-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-пиперидил]ацетата (220 мг, 467,51 мкмоль, 70,67% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) $m/z = 424,1$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 7,17 - 6,72$ (m, 1H), 6,50 - 6,31 (m, 2H), 4,56 (br s, 1H), 3,26 - 2,85 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,05 - 1,78 (m, 2H), 1,45 (s, 18H)

Стадия 5: *трет*-Бутил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетат



К раствору *tert*-бутил-2-(1-(4-амино-2-фторфенил)-4-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-4-ил)ацетата (200 мг, 472,23 мкмоль) и бикарбоната натрия (198,35 мг, 2,36 ммоль, 91,83 мкл) в CH₃CN (2 мл) добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (90,67 мг, 472,23 мкмоль) при 25°C и смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат = 5:1, продукт R_f = 0,4) с получением *tert*-бутил-2-(4-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетата (180 мг, 306,39 мкмоль, 64,88% выход) получали в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 535,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,06 (br s, 1H), 10,77 (s, 1H), 6,82 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,55 - 6,46 (m, 2H), 6,44 - 6,38 (m, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,93 - 4,87 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 2,90 - 2,43 (m, 10H), 2,19 - 2,05 (m, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 18H).

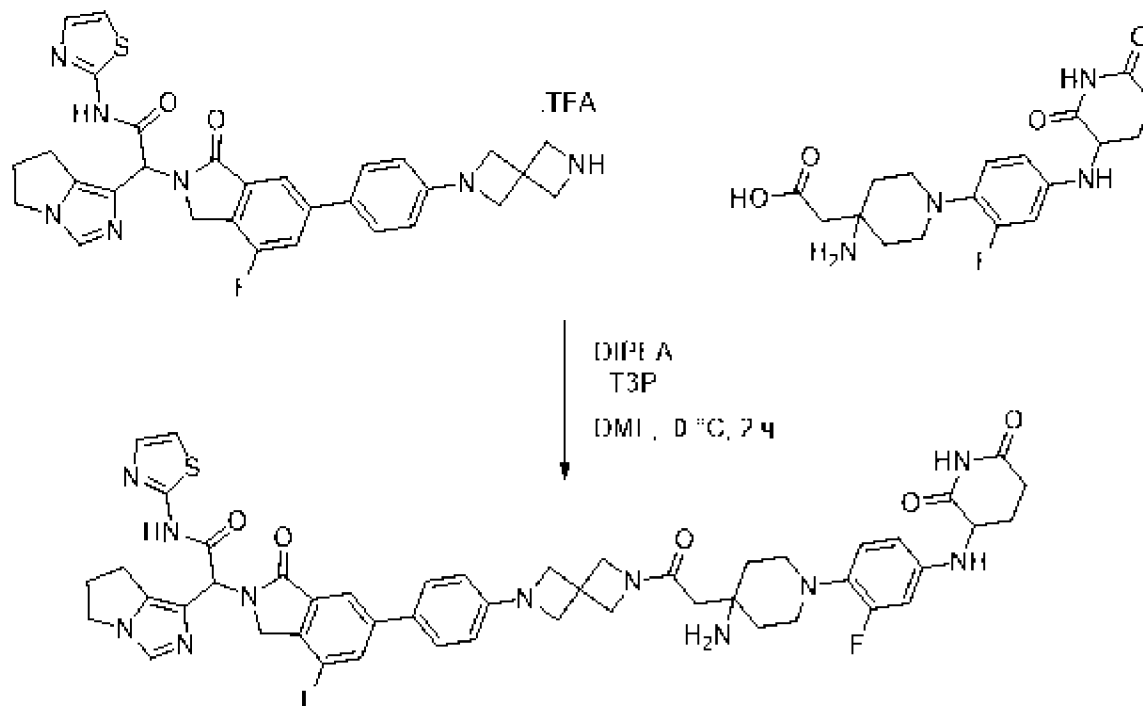
Стадия 6: 2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]уксусная кислота



tert-бутил-2-[4-(*tert*-бутоксикарбониламино)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]ацетат (600 мг, 1,12 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и 4М соляную кислоту в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением

гидрохлорида 2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (460 мг, 1,11 ммоль, 98,80% выход) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 379,1 $[M + H]^+$

Стадия 7: 2-[6-[4-[2-[2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид

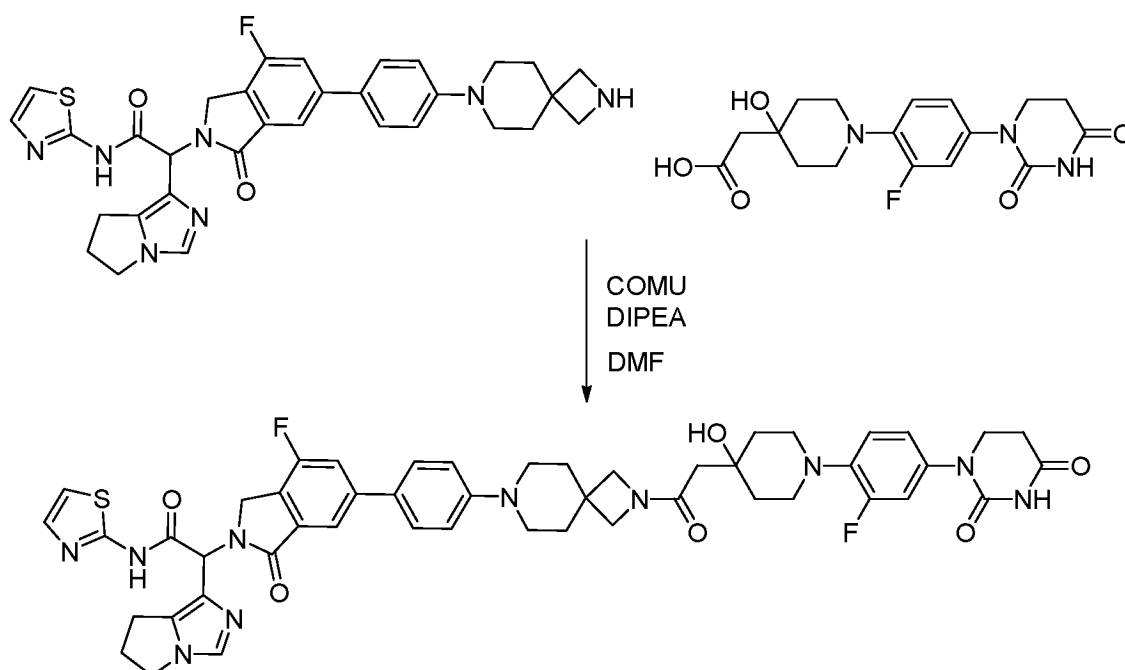


К раствору гидрохлорида 2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (200 мг, 482,09 мкмоль) и раствору ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50 масс. % в этилацетате) (230,09 мг, 723,14 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (436,15 мг, 3,37 ммоль, 587,80 мкл). 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (263,68 мг, 385,67 мкмоль) добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) при 0 °С. Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали водой (2 x 5 мл). Собранное твердое вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Luna C18 150 мм*25 мм, 10 мкм размер частиц, подвижная фаза: 13%-43% ацетонитрил в воде (0,225% муравьиная кислота), время анализа: 11 мин) с получением Соединения **162** (42,3 мг, 41,17 мкмоль, 8,54% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): m/z 930,7 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ = 10,91 - 10,63 (m, 1H),

8,32 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,88 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,58 - 6,47 (m, 3H), 6,45 - 6,39 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 18$ Гц, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 8H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 6H), 2,62 - 2,57 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,69 (m, 4H), 1,67 - 1,56 (m, 2H).

Пример 163.

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 163



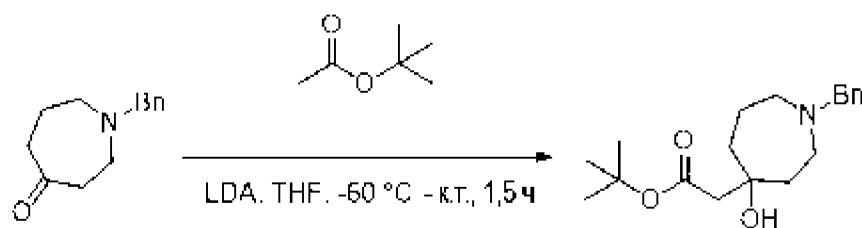
В перемешиваемый раствор 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамидтрифторуксусной кислоты (200 мг, 281,01 мкмоль) и гидрохлорида 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (129,85 мг, 323,16 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N,N*-Диизопропилэтиламин (181,59 мг, 1,41 ммоль, 244,73 мкл) при 0°C. Гексафторфосфат 1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (138,40 мг, 323,16 мкмоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно вводили в C-18 колонку (100 г) для очистки (0-45% ацетонитрил в воде (+0,1% ацетат аммония) в течение 30 мин, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением Соединения **163** (51,1 мг, 53,59

мкмоль, 19,07% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 944,9 [M+H]; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,50 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, J = 12,00 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,80 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,60 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 13,60 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 5,20 Гц, 4H), 6,14 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,81 (d, J = 17,60 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 18,00 Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 4H), 3,74 (t, J = 6,40 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,29-3,23 (m, 5H), 3,09-2,97 (m, 4H), 2,77-2,75 (m, 4H), 2,26 (s, 2H), 1,90-1,66 (m, 9H) (Поглощение водой).

Пример 164.

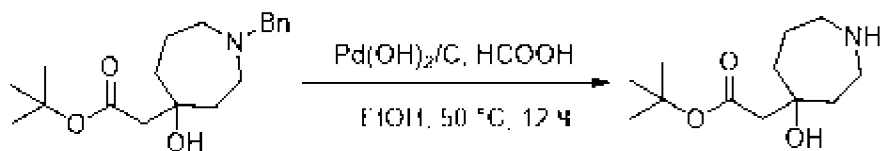
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер А1, Соединение 164

Стадия 1: *трет*-бутил-2-(1-бензил-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат



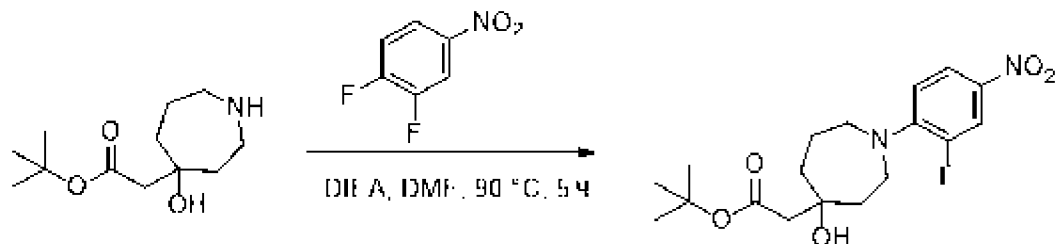
К раствору трет-бутилацетата (10,80 г, 92,98 ммоль, 12,51 мл) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли LDA (2 М в тетрагидрофуране, 53,1 мл, 106,26 ммоль) при -60 °С. Реакционную смесь перемешивали при -60 °С в течение 10 мин. 1-бензилазепан-4-он (18 г, 88,55 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли в реакционную смесь и полученный раствор перемешивали при -60 °С в течение 20 мин. После этого реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (100 мл) и разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением *трет*-бутил-2-(1-бензил-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (8,7 г, 23,69 ммоль, 27% выход) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР+): m/z 320,3 [M + H]⁺

Стадия 2: *трет*-бутил-2-(4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат



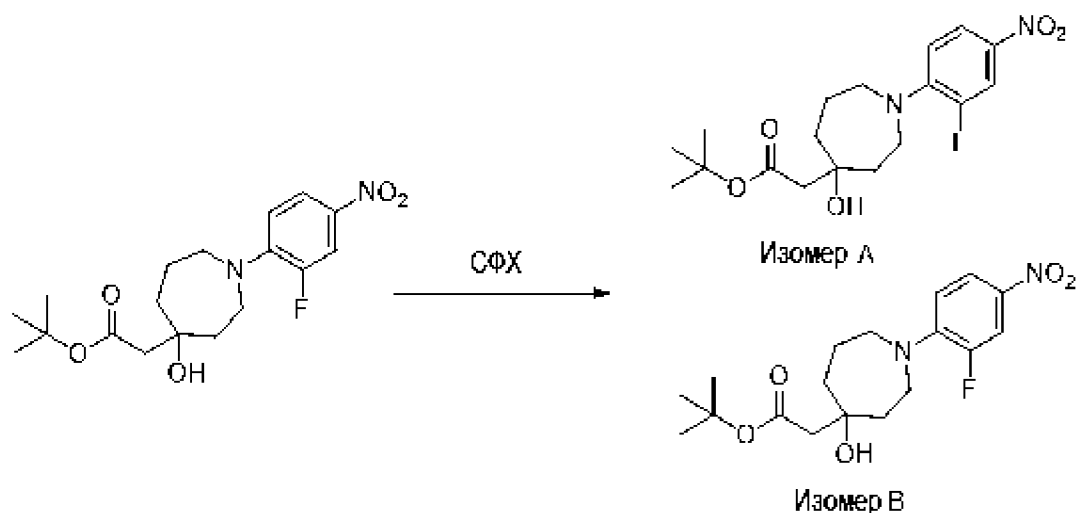
К раствору *tert*-бутил-2-(1-бензил-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (8,7 г, 23,69 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли муравьиную кислоту (2,3 г, 47,88 ммоль) и гидроксид палладия, 20% на угле (1,7 г, 23,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакцию смесь фильтровали через колонку со слоем целита. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением *tert*-бутил-2-(4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (6,6 г, 21,59 ммоль, 91% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,09 - 2,93 (m, 2H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 3H), 1,60 - 1,54 (m, 1H), 1,44 - 1,38 (m, 9H).

Стадия 3: *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат



К раствору *tert*-бутил-2-(4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (6,6 г, 28,78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) добавляли 1,2-дифтор-4-нитробензол (4,58 г, 28,76 ммоль, 3,18 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9,30 г, 71,95 ммоль, 12,53 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (9 г, 23,21 ммоль, 81% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,98 - 7,80 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,42 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 4H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 4: *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, Изомер А и *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, Изомер В

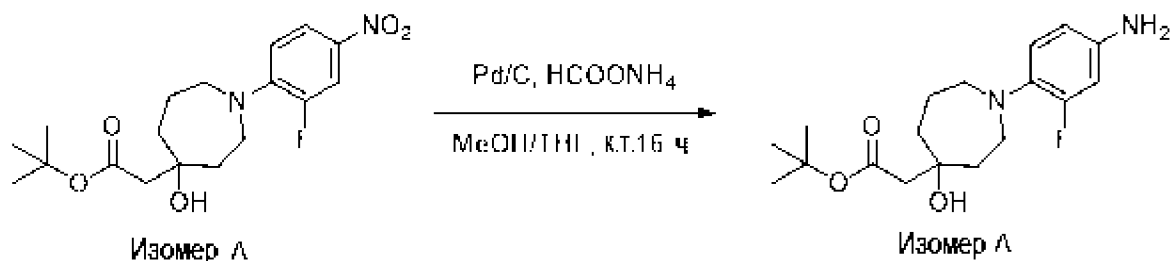


Рацемическую смесь *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, Изомера А и *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, Изомера В разделяли методом хиральной СФХ (условия 20% 0,1% NH₃·H₂O-метанол; колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм × 30 мм × 10 мкм) с получением двух наборов фракций.

Элюированный первым набор фракций выпаривали с получением *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера А (4,15 г, 10,70 ммоль, 44% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,97 - 7,80 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,70 - 3,52 (m, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 1,99 - 1,77 (m, 4H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Элюированный вторым набор фракций выпаривали с получением *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера В (4,27 г, 11,01 ммоль, 45% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,96 - 7,79 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,68 - 3,51 (m, 3H), 3,41 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 4H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

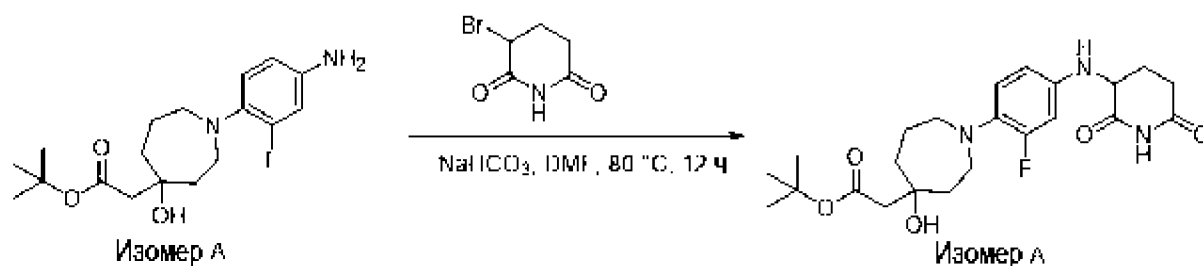
Стадия 5: *tert*-бутил-2-(1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, Изомер А



К раствору *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера А (4,15 г, 11,26 ммоль) в метаноле (8 мл) и тетрагидрофуране (32 мл) добавляли

палладий, 10% на углеводе (450 мг, 11,26 ммоль) и формиат аммония (3,55 г, 56,33 ммоль, 2,77 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (250 мл) и водой (250 мл). Слои разделяли. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли к водному слою до достижения значения рН 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-(1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера А (3,6 г, 10,11 ммоль, 90% выход) в виде темно-пурпурного твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 6,77 (dd, J = 8,8, 9,6 Гц, 1H), 6,49 - 6,30 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,58 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,15 (m, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,55 - 2,42 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

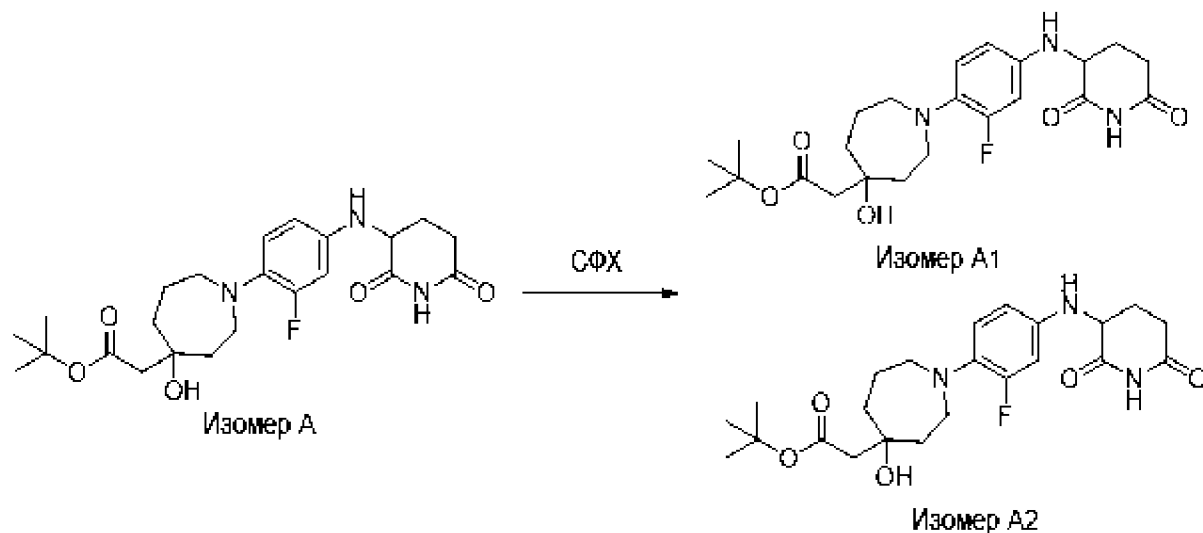
Стадия 6: *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, Изомер А



К раствору *трет*-бутил-2-(1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера А (3,6 г, 10,64 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (4,09 г, 21,28 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,68 г, 31,91 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (0,1% муравьиная кислота в воде/ацетонитрил) с получением рацемического *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (11, 3 г, 6,07 ммоль, 57% выход) в виде черного твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,15 (s, 1H), 6,82 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,48 - 6,34 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 2H), 3,37 - 3,17 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,48 (d, J = 5,2 Гц,

2H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 7: *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетат, изомер А1 и *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетат, изомер А2



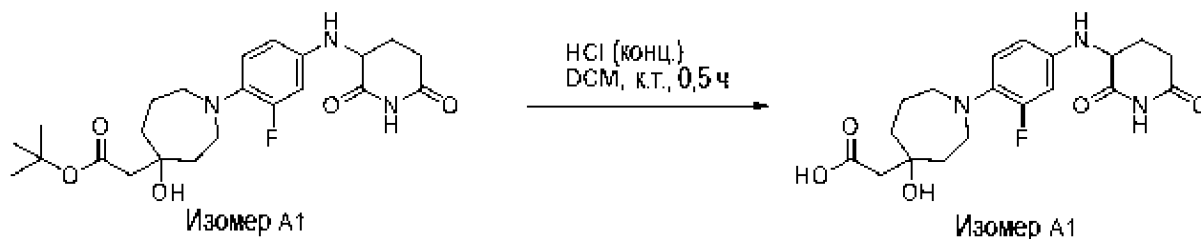
Рацемический *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетат разделяли методом хиральной СФХ (условия Neu-EtOH, колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм × 30 мм × 5 мкм); В%: 40%-40%; 4,3 мин, 340 мин) с получением двух наборов фракций.

Первый набор фракций упаривали с получением *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера А1 (1,2 г, 2,54 ммоль, 38% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 10,77 (s, 1H), 6,76 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 2,4, 15,2 Гц, 1H), 6,38 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,25 - 3,07 (m, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,08 (dt, J = 4,8, 8,8 Гц, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Второй набор фракций упаривали с получением *трет*-бутил-2-((*S*)-1-(4-(((*R*)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (1,7 г, 3,40 ммоль, 51% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 10,76 (s, 1H), 6,76 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,48 (dd, J = 2,4, 15,2 Гц, 1H), 6,38 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,22 (ddd, J = 4,8, 7,2, 11,6 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 3,01 - 2,83 (m, 2H), 2,72 (dt, J = 6,4, 12,0 Гц, 1H), 2,56 (td, J =

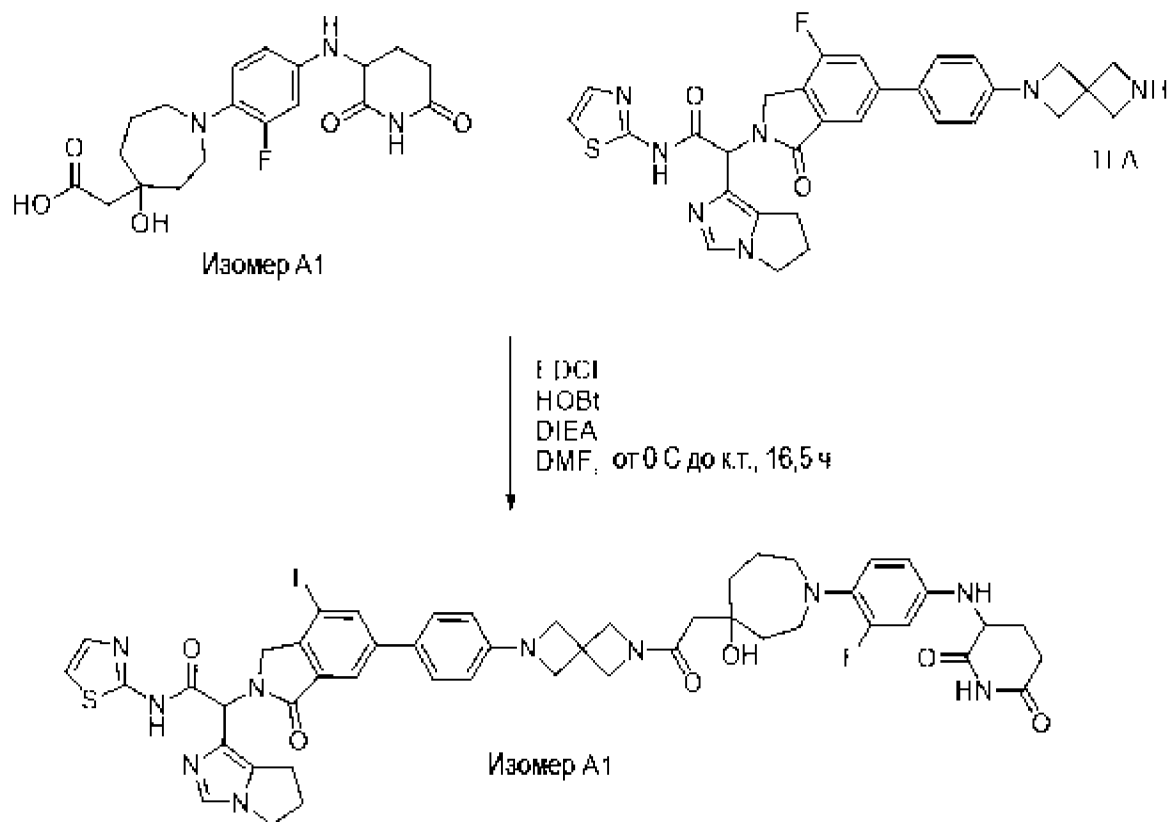
4,0, 17,6 Гц, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,08 (dt, $J = 4,4, 8,8$ Гц, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,61 (dd, $J = 5,2, 8,8$ Гц, 1H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 8: 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусная кислота, Изомер А1



К раствору *tert*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетата, изомера А1 (300 мг, 667,39 мкмоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли хлороводород (12 М, 0,3 мл, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления при 35 °С с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты, изомера А1 (230 мг, 502,94 мкмоль, 75% выход, HCl соль) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 394,1 [M + H]⁺

Стадия 9: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Изомер А1



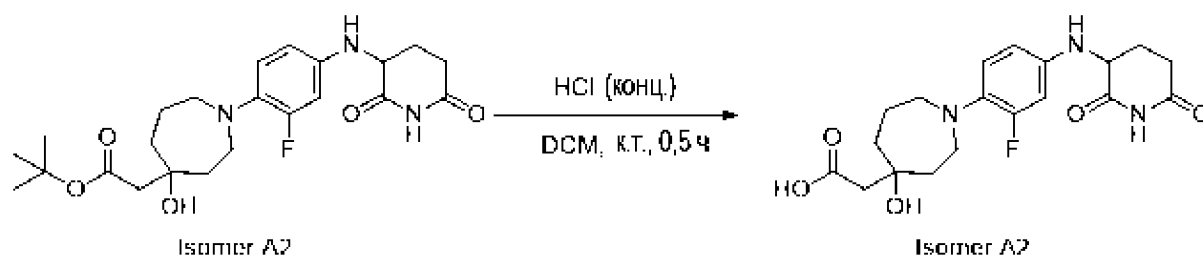
К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты, изомера А1 (206 мг, 479,22 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (437,78 мг, 3,39 ммоль, 590 мкл), N1-((этилимино)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамингидрохлорид (103 мг, 537,30 мкмоль) и HOBT (72 мг, 532,86 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (262 мг, 383,22 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ (поток: 60 мл/мин; градиент: 10%-40% ацетонитрил в воде (0,225% муравьиная кислота) в течение 10 мин; колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм) и лиофилизировали с получением Соединения **164** (130,66 мг, 129,20 мкмоль, 27% выход) в виде пурпурного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 945,3 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,52 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,78 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,79 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,03 - 3,92 (m, 6H), 3,26 - 3,09 (m, 3H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,29 - 2,17

(m, 2H), 2,08 (td, J = 4,4, 8,4 Гц, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,77 - 1,55 (m, 4H).

Пример 165.

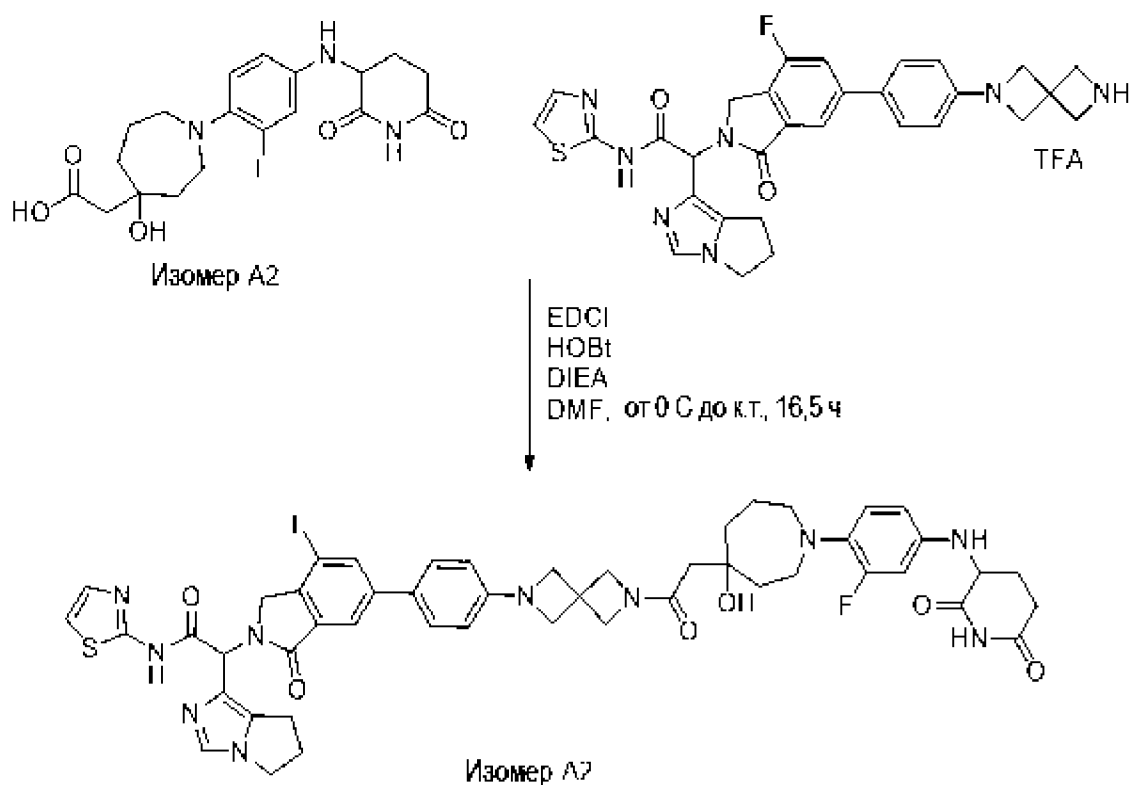
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер А2, Соединение 165

Стадия 1: гидрохлорид 2-[(1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты, изомер А2



К раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетата, изомера А2 (300 мг, 667,39 мкмоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли HCl (12 М, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления при 35 °С с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты, изомера А2 (360 мг, 829,09 мкмоль) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 394,2 [M + H]⁺

Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



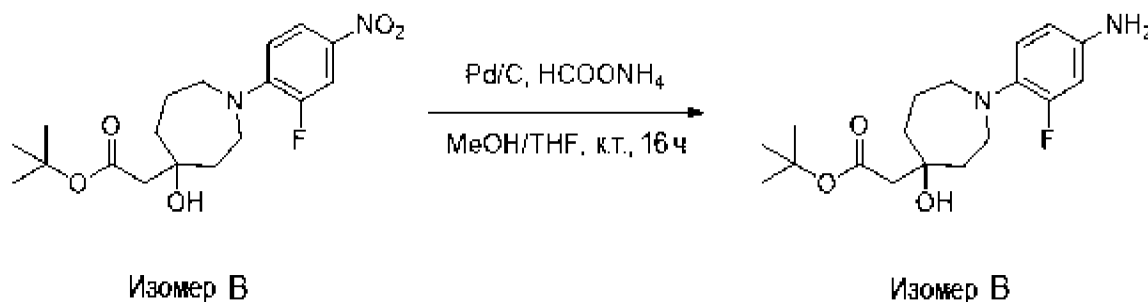
К раствору *tert*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетатгидрохлорида, изомера А2 (280 мг, 651,36 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,3 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (593,60 мг, 4,59 ммоль, 800 мкл) и НАТУ (248 мг, 652,24 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (310 мг, 453,43 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ (поток: 25 мл/мин; градиент: 11%-44% ацетонитрил в воде (0,225% муравьиная кислота) в течение 11 мин; колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм). Желаемую фракцию замораживали и лиофилизировали. Остаток растворяли в дихлорметане (4 мл) и смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 3 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл) и воде (20 мл). Раствор лиофилизировали с получением Соединения **165** (60,45 мг, 63,33 мкмоль, 10% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 945,5 [$M + H$]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,51 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 - 7,06 (m, 1H), 6,78 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,60 - 6,44 (m, 3H), 6,39 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,91 - 4,76 (m, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 4,11 - 3,89 (m, 8H), 3,24 -

3,08 (m, 2H), 3,03 - 2,84 (m, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,68 (m, 6H), 1,63 (td, $J = 5,2, 13,6$ Гц, 1H).

Пример 166.

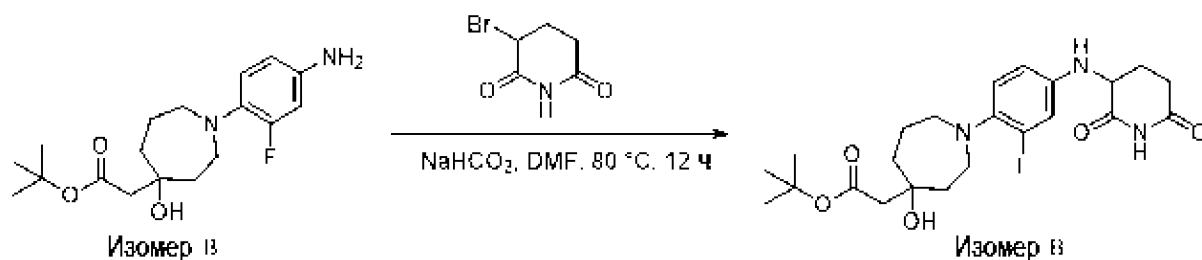
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер В1, Соединение 166

Стадия 1: трет-бутил-2-(1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, Изомер В



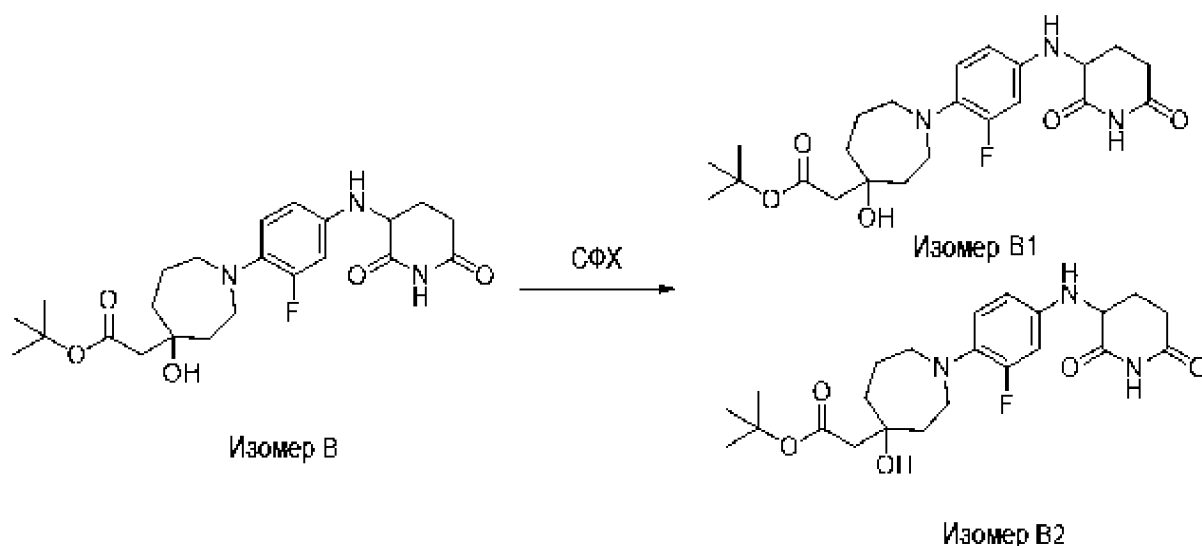
К раствору *tert*-бутил-2-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (4,27 г, 11,59 ммоль) в метаноле (8 мл) и тетрагидрофуране (32 мл) добавляли палладий, 10% на углеороде (450 мг, 11,26 ммоль) и формиат аммония (3,65 г, 57,96 ммоль, 2,86 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита, фильтровальный осадок промывали метанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (250 мл). Смесь доводили до рН 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *tert*-бутил-2-(1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (3,85 г, 10,81 ммоль, 93% выход) в виде пурпурно-черного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) $\delta = 6,77$ (dd, $J = 8,4, 9,6$ Гц, 1H), 6,46 – 6,32 (m, 2H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,57 – 3,41 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 2H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, Изомер В



К раствору 3-бромпиперидин-2,6-диона (4,37 г, 22,75 ммоль) и (*R*)-*трет*-бутил-2-(1-(4-амино-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата (3,85 г, 11,38 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,87 г, 34,13 ммоль, 1,33 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (условия 0,1% муравьиная кислота) с получением *трет*-бутил-2-((1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, Изомера В (4 г, 8,54 ммоль, 75% выход) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 450,3 $[M + H]^+$

Стадия 3: *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2- фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, изомер В1 и *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат, Изомер В2

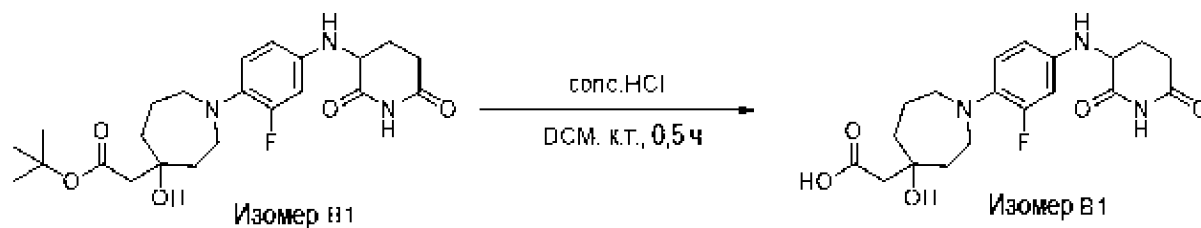


Рацемический *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетат разделяли методом хиральной СФХ (условия изопропанол, колонка: REGIS (S,S)-WHELK - O1 (250 мм × 50 мм, 10 мкм); В%: 60%; 8,1 мин время анализа) с получением двух наборов фракций.

Элюированный первым набор фракций упаривали с получением *трет*-бутил-2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера В1 (1,43 г, 3,12 ммоль, 37% выход, ЖХМС (ИЭР): m/z 450,3 $[M + H]^+$

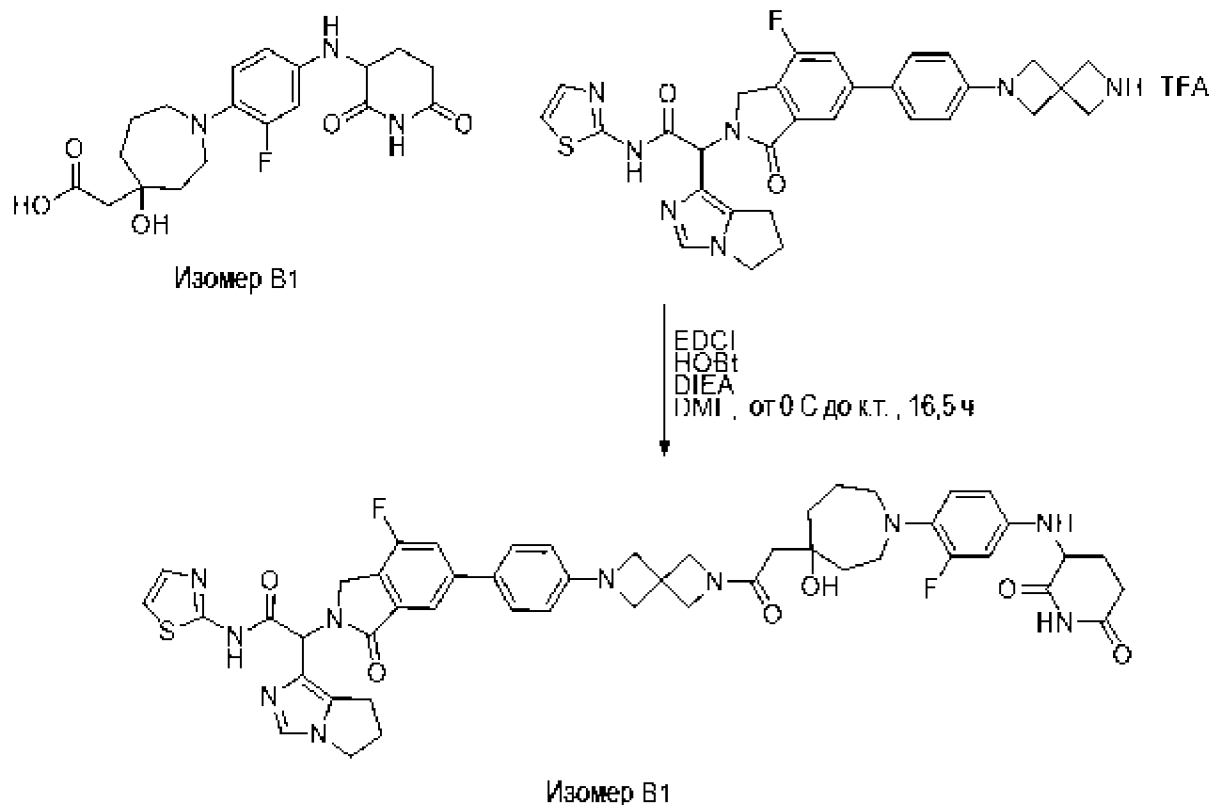
Элюированный вторым набор фракций упаривали с получением *трет*-бутил-2-((*R*)-1-(4-(((*R*)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетата, изомера В2 (1,24 г, 2,73 ммоль, 32% выход, ЖХМС (ИЭР): m/z 450,3 $[M + H]^+$

Стадия 4: гидрохлорид 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил] уксусной кислоты, Изомер В1



К раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетата, изомера В1 (300 мг, 667,39 мкмоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли HCl (12 М, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления при 35 °С с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты, изомера В1 (360 мг, 829,09 мкмоль) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 394,2 $[M + H]^+$

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер В1



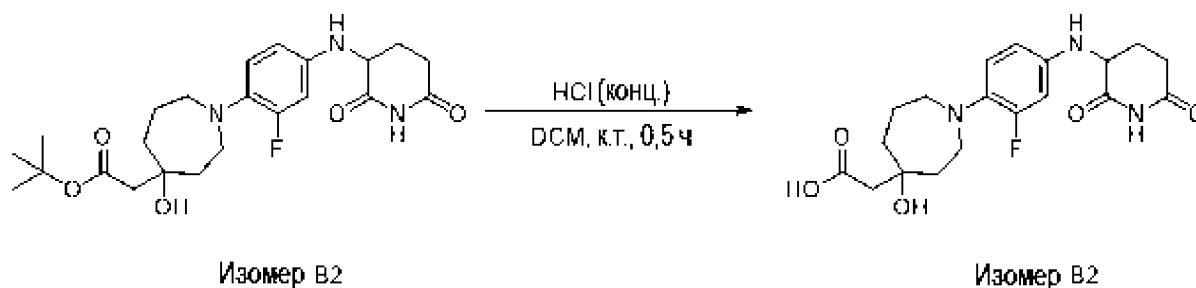
К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты, изомера В1 (200 мг, 465,26 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (422,94 мг, 3,27 ммоль, 570 мкл), *N*₁-((этилимино)метилден)-*N*₃,*N*₃-диметилпропан-1,3-диамингидрохлорид (100 мг, 521,64 мкмоль) и *HOBt* (70 мг, 518,05 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (255 мг, 372,98 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ацетонитрил; В%: 9%-39%, 10 мин). Желаемую фракцию выдерживали ниже 0 °С и лиофилизировали немедленно с получением Соединения **166** (85,45 мг, 84,50 мкмоль, 18% выход) в виде пурпурного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): *m/z* 945,3 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,96 - 12,00 (m, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6,78 (t, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,58 - 6,45 (m, 3H), 6,39 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,66 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,79 (d, *J* = 17,6 Гц, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 6H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,90 (d d, *J* = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 2H),

2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (td, $J = 4,4, 8,8$ Гц, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 4H).

Пример 167.

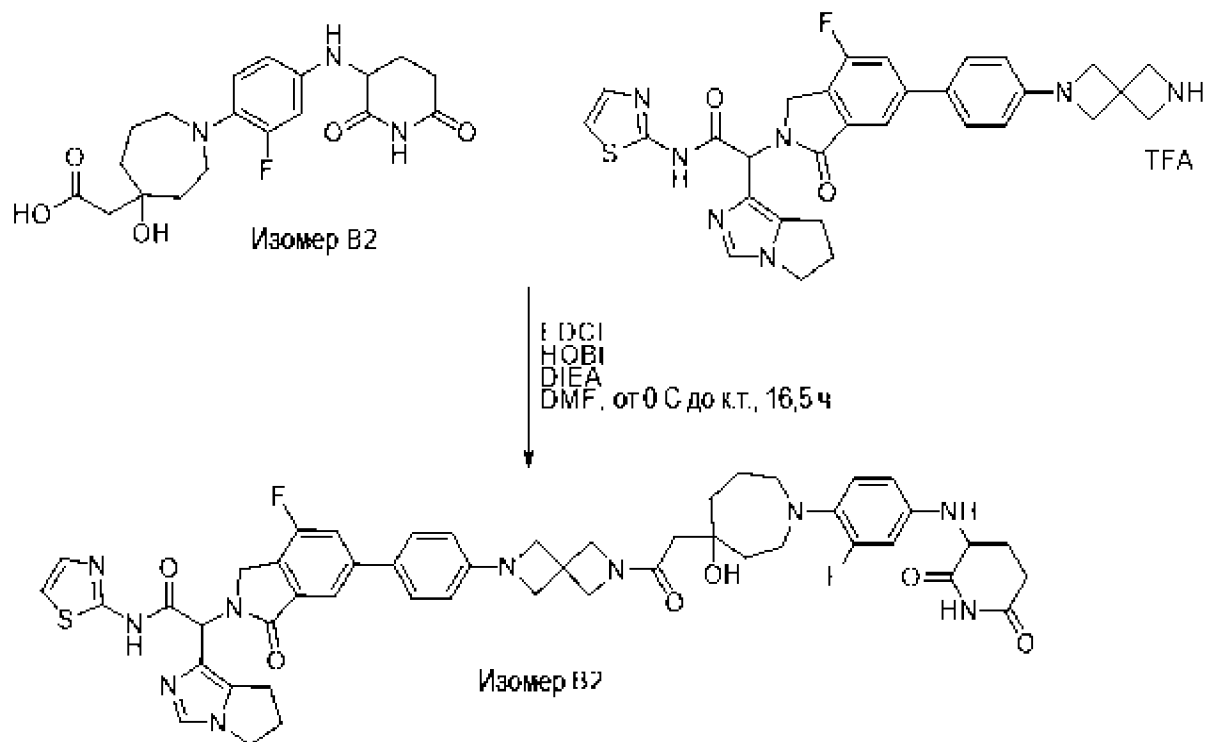
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер В2, Соединение 167

Стадия 1: гидрохлорид 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты, Изомер В2



К раствору *tert*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетата (300 мг, 667,39 мкмоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления при 35 °С с получением гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты (350 мг, 806,06 мкмоль) в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 394,2 $[M + H]^+$

Стадия 2: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-1-[4-[[3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Изомер В2

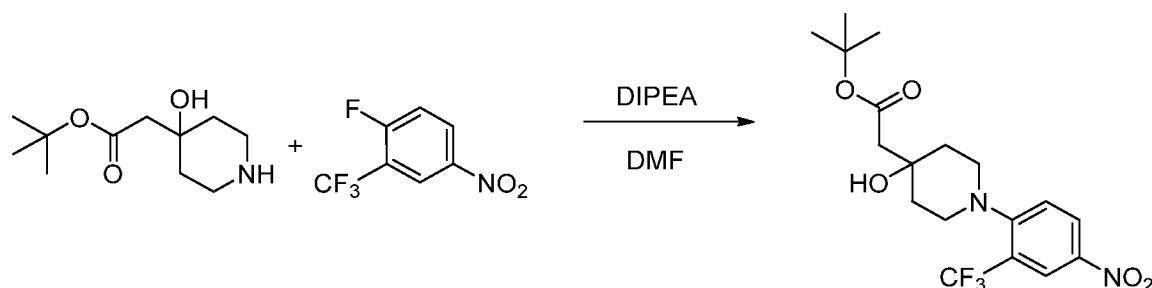


К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]уксусной кислоты (200 мг, 465,26 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (422,94 мг, 3,27 ммоль, 0,57 мл), *N*₁-((этилимино)метил)-*N*₃,*N*₃-диметилпропан-1,3-диамингидрохлорид (100 мг, 521,65 мкмоль) и HOBT (70 мг, 518,06 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (255 мг, 372,98 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ацетонитрил; В%: 10%-40%, 10 мин). Желаемую фракцию выдерживали при температуре ниже 0 °С и лиофилизировали немедленно с получением Соединения **167** (78,81 мг, 77,93 мкмоль, 16% выход) в виде пурпурного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 945,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,74 - 12,24 (m, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,78 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 3H), 6,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,89 - 4,72 (m, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 6H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,89 (d d, J = 6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (td, J = 4,4, 8,4 Гц, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,77 - 1,55 (m, 4H).

Пример 168.

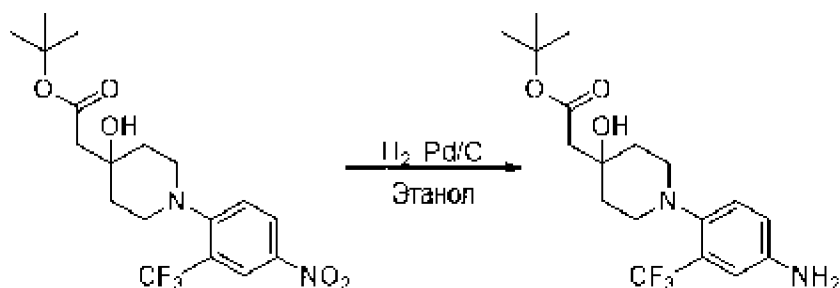
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 168

Стадия 1: трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]ацетат



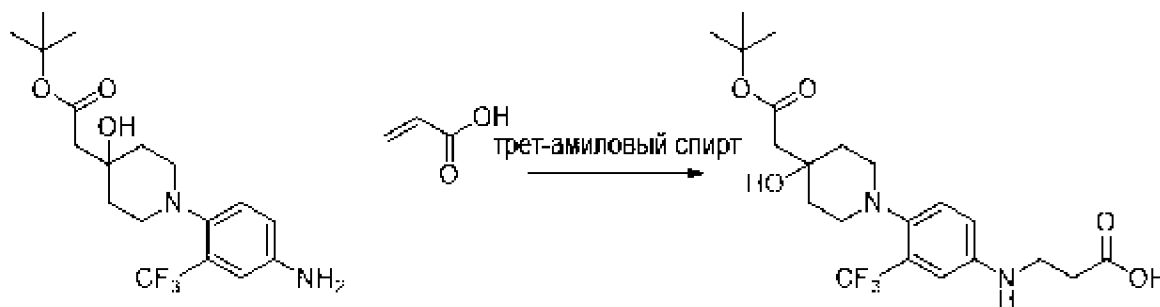
К раствору трет-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (10 г, 46,45 ммоль) и 1-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола (10 г, 47,82 ммоль, 6,58 мл) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (10,21 г, 78,96 ммоль, 13,75 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (10:1 петролейный эфир:этилацетат). трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]ацетат (16,5 г, 38,76 ммоль, 83,45% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-MS m/z 405,2 $[M+H]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,50 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,31 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,37 - 3,25 (m, 2H), 3,14 (br d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-2-[1-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К смеси трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]ацетата (15,5 г, 38,33 ммоль) в этаноле (160 мл) добавляли Палладий на углеводе, 10% (1,6 г). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. трет-Бутил-2-[1-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (13,8 г, 33,17 ммоль, 86,55% выход) получали в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z 375,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 2,92 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,54 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,58 (br d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 3: 3-[4-[4-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-(трифторметил)анилино]пропановая кислота



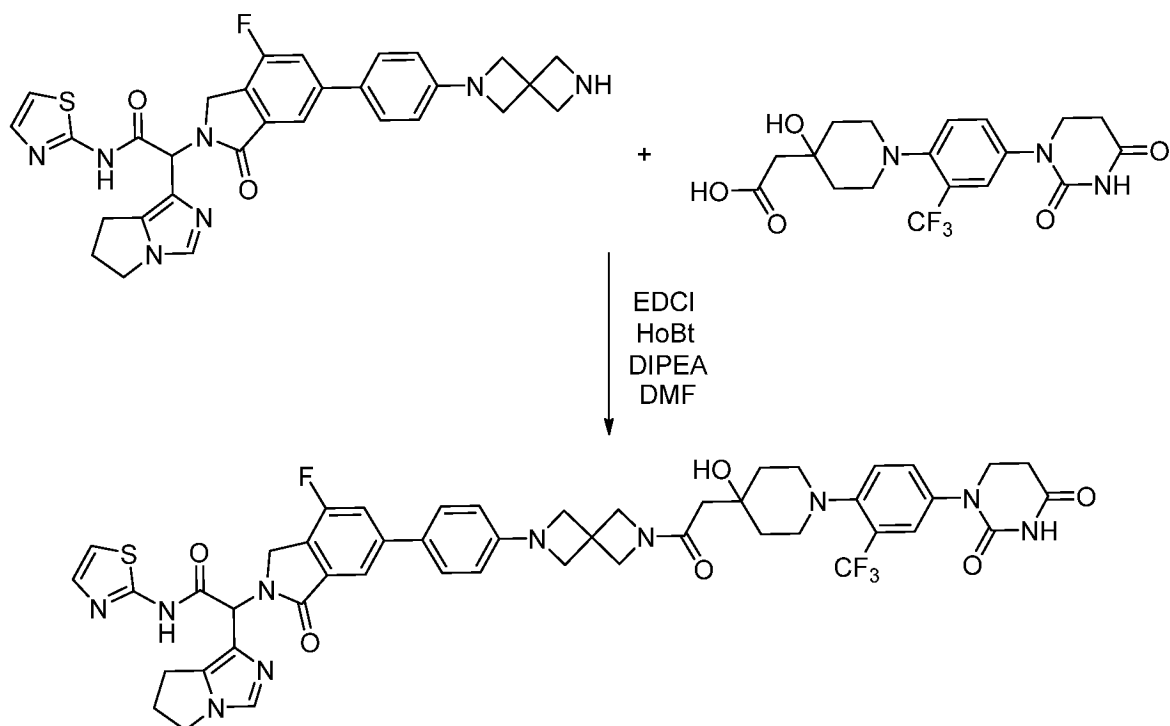
К смеси трет-бутил-2-[1-[4-амино-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13,8 г, 36,86 ммоль) в трет-амиловом спирте (140 мл) добавляли акриловую кислоту (6,64 г, 92,15 ммоль, 6,32 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (75:25 петролейный эфир:этилацетат). 3-[4-[4-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-(трифторметил)анилино]пропановую кислоту (12,6 г, 27,94 ммоль, 75,80% выход) получали в виде беловатого твердого вещества. ЖХ-MS (ИЭР+) m/z =447,1, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,64 - 11,87 (m, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,23 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,59 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 4: гидрохлорид 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К раствору 3-[4-[4-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-(трифторметил)анилино]пропановой кислоты (1 г, 2,24 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли мочевину (444 мг, 7,39 ммоль, 331,34 мкл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (0,1% HCl в воде/ацетонитрил). Желаемую фракцию собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (510,79 мг, 1,12 ммоль, 49,97% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 416,1 (M+H), ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,43 (s, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 3,80 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,03 (t, J = 10,0 Гц, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H).

Стадия 5: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



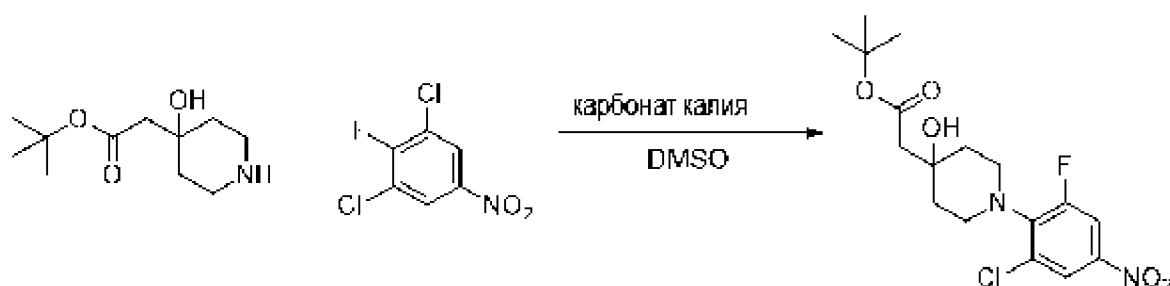
К раствору гидрохлорида 2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (300 мг, 663,98 мкмоль) в *N,N*-диметилформаиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (601 мг, 4,65 ммоль, 809,97 мкл), *N*1-((этилимино)метил)-*N*3,*N*3-диметилпропан-1,3-диамингидрохлорид (140 мг, 730,30 мкмоль) и *HOBT* (100 мг, 740,07 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (364 мг, 532,42 мкмоль) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм*15 мкм; 10% - 50% ацетонитрил в воде (+0,225% муравьиная кислота), 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. Твердое вещество очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: 28%-58% ацетонитрил в воде, 8 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением Соединения **168** (97,56 мг, 99,88 мкмоль, 15,04% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 967,6 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,78 - 12,19 (m, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,80 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 6H), 3,81 (t, J = 6,8 Гц,

2H), 3,03 (t, J = 9,8 Гц, 2H), 2,81 - 2,67 (m, 5H), 2,54 (s, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H).

Пример 169.

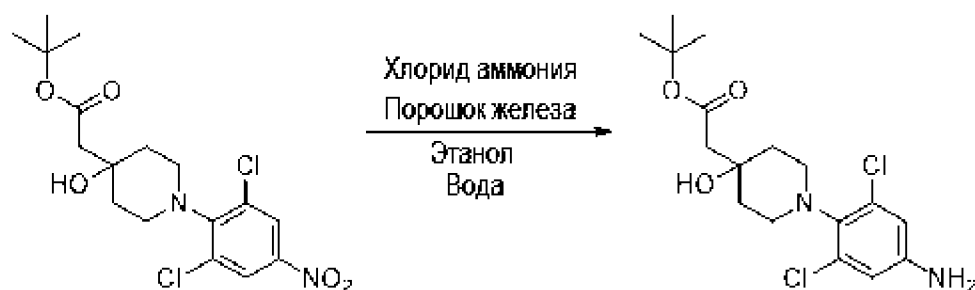
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 169

Стадия 1: трет-бутил-2-[1-(2-хлор-6-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола (7,80 г, 37,16 ммоль) и 1,3-дихлор-2-фтор-5-нитробензола (7,80 г, 37,16 ммоль) в DMSO (200 мл) добавляли карбонат калия (15,41 г, 111,48 ммоль, 6,73 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали. Фильтрат гасили водой (200 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с помощью вакуумного фильтра. Твердое вещество сушили в вакууме с получением трет-бутил-2-[1-(2-хлор-6-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (14 г, 36,01 ммоль, 96,90% выход) в виде желтого твердого вещества.

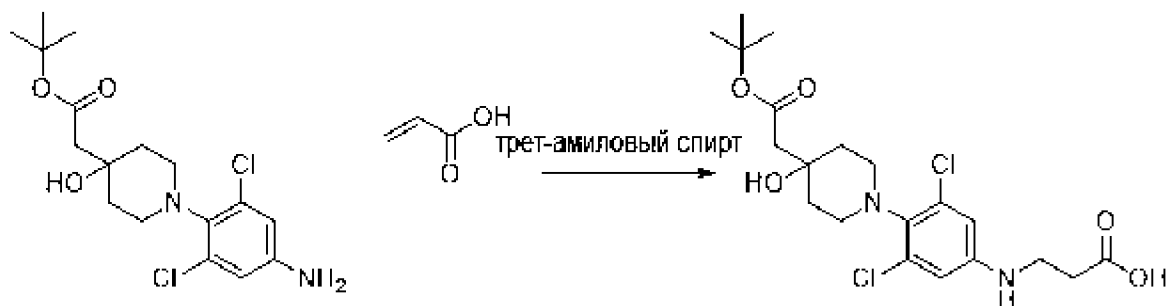
Стадия 2: трет-бутил-2-(1-(4-амино-2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)ацетат



К раствору C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₅ (14 г, 34,54 ммоль) в воде (40 мл) добавляли хлорид аммония (9,24 г, 172,72 ммоль, 6,04 мл) и порошкообразное железо (11,58 г, 207,27 ммоль, 1,47 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и маточный раствор концентрировали в условиях пониженного давления для удаления

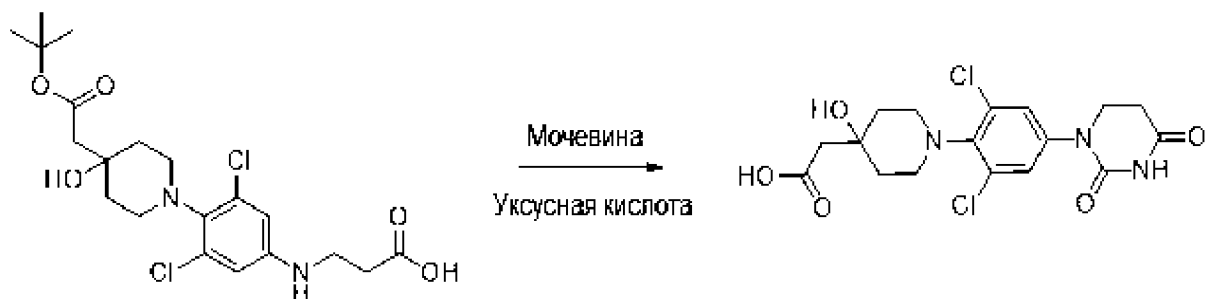
растворителя. Остаток разбавляли растворителем (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (0 - 30% Этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-2-(1-(4-амино-2,6-дихлорфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (8 г, 21,32 ммоль, 61,71% выход) в виде оранжевого масла. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 375,0 / 377,0 (M+H, в соответствии с естественным соотношением изотопов Cl)

Стадия 3: 3-[4-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-ил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3,5-дихлоранилино]пропановая кислота



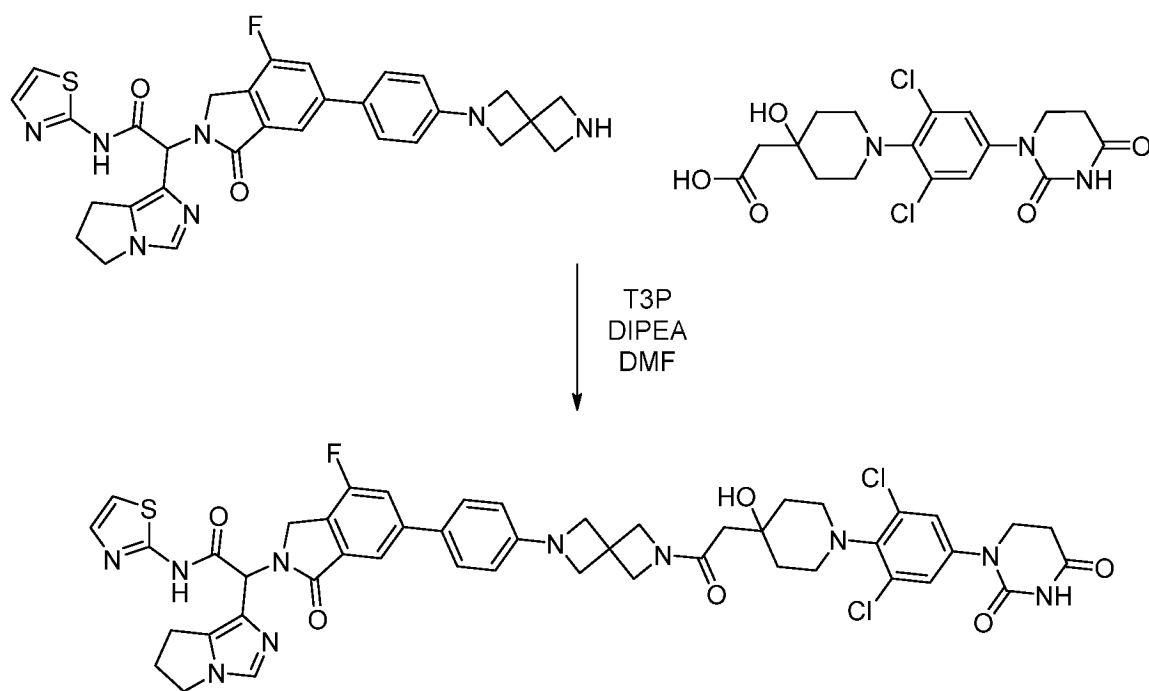
К раствору трет-бутил-2-[1-(4-амино-2,6-дихлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2 г, 5,33 ммоль) в трет-амиловом спирте (20 мл) добавляли акриловую кислоту (576,06 мг, 7,99 ммоль, 548,63 мкл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол =50/1 - 10/1 градиент) с получением 3-[4-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-ил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3,5-дихлоранилино]пропановой кислоты (1,7 г, 3,80 ммоль, 71,31% выход) в виде черного масла. ЖХМС (ИЭР+): 447,3 (M+H), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6,48 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,56 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 4H), 1,41 (s, 9H)

Стадия 4: 2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



К раствору 3-[4-[4-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3,5-дихлоранилино]пропановой кислоты (1,8 г, 4,02 ммоль) в уксусной кислоте (22 мл) добавляли мочевину (797,42 мг, 13,28 ммоль, 595,09 мкл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления растворителя и твердого вещества растирали с этанолом (80 мл) в течение 15 мин с получением 2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (850 мг, 1,96 ммоль, 48,72% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 417,9 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,77 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,72 - 1,55 (m, 4H).

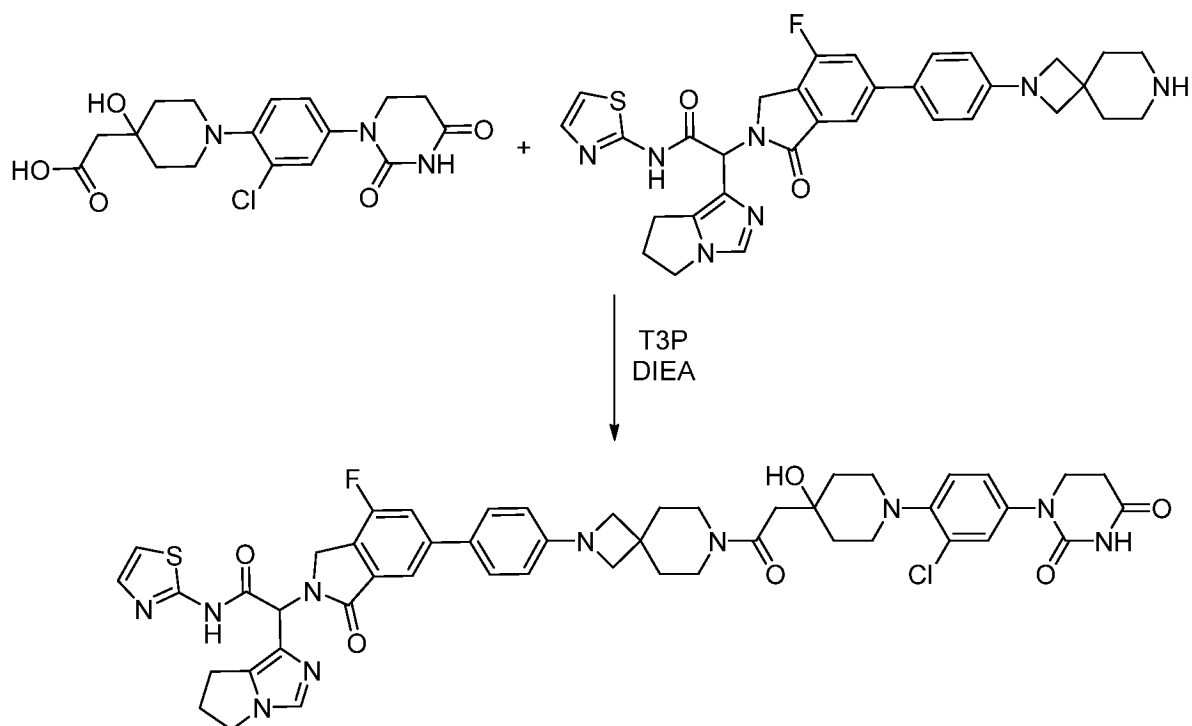
Стадия 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



К раствору 2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (124,04 мг, 298,00 мкмоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в этилацетате) (284,45 мг, 447,00 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (308,11 мг, 2,38 ммоль, 415,24 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. 2-[6-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (176,61 мг, 298 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50% в этилацетате) (189,64 мг, 298,00 мкмоль) добавляли, смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Смесь вливали в воду (50 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) добавляли. Твердое вещество собирали путем фильтрования с помощью вакуумного фильтра. Твердое вещество собирали и растворяли в дихлорметане и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex luna C18 150*40 мм*15 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил; Время проведения градиента (мин) 10). Насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) добавляли и выпавшее в осадок твердое вещество промывали водой (2 x 10 мл). Твердое вещество сушили в глубоком вакууме с получением Соединения **169** (60,54 мг, 61,92 мкмоль, 20,78% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): 967,3 (M+H), 485,3 (M/2 + H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,52 (br, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,06 - 3,93 (m, 6H), 3,78 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,49 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 3H), 2,69 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,63 (d, J = 12,4 Гц, 2H).

Пример 170.

2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамид,
Соединение 170

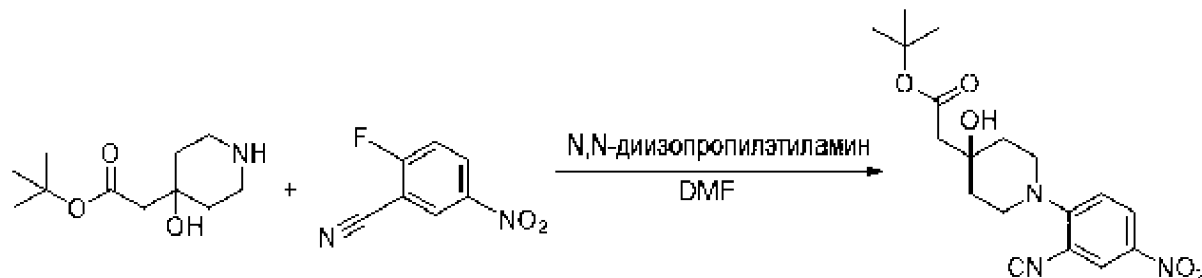


К раствору 2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, гидрохлорида (220 мг, 525,97 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (482,30 мг, 3,73 ммоль, 650 мкл), ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50% этилацетат) (338 мг, 531,14 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Затем 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (300 мг, 421,51 мкмоль) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (вода/ацетонитрил). Желаемую фракцию лиофилизировали. Соединение очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; 30% - 60% ацетонитрил в воде, 8 мин). Желаемую фракцию собирали, замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **170** (78,92 мг, 80,44 мкмоль, 15,29% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС m/z 961,2 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,69 - 12,35 (m, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 3,40 - 3,37 (m, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 4H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,69 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 1,78 (d, $J = 16,8$ Гц, 4H), 1,75 - 1,64 (m, 4H).

Пример 171.

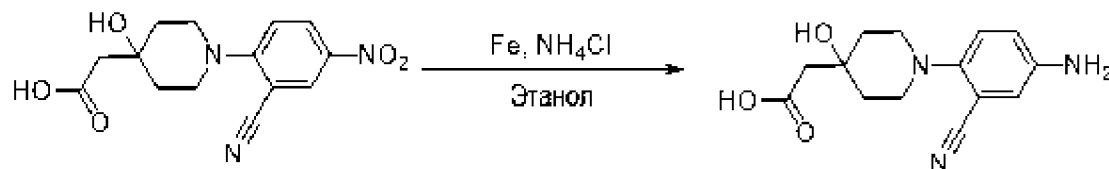
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид, Соединение 171

Стадия 1: трет-бутил-2-[1-(2-циано-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору трет-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (10 г, 46,45 ммоль) и 2-фтор-5-нитробензонитрила (7,72 г, 46,45 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (10,21 г, 78,96 ммоль, 13,75 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5 / 1) с получением трет-бутил-2-[1-(2-циано-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (15,5 г, 40,75 ммоль, 87,72% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=306,1$ ($M+H$), ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,43 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,25 (dd, J = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 2,8, 12,4 Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

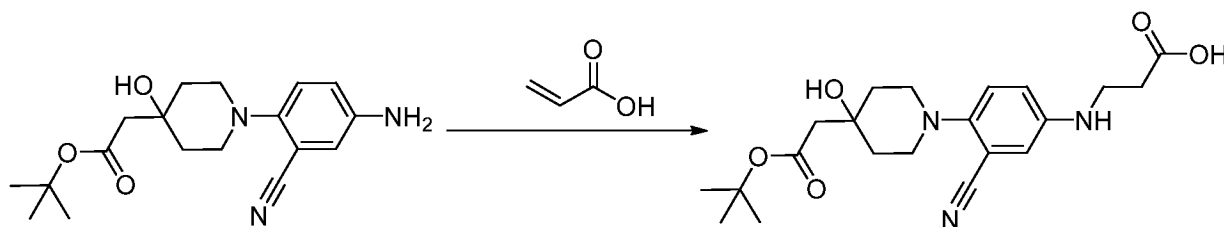
Стадия 2: трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-цианофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору трет-бутил-2-[1-(2-циано-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (14,5 г, 40,12 ммоль) в этаноле (145 мл) и воде (29 мл) добавляли Fe (6,73 г, 120,48 ммоль, 855,98 мкл) и хлорид аммония (6,44 г, 120,36 ммоль, 4,21 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита, фильтровальный осадок промывали этанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Объединенный остаток разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл).

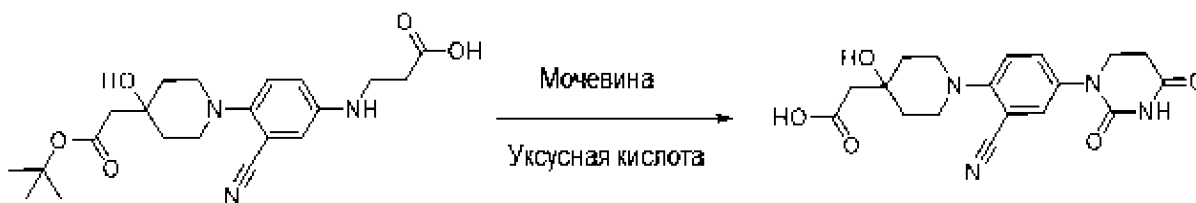
Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (120 г флэш-колонка, Элюирующая смесь: 0 - 60% этилацетат в петролейном эфире; 100 мл/мин) с получением трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-цианофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (10,28 г, 30,71 ммоль, 76,54% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 332,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,02 - 2,84 (m, 4H), 2,35 (s, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 3: 3-[4-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-цианоанилино]пропановая кислота



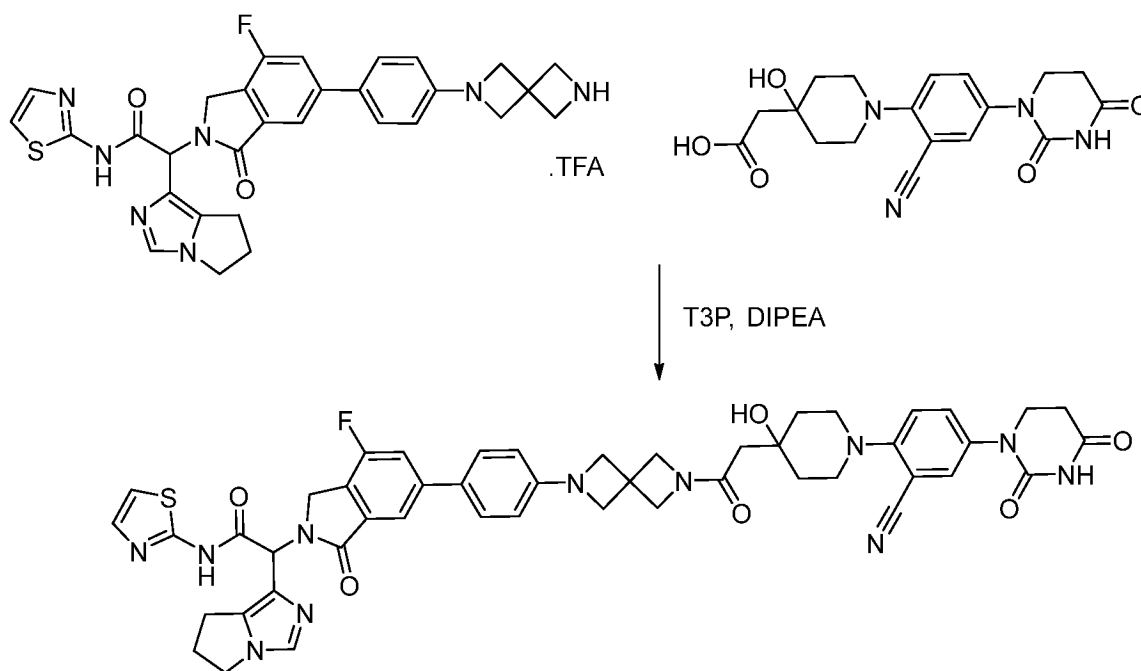
К раствору трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-цианофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (9,28 г, 28,00 ммоль) в трет-амиловом спирте (100 мл) добавляли акриловую кислоту (6,05 г, 84,01 ммоль, 5,77 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Акриловую кислоту (2,02 г, 28,00 ммоль, 1,92 мл) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 120 °С в течение еще 24 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (120 г колонка; Элюент: 0~60% PE/этилацетат градиент; 100 мл/мин) с получением 3-[4-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-илокси)-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-цианоанилино]пропановой кислоты (8,8 г, 21,16 ммоль, 75,55% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 404,2 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,22 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,22 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,02 - 2,85 (m, 4H), 2,46 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,67 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 4: гидрохлорид 2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Смесь 3-[4-[4-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-цианоанилино]пропановой кислоты (7,8 г, 19,33 ммоль) и мочевины (3,83 г, 63,80 ммоль, 2,86 мл) в AcOH (70 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (HCl условия) с последующим растиранием с этанолом (50 мл) при 25 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали этанолом (15 мл). Фильтровальный осадок сушили в вакууме с получением гидрохлорида 2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (4,88 г, 11,82 ммоль, 61,13% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 373,1 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,07 (s, 1H), 10,51 - 10,35 (m, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,75 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,24 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H).

Стадия 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



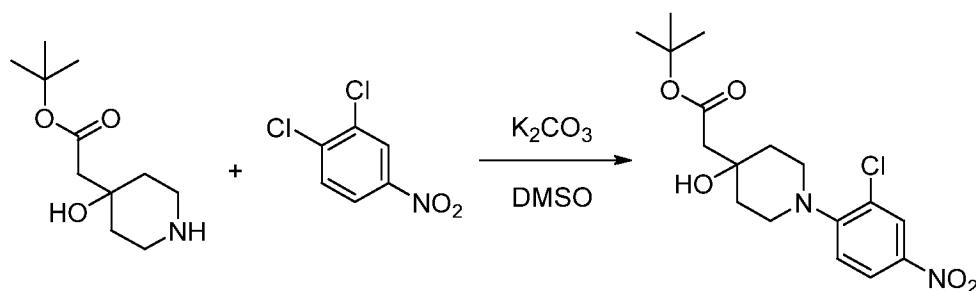
К раствору гидрохлорида 2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (300 мг, 733,79 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (667,80 мг, 5,17 ммоль, 900 мкл) и ангидрид пропилфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате (480,00 мг, 754,29 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем 2-[6-[4-(2,6-

диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (400 мг, 585,07 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ (поток: 60 мл/мин; градиент: 20-50% ацетонитрил в воде (0,225% муравьиная кислота) в течение 10 мин; колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 15 мкм) и лиофилизировали с получением Соединения **171** (41,66 мг, 42,52 мкмоль, 5,79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z: 924,4 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,54 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,80 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 6H), 3,75 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,24 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 3H), 2,56 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 2,47 - 2,44 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,70 (d, J = 12,0 Гц, 2H).

Пример 172.

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид,
Соединение **172**

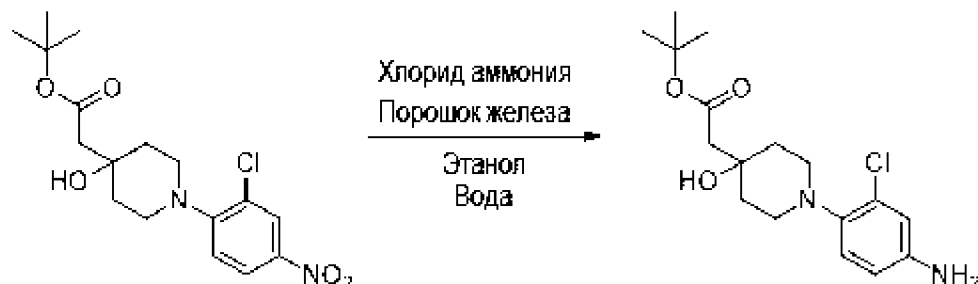
Стадия 1: трет-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору 1,2-дихлор-4-нитробензола (10 г, 52,08 ммоль) и 1,2-дихлор-4-нитробензола (10 г, 52,08 ммоль) в диметилсульфоксиде (100 мл) добавляли карбонат калия (21,6 г, 156,25 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и вливали в воду (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (2 x 200 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-

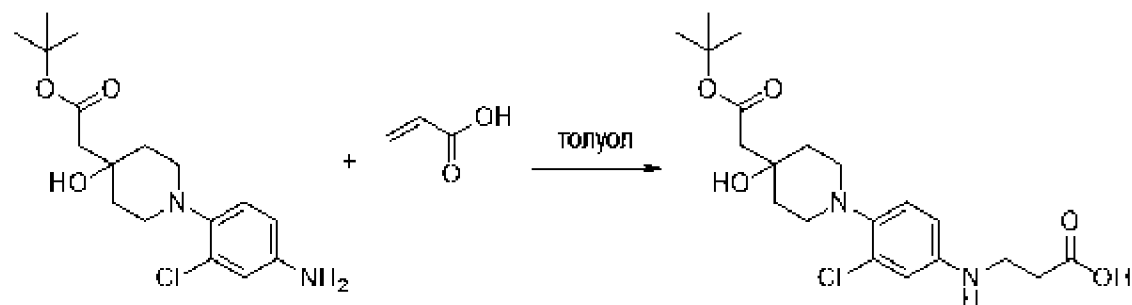
пиперидил]ацетата (18 г, 42,72 ммоль, 82,01% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,20 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,12 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,29 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

Стадия 2: трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К смеси трет-бутил-2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (18 г, 48,54 ммоль) и этанола (400 мл), воды (80 мл) добавляли хлорид аммония (7,79 г, 145,62 ммоль, 5,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до отгонки растворителя, смесь вливали в воду (400 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (200 мл x 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 6,88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,46 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

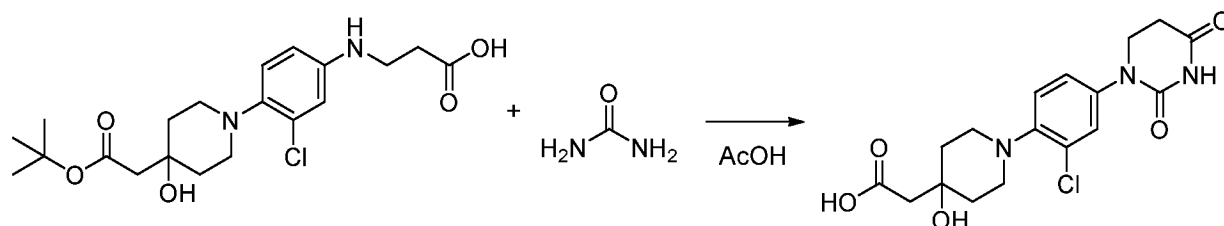
Стадия 3: 3-[4-[4-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-хлоранилино]пропановая кислота



К раствору трет-бутил-2-[1-(4-амино-2-хлорфенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13 г, 38,14 ммоль) в толуоле (91 мл) добавляли акриловую кислоту (3,30 г, 45,77 ммоль, 3,14 мл). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Продукт очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (C18 колонка, с муравьиной кислотой в качестве модификатора фазы) с получением 3-[4-

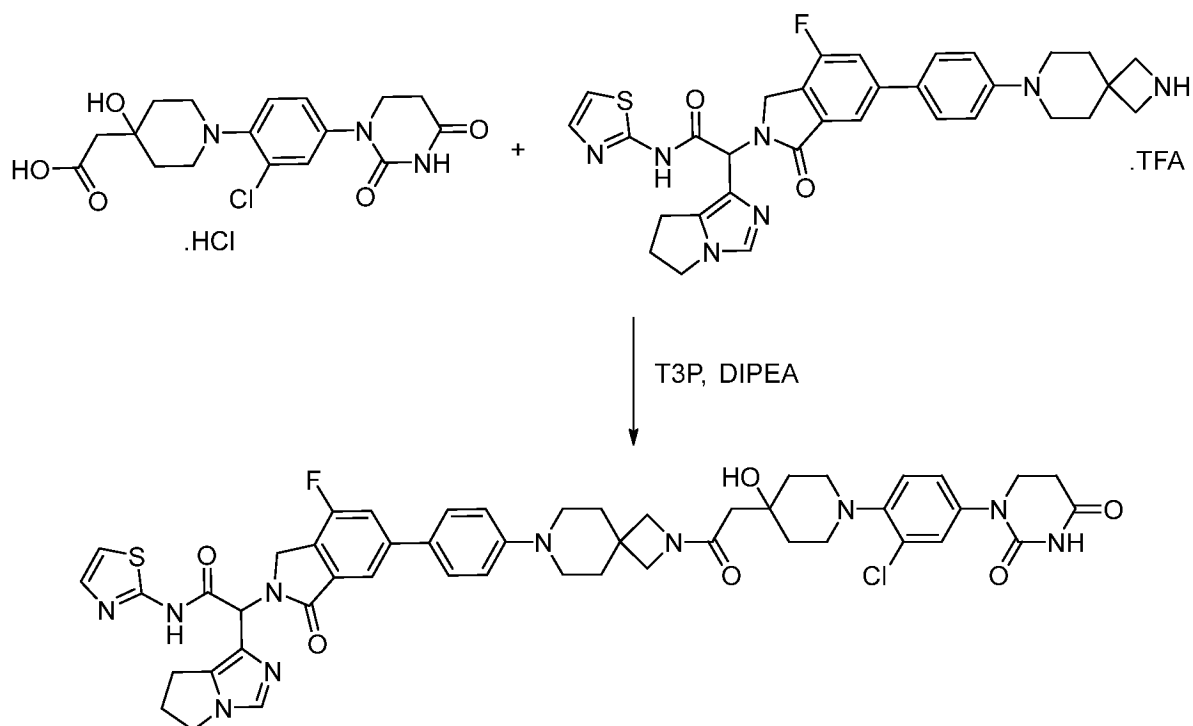
[4-(2-трет-бутоксипропан-2-ил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-хлоранилинопропановой кислоты (9,9 г, 22,54 ммоль, 59,09% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР⁺): 413,2 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,23 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,19 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 4: гидрохлорид 2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



К раствору 3-[4-(2-трет-бутоксипропан-2-ил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-хлоранилинопропановой кислоты (9,9 г, 23,98 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли мочевины (4,75 г, 79,12 ммоль, 3,55 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с этанолом (40 мл) при 25 °С в течение 16 ч. Твердое вещество сушили в вакууме с получением гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (3,87 г, 9,07 ммоль, 37,82% выход) получали в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 382,1 [M + H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,39 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 3,74 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,00 (d, J = 6,0 Гц, 4H), 2,68 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H).

Стадия 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид

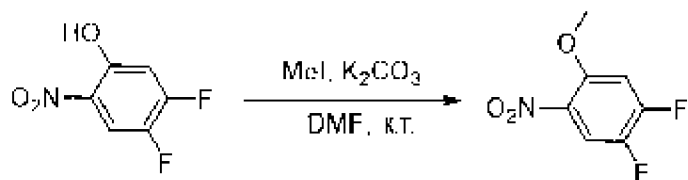


К раствору гидрохлорида 2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (200 мг, 478,16 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (430,36 мг, 3,33 ммоль, 580 мкл) и ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50% в этилацетате) (302 мг, 474,57 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (270 мг, 379,36 мкмоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (поток: 40 мл/мин; градиент: 5-54% ацетонитрил в воде в течение 31 мин; колонка: I.D,31 мм × H140 мм, Welch Ultimate Xb C18 20-40 мкм; 120Å). Желаемую фракцию лиофилизировали с получением Соединения **172** (76,22 мг, 78,48 мкмоль, 16,55% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z 961,3 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,52 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 2,8, 11,2 Гц, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,80 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 4H), 3,74 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 4H), 2,98 (d, J = 6,0 Гц, 4H), 2,77 - 2,66 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 6H), 1,71 - 1,65 (m, 2H).

Пример 173.

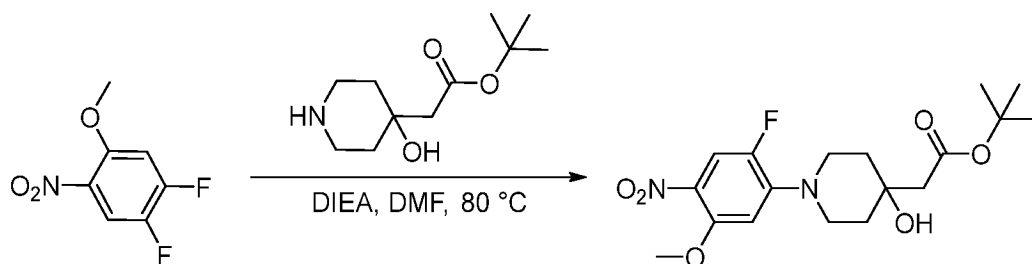
2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1, Соединение 173

Стадия 1: 1,2-дифтор-4-метокси-5-нитробензол



К раствору 4,5-дифтор-2-нитрофенола (500 мг, 2,86 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат калия (1,18 г, 8,57 ммоль, 517,04 мкл) и йодметан (1,22 г, 8,57 ммоль, 533,33 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Этилацетат (20 мл) и воду (20 мл) добавляли в реакционную смесь и слои разделяли. Органическую фазу промывали водой (3 × 20 мл) с последующим добавлением насыщенного солевого раствора (3 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,2-дифтор-4-метокси-5-нитробензола (550 мг, 2,91 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8,23 (dd, *J* = 8,4, 10,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H).

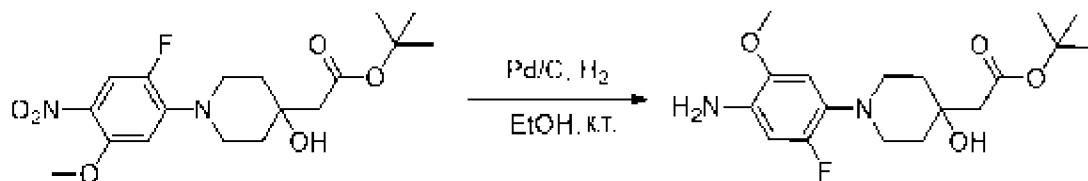
Стадия 2: *трет*-бутил-2-[1-(2-фтор-5-метокси-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



К раствору 1,2-дифтор-4-метокси-5-нитробензола (550 мг, 2,91 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли *трет*-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетат (626 мг, 2,91 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (645,54 мг, 4,99 ммоль, 0,87 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. После охлаждения до 25 °С, этилацетат (20 мл) и воду (20 мл) добавляли в реакционную смесь и слои разделяли. Органическую фазу промывали водой (3 × 20 мл) с последующим добавлением насыщенного солевого раствора (3 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-2-[1-(2-

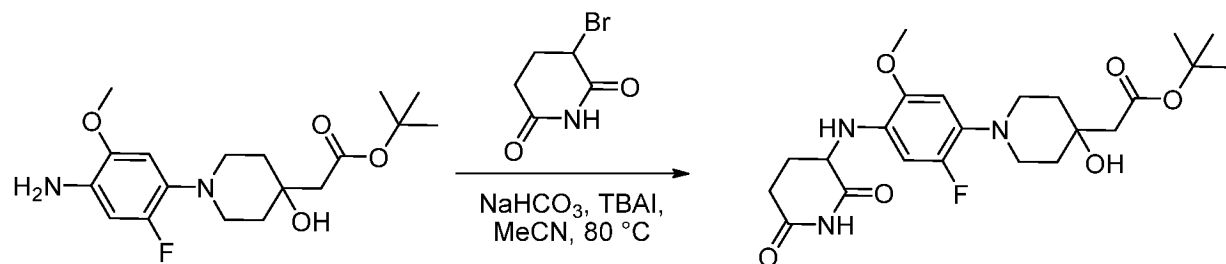
фтор-5-метокси-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1 г, 2,47 ммоль, 85% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 385,1 $[M + H]^+$

Стадия 3: *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фтор-5-метоксифенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



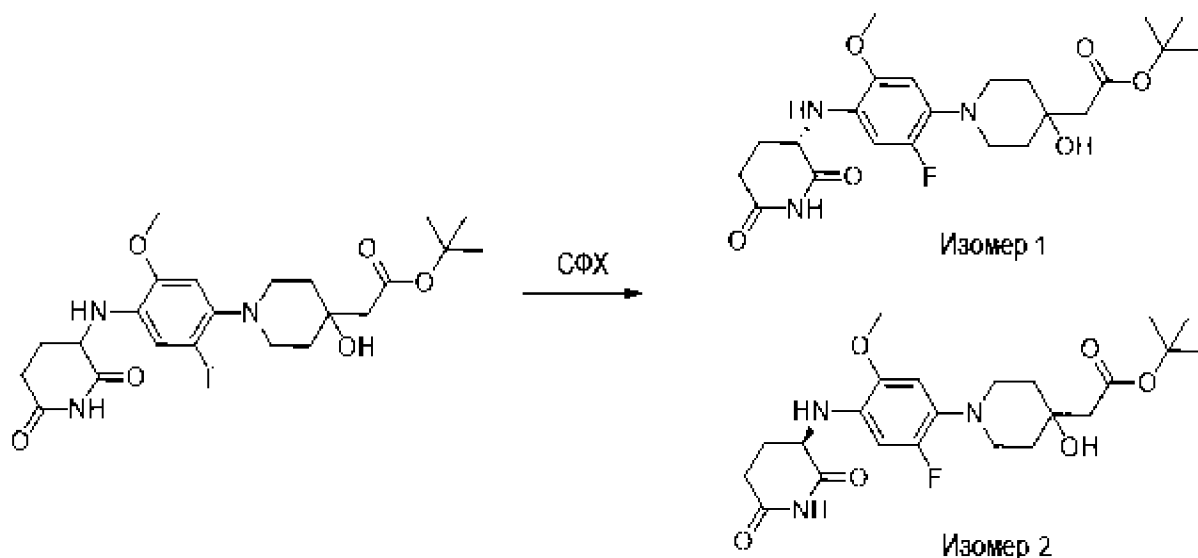
К раствору *трет*-бутил-2-[1-(2-фтор-5-метокси-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1 г, 2,60 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли палладий, 10% на угле (100 мг) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтровальный осадок промывали этанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фтор-5-метоксифенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1 г, 2,60 ммоль, >98% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 355,1 $[M + H]^+$

Стадия 4: *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат



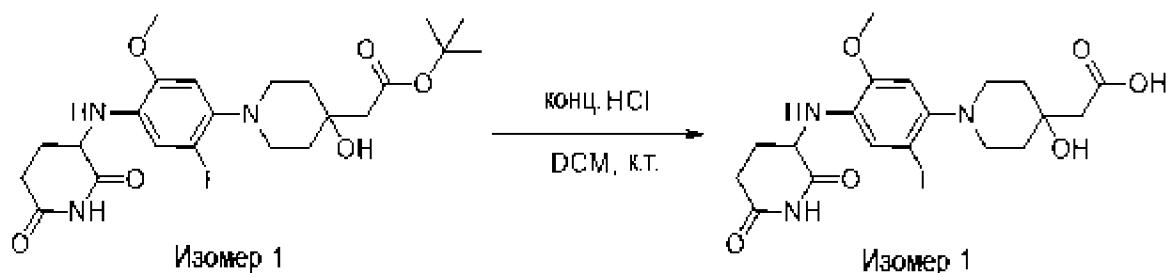
К раствору *трет*-бутил-2-[1-(4-амино-2-фтор-5-метоксифенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (200 мг, 564,31 мкмоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (217 мг, 1,13 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли бикарбонат натрия (142 мг, 1,69 ммоль, 65,74 мкл) и йодид тетрабутиламмония (21 мг, 56,85 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После охлаждения до 25 °С, реакцию концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1 - 1/4) с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (200 мг, 421,04 мкмоль, 75% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 466,2 $[M + H]^+$

Стадия 5: *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 1 и *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат, изомер 2



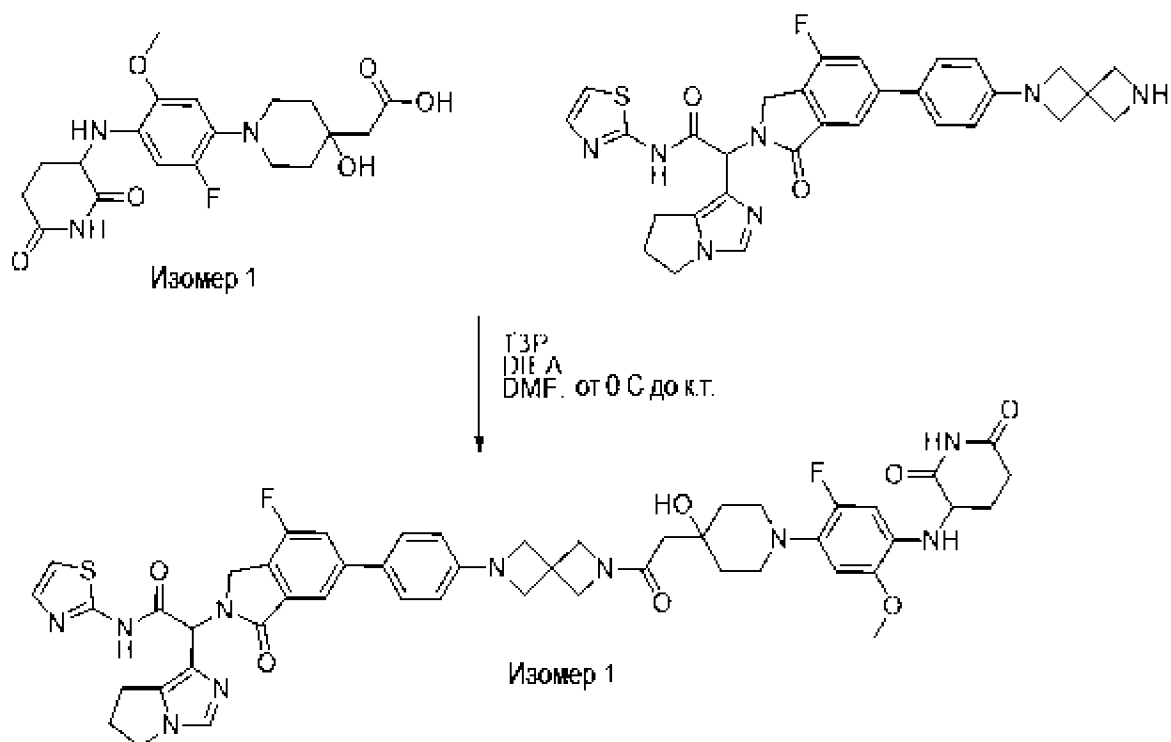
Рацемический *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат разделяли методом хиральной СФХ (условия изопропанол, колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 30 мм, 10 мкм); В%: 50%-50%; 4,0 мин, 25 мин) с получением двух наборов фракций. Элюированный первым набор фракций выпаривали с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата, изомера 1 (100 мг, 212,67 мкмоль, 50% выход) в виде коричневого твердого вещества (ЖХМС (ИЭР): m/z 466,1 $[M+H]^+$). Элюированный вторым набор фракций выпаривали с получением *трет*-бутил-2-[1-[4-[[3*R*]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (70 мг, 148,87 мкмоль, 35% выход) в виде коричневого твердого вещества (ЖХМС (ИЭР): m/z 466,1 $[M+H]^+$).

Стадия 6: 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота, изомер 1



К раствору *трет*-бутил-2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата, изомера 1 (100 мг, 214,82 мкмоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 0,1 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления при 35 °С с получением 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, гидрохлорида (92 мг, 196,02 мкмоль, 91% выход, HCl соль) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z 410,1 [M + H]⁺

Стадия 7: 2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[3(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

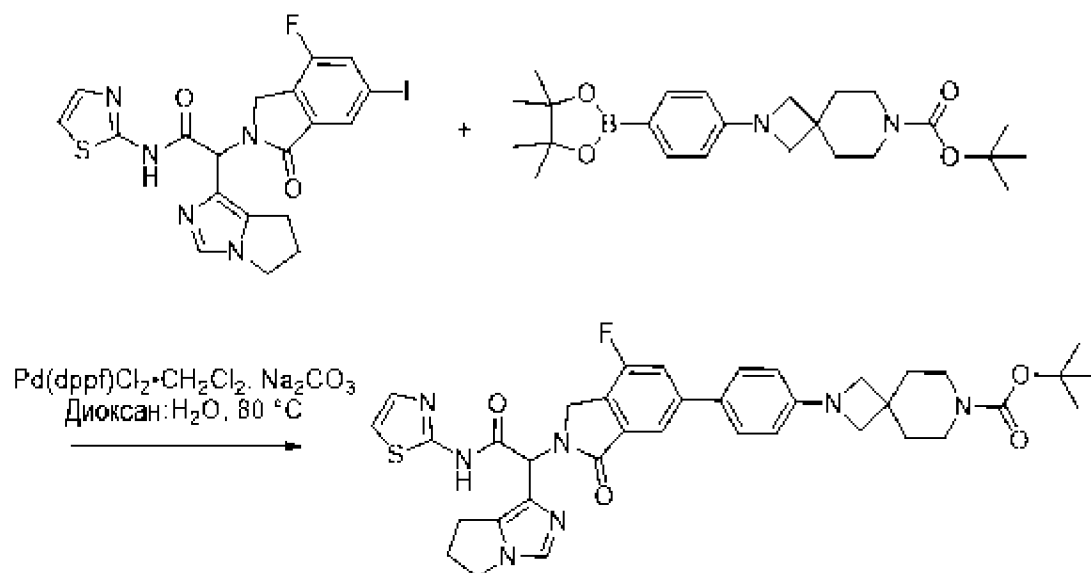


К раствору 2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты, изомера 1, гидрохлорида (92 мг, 206,34 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (192,92 мг, 1,49 ммоль, 260,00 мкл) и ангидрид пропилфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате (132 мг, 207,43 мкмоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Затем 2-[6-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамида, трифторацетат (113 мг, 165,28 мкмоль) добавляли и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (поток: 40

мл/мин; градиент: 5-51% ацетонитрил в воде в течение 28 мин; колонка: внутр. диаметр 31 мм × Н 140 мм, Welch Ultimate Xb C18 20-40 мкм; 120Å) и лиофилизировали с получением Соединения **173** (51,97 мг, 53,54 мкмоль, 26% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 961,3 $[M + H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 12,50 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 - 6,50 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 5,07 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,04 - 3,92 (m, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,23 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,82 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,63 (d, J = 12,4 Гц, 2H).

Пример 174. Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, Соединение 175

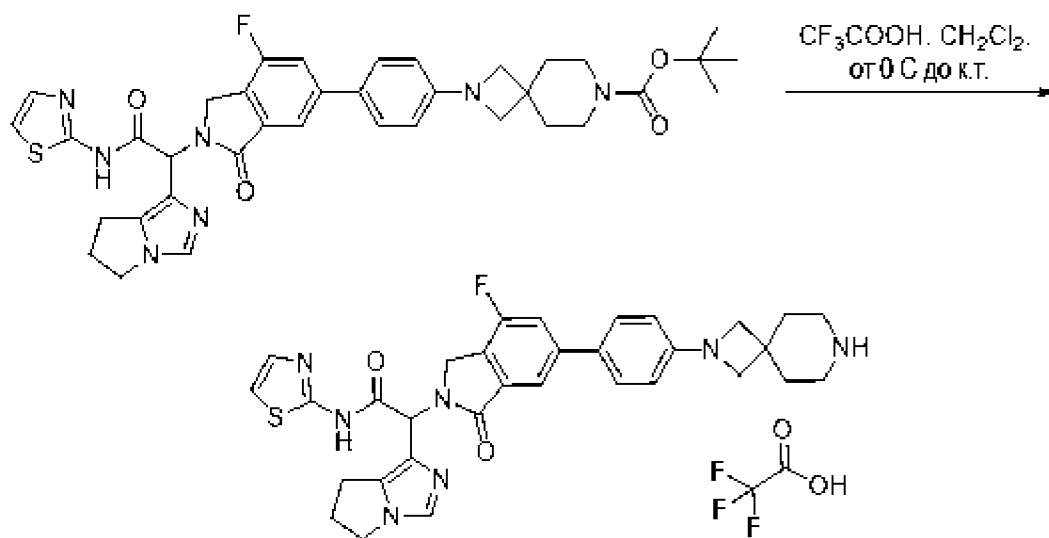
Стадия 1: трет-Бутил-2-(4-(2-(1-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-6-йод-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-тиазол-2-илацетамида (800 мг, 1,53 ммоль) и трет-бутил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (785,82 мг, 1,83 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли карбонат натрия

(486,08 мг, 4,59 ммоль, 192,12 мкл) в воде (4 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и затем [1,1' Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (124,77 мг, 152,87 мкмоль) добавляли и дополнительно дегазировали в течение 10 минут. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) при элюции 3% метанолом в дихлорметане с получением *tert*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (400 мг, 549,14 мкмоль, 35,92% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 698,3 [M+H]⁺.

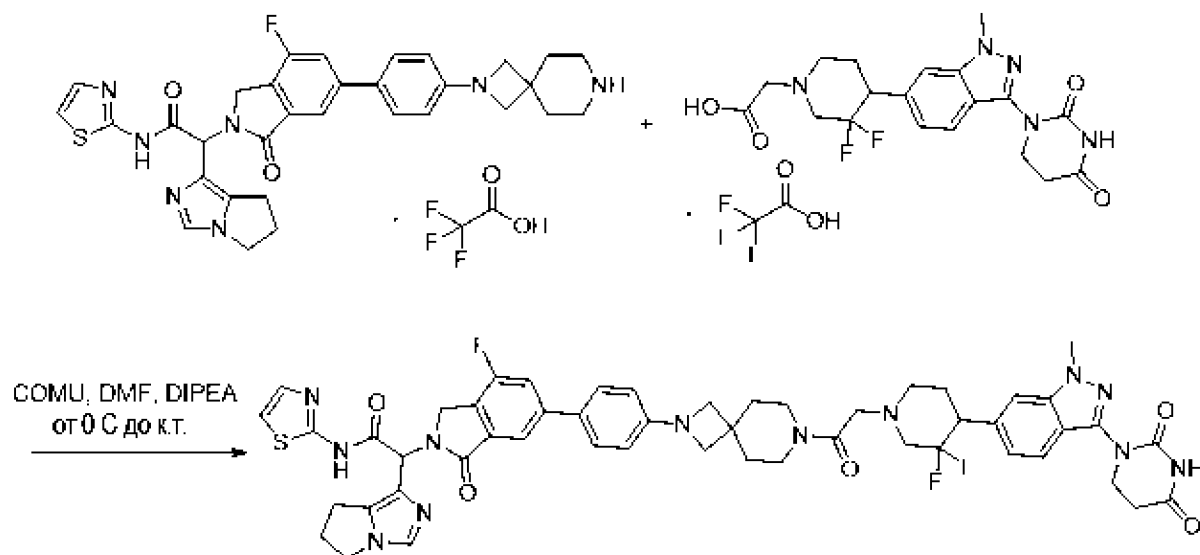
Стадия 2: 2-(6-(4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



В однокорную круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор *tert*-бутил-2-[4-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 573,21 мкмоль) в безводном дихлорметане (2,0 мл), при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (457,52 мг, 4,01 ммоль, 309,13 мкл) капельно и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток перегоняли совместно с дихлорметаном и растирали с Et₂O (50 мл) с получением 2-[6-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетата (400 мг,

472,09 мкмоль, 82,36% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 598,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



В однокорную круглодонную колбу емкостью 10 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 2-[6-[4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамида; 2,2,2-трифторацетата (180 мг, 252,91 мкмоль) и 2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты; 2,2,2-трифторацетата (135,41 мг, 252,91 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл), добавляли 1-диизопропилэтиламин (163,43 мг, 1,26 ммоль, 220,26 мкл) в атмосфере азота при 0°C. Затем **гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения** (162,47 мг, 379,36 мкмоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Неочищенную смесь непосредственно вводили в C18 колонку (100 г) для очистки в ходе элюции (0% - 50% ацетонитрила в воде + 0,1% ацетат аммония в течение 30 минут, затем резкий градиент к 100% ацетонитрилу). Чистую фракцию замораживали и лиофилизировали с получением Соединения **174** (130 мг, 129,47 мкмоль, 51,19% выход) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+) m/z : 1002,3 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 12,50 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 10,80$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,40$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s,

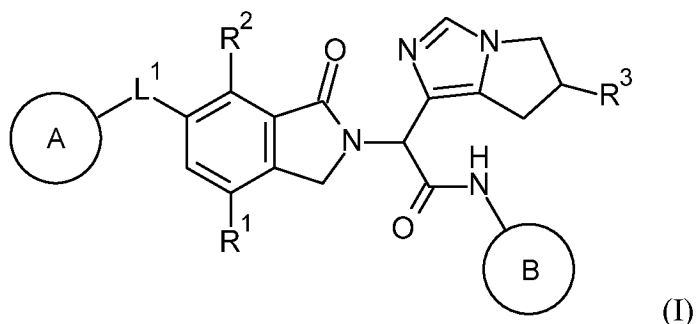
1H), 7,48 (d, $J = 3,60$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J = 8,80$ Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,81 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J = 17,60$ Гц, 1H), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,93 (t, $J = 6,80$ Гц, 3H), 3,70 (t, $J = 6,40$ Гц, 4H), 3,51 (d, $J = 13,60$ Гц, 5H), 3,42 (d, $J = 16,00$ Гц, 3H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,02 (d, $J =$ Гц, 1H), 2,68 (t, $J = 2,00$ Гц, 3H), 2,34-2,33 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 3H), 1,73 (bs, 2H), (Поглощение водой).

Все публикации и патентные заявки, которые процитированы в описании настоящего изобретения, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана в качестве включенной посредством ссылки.

Хотя представленное выше настоящее изобретение было описано с некоторыми подробностями посредством иллюстраций и примеров для целей ясности понимания, в свете описания настоящего изобретения для обычного специалиста в данной области техники легко становится очевидным, что определенные изменения и модификации могут быть произведены без отклонения от идеи и выхода за пределы объема настоящего изобретения, которое определено в приложенной формуле изобретения. Кроме того, специалисты в данной области техники смогут определить или оценить с применением не более чем рутинных экспериментов множество эквивалентов для конкретных вариантов осуществления и способов, которые описаны в настоящем документе. Такие эквивалентны предназначены для включения в объем настоящей заявки.

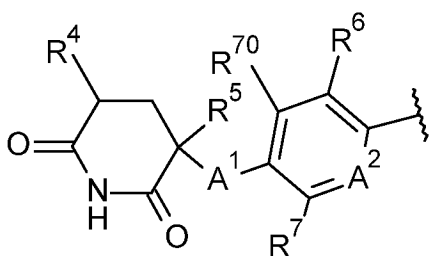
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),

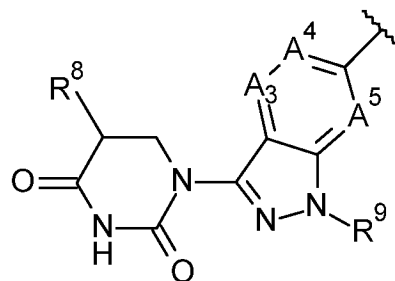


причем

A выбран из кольцевых систем AF и AG;



AF



AG

A¹ выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A² выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵²-;

A³ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵³-;

A⁴ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁴-;

A⁵ выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁵-;

R¹ выбран из

- i) H,
 - ii) галогена
 - iii) C₁₋₆-алкила;
- R⁵² выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) C₁₋₆-алкокси,
 - v) галоген-C₁₋₆-алкокси,
 - vi) C₁₋₆-алкила,
 - vii) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - viii) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - ix) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁵³, R⁵⁴ и R⁵⁵ независимо выбраны из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) C₁₋₆-алкила,
 - iv) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - v) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R² выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) C₁₋₆-алкила,
 - iv) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - v) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R³ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) C₁₋₆-алкила,
 - iv) галоген-C₁₋₆-алкила,
 - v) C₃₋₈-циклоалкила, и
 - vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;
- R⁴ и R⁵ представляют собой H;

или R^4 и R^5 совместно образуют $-(CH_2)_q-$;

q составляет 1 или 2;

R^6 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C_{1-6} -алкокси,
- v) галоген- C_{1-6} -алкокси,
- vi) C_{1-6} -алкила,
- vii) галоген- C_{1-6} -алкила,
- viii) C_{3-8} -циклоалкила, и
- ix) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^7 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C_{1-6} -алкила,
- v) галоген- C_{1-6} -алкила,
- vi) C_{3-8} -циклоалкила, и
- vii) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^{70} выбран из

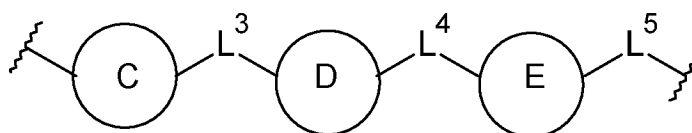
- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C_{1-6} -алкила,
- v) галоген- C_{1-6} -алкила,
- vi) C_{3-8} -циклоалкила, и
- vii) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

R^8 представляет собой H;

R^9 выбран из

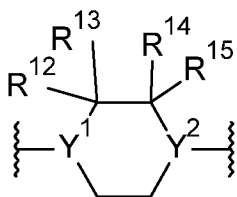
- i) H, и
- ii) C_{1-6} -алкила;

L^1 представляет собой

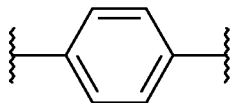


;

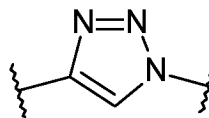
С отсутствует или выбран из кольцевых систем F, G и H;



F



G



H

Y^1 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

Y^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR¹⁶-;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из

i) -H-,

ii) галогена, и

iii) гидрокси-С₁₋₆-алкила;

R^{16} выбран из

i) -H-,

ii) гидрокси, и

iii) фтора;

L^3 отсутствует или выбран из

i) -(CH₂)_m-C(O)-,

ii) -C(O)-(CH₂)_p-,

iii) -C(O)-C(O)-,

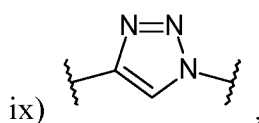
iv) -NR¹⁰-C(O)-,

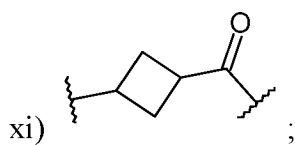
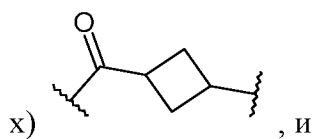
v) -C(O)-NR¹⁰-,

vi) -C(O)O-,

vii) -CH₂-CF₂-CH₂-,

viii) -CH₂-,





m составляет 0, 1 или 2;

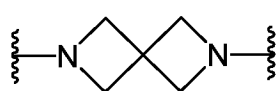
p составляет 0, 1, 2 или 3;

R^{10} выбран из

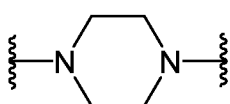
i) H, и

ii) C_{1-6} -алкила;

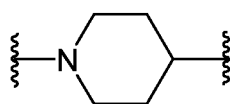
D выбран из кольцевых систем I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W и X, причем каждая кольцевая система необязательно является замещенной и содержит от одного до трех заместителей, выбранных из R^{80} , R^{81} и R^{82} .



I



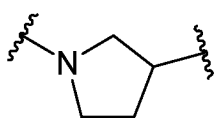
J



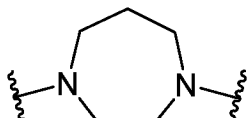
K



L



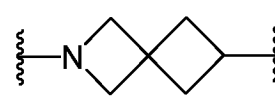
M



N



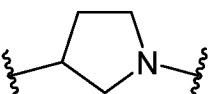
O



P



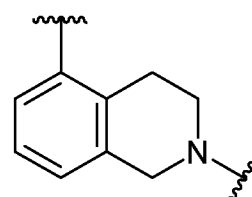
Q



R



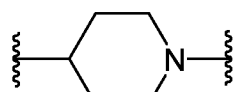
S



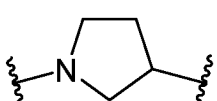
T



U



V



W



X

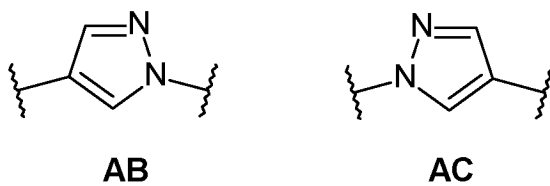
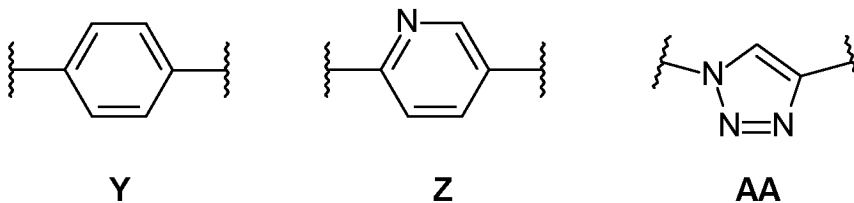
R^{80} , R^{81} и R^{82} независимо выбраны из

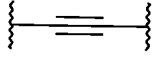
- i) галогена,
- ii) циано,
- iii) гидроксигруппы,
- iv) гидроксигруппы-С₁₋₆-алкила,
- v) С₁₋₆-алкокси,
- vi) галоген-С₁₋₆-алкокси,
- vii) С₁₋₆-алкила,
- viii) галоген-С₁₋₆-алкила,
- ix) С₃₋₈-циклоалкила, и
- x) галоген-С₃₋₈-циклоалкила;

L⁴ отсутствует или выбран из

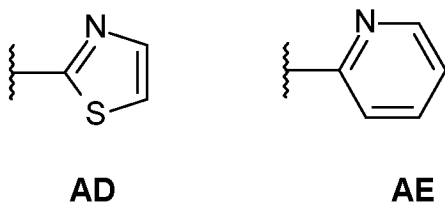
- i) -NR¹¹-C(O)-,
- ii) -CH₂-, и
- iii) -O-;

E выбран из кольцевых систем Y, Z, AA, AB и AC;



L⁵ отсутствует или представляет собой  ;

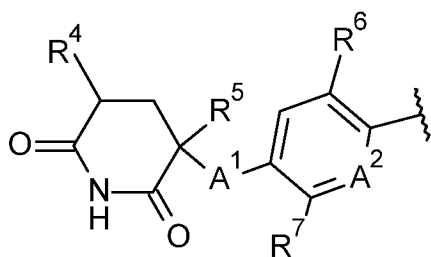
V выбран из кольцевых систем AD и AE;



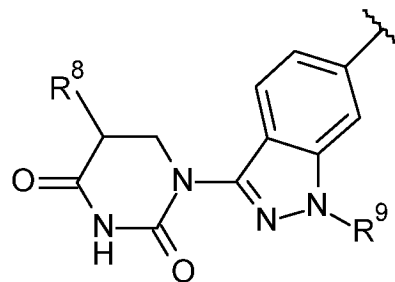
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по п. 1, причем

A выбран из кольцевых систем AF и AG;



AF



AG

A¹ выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A² выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

R¹ выбран из

i) H, и

ii) галогена;

R² представляет собой H;

R³ выбран из

i) H, и

ii) галогена;

R⁴ представляет собой H;

R⁵ представляет собой H;

или R⁴ и R⁵ совместно образуют -(CH₂)_n-;

n составляет 1;

R⁶ выбран из

i) H,

ii) галогена,

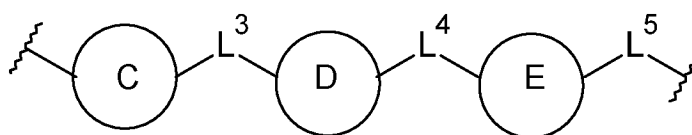
iii) циано, и

iv) галоген-C₁₋₆-алкила;

R⁷ представляет собой H;

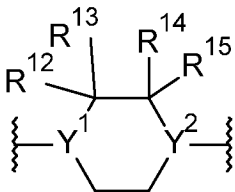
R⁸ представляет собой H;

R⁹ представляет собой C₁₋₆-алкил;



L^1 представляет собой

C отсутствует или представляет собой кольцевую систему F;



F

Y^1 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

Y^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR¹⁶-;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из

i) H, и

ii) галогена;

R^{16} выбран из

i) H, и

ii) гидроксигруппы;

L^3 выбран из

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) $-C(O)-C(O)-$, и

iv) $-NR^{10}-C(O)-$;

m составляет 1;

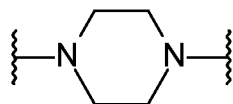
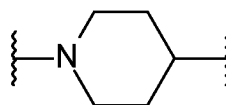
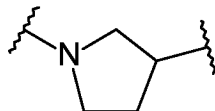
p составляет 1 или 3;

R^{10} выбран из

i) H, и

ii) C₁₋₆-алкила;

D выбран из кольцевых систем I, J, K, L и M;

**I****J****K****L****M**

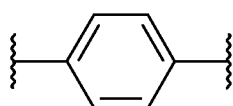
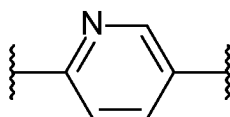
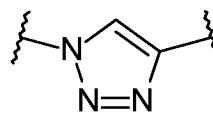
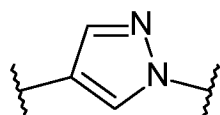
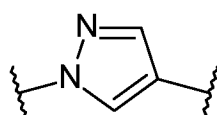
L^4 выбран из

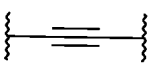
i) $-NR^{11}-C(O)-$,

ii) $-CH_2-$, и

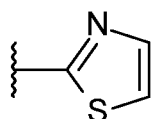
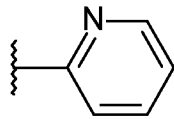
iii) $-O-$;

Е выбран из кольцевых систем Y, Z и AA, AB и AC;

**Y****Z****AA****AB****AC**

L^5 представляет собой  ;

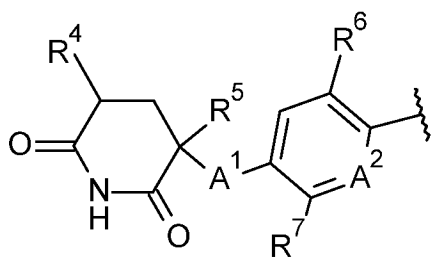
В выбран из кольцевых систем AD и AE;

**AD****AE**

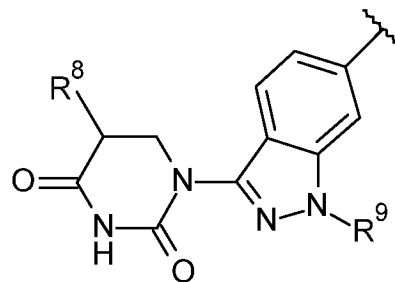
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по п. 1 или 2, причем

A выбран из кольцевых систем AF и AG;



AF



AG

A¹ выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A² выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

R¹ выбран из

i) H, и

ii) фтора;

R² представляет собой H;

R³ выбран из

i) H, и

ii) фтора;

R⁴ представляет собой H;

R⁵ представляет собой H;

или R⁴ и R⁵ совместно образуют -(CH₂)_q-;

q составляет 1;

R⁶ выбран из

i) H,

ii) фтора,

iii) циано,

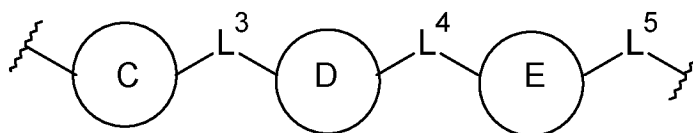
iv) дифторметила, и

v) трифторметила;

R⁷ представляет собой H;

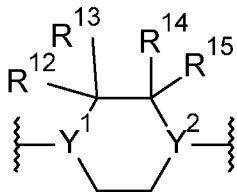
R⁸ представляет собой H;

R⁹ представляет собой метил;



L^1 представляет собой

C представляет собой кольцевую систему F;



F

Y^1 выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

Y^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR¹⁶-;

R^{12} и R^{13} представляет собой фтор;

R^{14} и R^{15} представляют собой H;

R^{16} выбран из

i) H, и

ii) гидроксид;

L^3 выбран из

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) $-C(O)-C(O)-$, и

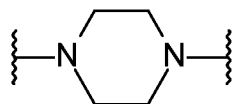
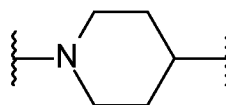
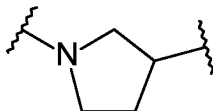
iv) $-NR^{10}-C(O)-$;

m составляет 1;

p составляет 1 или 3;

R^{10} представляет собой H;

D выбран из кольцевых систем I, J, K, L и M;

**I****J****K****L****M**

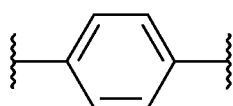
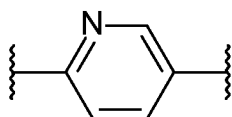
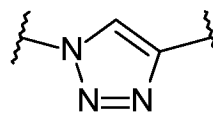
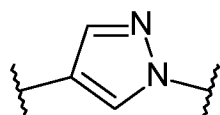
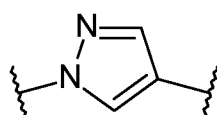
L^4 выбран из

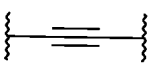
i) $-NR^{11}-C(O)-$,

ii) $-CH_2-$, и

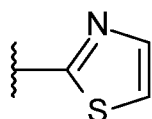
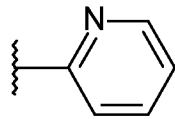
iii) $-O-$;

Е выбран из кольцевых систем Y, Z, AA, AB и AC;

**Y****Z****AA****AB****AC**

L^5 представляет собой  ;

В выбран из кольцевых систем AD и AE;

**AD****AE**

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-3, причем А представляет собой кольцевую систему AF.

5. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-4, причем A^1 представляет собой -N-.

6. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-5, причем A^2 представляет собой -CH-.

7. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-6, причем R^1 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

8. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-7, причем R^1 выбран из

- i) H, и
- ii) фтора.

9. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-8, причем R^1 представляет собой фтор.

10. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-9, причем R^2 представляет собой H.

11. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-10, причем R^3 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

12. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-11, причем R^3 выбран из

- i) H, и
- ii) фтора.

13. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-12, причем R^4 представляет собой H.

14. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-13, причем R^5 представляет собой H.

15. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-14, причем R^6 выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано, и
- iv) галоген- C_{1-6} -алкила.

16. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-15, причем R^7 представляет собой H.

17. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-16, причем R^8 представляет собой H.

18. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-17, причем R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил.

19. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-18, причем R^9 представляет собой метил.

20. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-19, причем n составляет 1.

21. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-20, причем C отсутствует или представляет собой кольцевую систему F.

22. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-21, причем C представляет собой кольцевую систему F.

23. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-22, причем R^{12} и R^{13} представляет собой фтор.

24. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-23, причем R^{14} и R^{15} представляют собой H.

25. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-24, причем R^{16} выбран из

i) H, и

ii) гидроксигруппы.

26. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-25, причем R^{16} представляет собой H.

27. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-26, причем L^3 выбран из

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) $-C(O)-C(O)-$, и

iv) $-NR^{10}-C(O)-$.

28. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-27, причем m составляет 1.

29. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-28, причем p составляет 1 или 3.

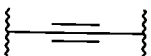
30. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-29, причем R¹⁰ выбран из

- i) H, и
- ii) C₁₋₆-алкила.

31. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-30, причем D выбран из кольцевых систем I, J, K, L и M.

32. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-31, причем L⁴ выбран из

- i) -NR¹¹-C(O)-,
- ii) -CH₂-, и
- iii) -O-.

33. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-32, причем L⁴ представляет собой .

34. Соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 1-33, выбранные из группы, которую составляют

5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид;

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетил]-4-пиперидил]пиперидин-2-карбоксамид;

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]пиперидин-2-карбоксамид;

5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиперидин-2-карбоксамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклогексил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-

ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-(трифторметил)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-

дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиперидил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиперидил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиперидил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[((3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино)-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;
или их фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-34 и терапевтически инертный носитель.

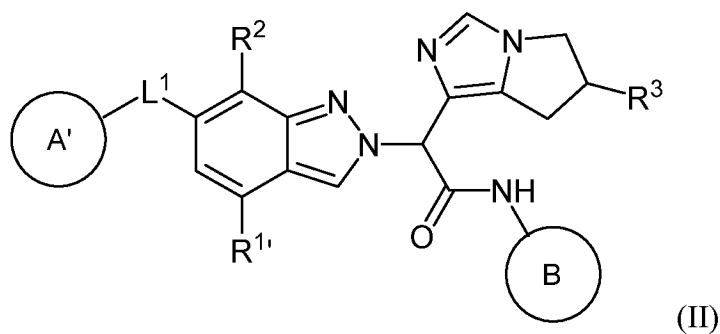
37. Применение соединения по любому из пп. 1-34 для лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

38. Соединение по любому из пп. 1-34 для лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

39. Применение соединения по любому из пп. 1-34 для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

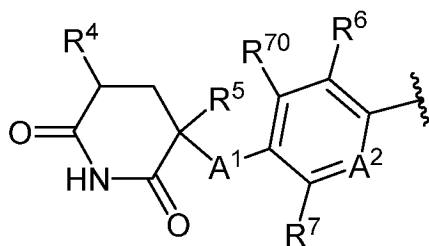
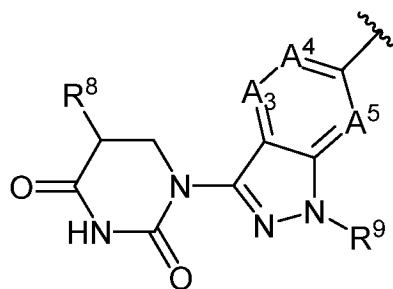
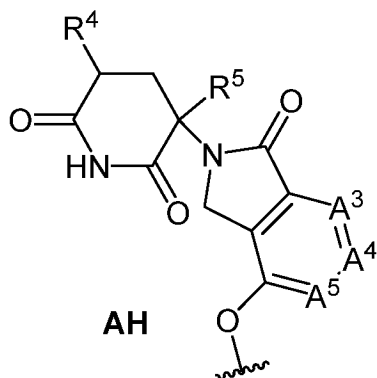
40. Способ лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R, причем в способе предусмотрено введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34.

41. Соединение формулы (II),



причем

A' выбран из кольцевых систем AF, AG и AH;

**AF****AG****AH**

A^1 выбран из

i) -NH-, и

ii) -O-;

A^2 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵²-;

A^3 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵³-;

A^4 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁴-;

A^5 выбран из

i) -N-, и

ii) -CR⁵⁵-;

$R^{1'}$ выбран из

i) H,

ii) галогена,

iii) C₁₋₆-алкила

iv) циано,

- v) C₁₋₆-алкокси,
- vi) галоген-C₁₋₆-алкокси,
- vii) C₁₋₆-алкила,
- viii) галоген-C₁₋₆-алкила,
- ix) C₃₋₈-циклоалкила, и
- x) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R⁵² выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C₁₋₆-алкокси,
- v) галоген-C₁₋₆-алкокси,
- vi) C₁₋₆-алкила,
- vii) галоген-C₁₋₆-алкила,
- viii) C₃₋₈-циклоалкила, и
- ix) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R⁵³, R⁵⁴ и R⁵⁵ независимо выбраны из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C₁₋₆-алкила,
- iv) галоген-C₁₋₆-алкила,
- v) C₃₋₈-циклоалкила, и
- vi) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R² выбран из

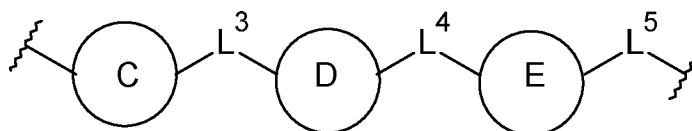
- i) H,
- ii) галогена,
- iii) циано,
- iv) C₁₋₆-алкила,
- v) галоген-C₁₋₆-алкила,
- vi) C₃₋₈-циклоалкила, и
- vii) галоген-C₃₋₈-циклоалкила;

R³ выбран из

- i) H,
- ii) галогена,
- iii) C₁₋₆-алкила,

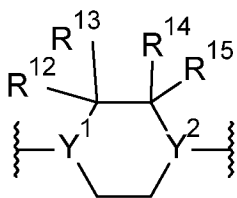
- iv) галоген-С₁₋₆-алкила,
 - v) С₃₋₈-циклоалкила, и
 - vi) галоген-С₃₋₈-циклоалкила;
- R⁴ и R⁵ представляют собой H;
или R⁴ и R⁵ совместно образуют -(CH₂)_q;
q составляет 1 или 2;
- R⁶ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) С₁₋₆-алкокси,
 - v) галоген-С₁₋₆-алкокси,
 - vi) С₁₋₆-алкила,
 - vii) галоген-С₁₋₆-алкила,
 - viii) С₃₋₈-циклоалкила, и
 - ix) галоген-С₃₋₈-циклоалкила;
- R⁷ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) С₁₋₆-алкила,
 - v) галоген-С₁₋₆-алкила,
 - vi) С₃₋₈-циклоалкила, и
 - vii) галоген-С₃₋₈-циклоалкила;
- R⁷⁰ выбран из
- i) H,
 - ii) галогена,
 - iii) циано,
 - iv) С₁₋₆-алкила,
 - v) галоген-С₁₋₆-алкила,
 - vi) С₃₋₈-циклоалкила, и
 - vii) галоген-С₃₋₈-циклоалкила;
- R⁸ представляет собой H
- R⁹ выбран из
- i) H, и

ii) C₁₋₆-алкила;

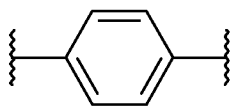


L¹ представляет собой

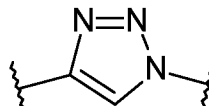
C отсутствует или выбран из кольцевых систем F, G и H;



F



G



H

Y¹ выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

Y² выбран из

i) -N-, и

ii) -CR¹⁶-;

R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбраны из

i) -H-,

ii) галогена, и

iii) гидроксигруппы-С₁₋₆-алкила;

R¹⁶ выбран из

i) -H-,

ii) гидроксигруппы, и

iii) фтора;

L³ отсутствует или выбран из

i) -(CH₂)_m-C(O)-,

ii) -C(O)-(CH₂)_p-,

iii) -C(O)-C(O)-,

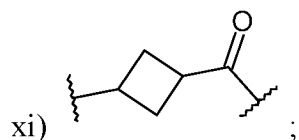
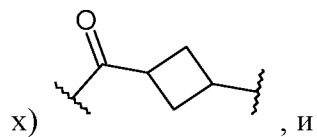
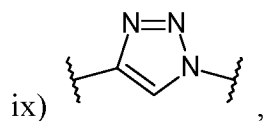
iv) -NR¹⁰-C(O)-,

v) -C(O)-NR¹⁰-,

vi) -C(O)O-,

vii) -CH₂-CF₂-CH₂-,

viii) -CH₂-,



m составляет 0, 1 или 2;

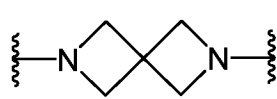
p составляет 0, 1, 2 или 3;

R¹⁰ выбран из

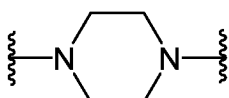
i) H, и

ii) C₁₋₆-алкила;

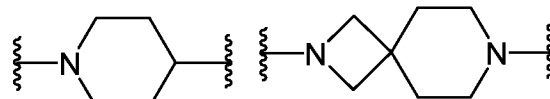
D выбран из кольцевых систем I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W и X, причем каждая кольцевая система обязательно является замещенной и содержит от одного до трех заместителей, выбранных из R⁸⁰, R⁸¹ и R⁸².



I

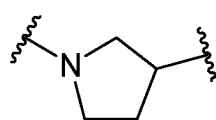


J

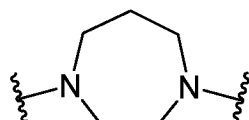


K

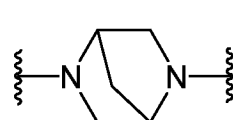
L



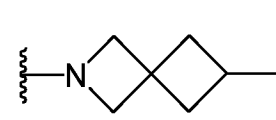
M



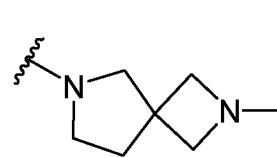
N



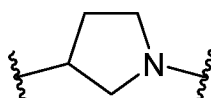
O



P



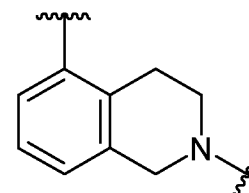
Q



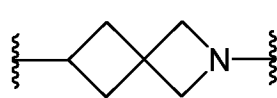
R



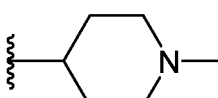
S



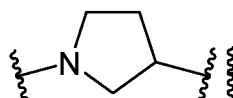
T



U



V



W



X

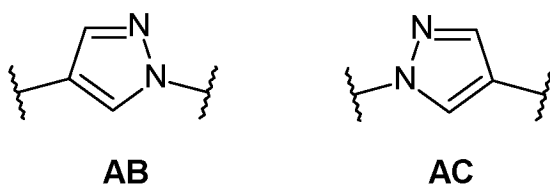
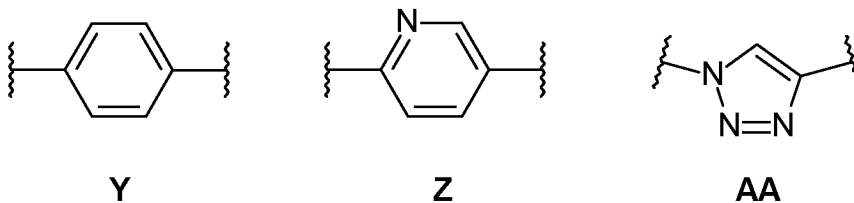
R⁸⁰, R⁸¹ и R⁸² независимо выбраны из

- i) галогена,
- ii) циано,
- iii) гидрокси,
- iv) гидрокси- C_{1-6} -алкила,
- v) C_{1-6} -алкокси,
- vi) галоген- C_{1-6} -алкокси,
- vii) C_{1-6} -алкила,
- viii) галоген- C_{1-6} -алкила,
- ix) C_{3-8} -циклоалкила, и
- x) галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

L^4 отсутствует или выбран из

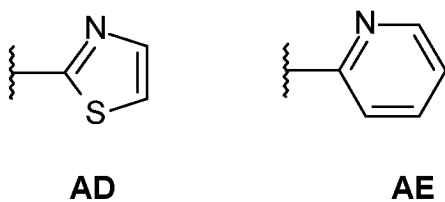
- i) $-NR^{11}-C(O)-$,
- ii) $-CH_2-$, и
- iii) $-O-$;

Е выбран из кольцевых систем Y, Z, AA, AB и AC;



L^5 отсутствует или представляет собой ;

В выбран из кольцевых систем AD и AE;

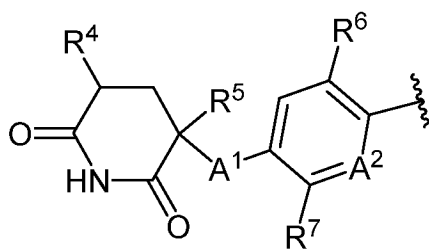


или его фармацевтически приемлемая соль.

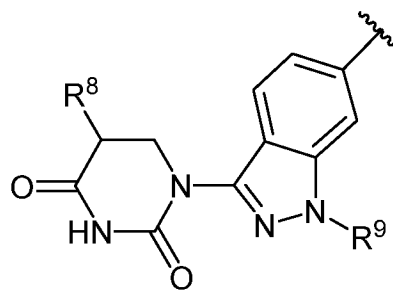
42. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по п. 41,

причем

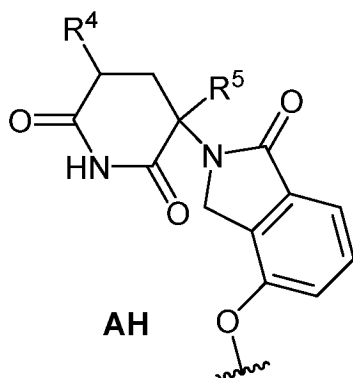
A' выбран из кольцевых систем AF, AG и AH;



AF



AG



AH

A¹ представляет собой -NH-;

A² выбран из

i) -N-, и

ii) -CH-;

R^{1'} выбран из

i) H, и

ii) галогена;

R² выбран из

i) H, и

ii) галогена;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ выбран из

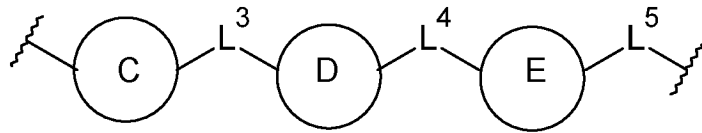
i) H, и

ii) галогена;

R⁷ представляет собой H,

R⁸ представляет собой H,

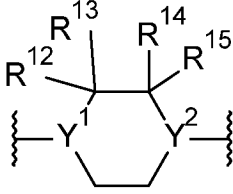
R⁹ представляет собой C₁₋₆-алкил;



L^1 представляет собой

(II);

C представляет собой кольцевую систему F;



F

Y^1 представляет собой -CH-;

Y^2 представляет собой -N-;

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} представляют собой H;

L^3 выбран из

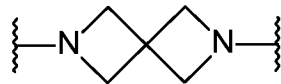
i) $-(CH_2)_m-C(O)-$, и

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$;

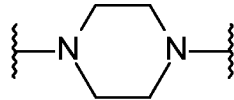
m составляет 1;

p составляет 3;

D выбран из кольцевых систем I и J;



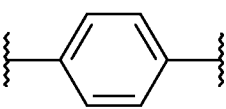
I



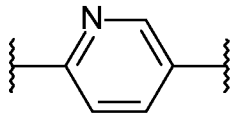
J

L^4 отсутствует;

E выбран из кольцевых систем Y и Z;



Y



Z

L^5 отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-42, причем A' выбран из кольцевых систем AG и AF.

44. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-43, причем A' представляет собой кольцевую систему AF.

45. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-44, причем A^1 представляет собой -NH-.

46. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-45, причем A^2 представляет собой -CH-.

47. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-46, причем $R^{1'}$ выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

48. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-47, причем $R^{1'}$ выбран из

- i) H,
- ii) хлора, и
- iii) фтора.

49. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-48, причем R^2 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

50. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-49, причем R^2 выбран из

- i) H,
- ii) хлора, и
- iii) фтора.

51. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-50 причем R^3 представляет собой H.

52. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-51, причем R^4 представляет собой H.

53. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-52, причем R^5 представляет собой H.

54. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-53, причем R^6 выбран из

- i) H, и
- ii) галогена.

55. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-54, причем R^7 представляет собой H.

56. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-55, причем R^8 представляет собой H.

57. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-56, причем R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил.

58. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-57, причем R^9 представляет собой метил.

59. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-58, причем C представляет собой кольцевую систему F.

60. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-59, причем Y^1 представляет собой -CH-.

61. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-60, причем Y^2 представляет собой -N-.

62. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-61, причем R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} представляют собой H.

63. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-62, причем L^3 выбран из

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$, и

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$.

64. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-63, причем m составляет 1.

65. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-64, причем p составляет 3.

66. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-65, причем D выбран из кольцевых систем I и J.

67. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-66, причем D выбран из кольцевой системы J.

68. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-67, причем L^4 отсутствует.

69. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-68, причем E выбран из кольцевых систем Y и Z.

70. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-69, причем L^5 отсутствует.

71. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп. 41-70, которое выбрано из группы, которую составляют

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

2-[4,7-дихлор-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид;

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид;

или их фармацевтически приемлемая соль.

72. Соединение по любому из пп. 41-71 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 41-71 и терапевтически инертный носитель.

74. Применение соединения по любому из пп. 41-71 для лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

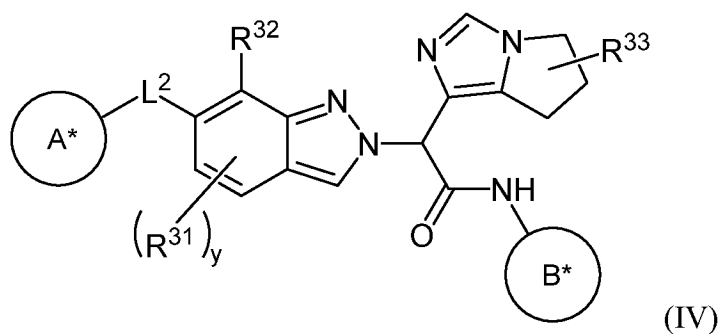
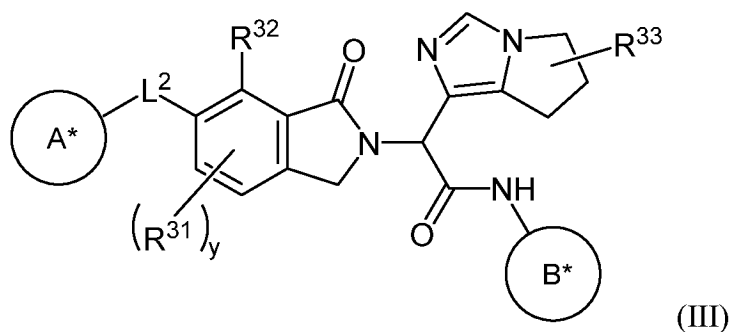
75. Соединение по любому из пп. 41-71 для лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

76. Применение соединения по любому из пп. 41-71 для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R.

77. Способ лечения или профилактики рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, более конкретно, EGFR-мутантного немелкоклеточного рака легкого, причем активирующая мутация представляет собой L858R, причем в способе предусмотрено введение эффективного количества соединения по любому из пп. 41-71.

78. Изобретение, которое было описано выше.

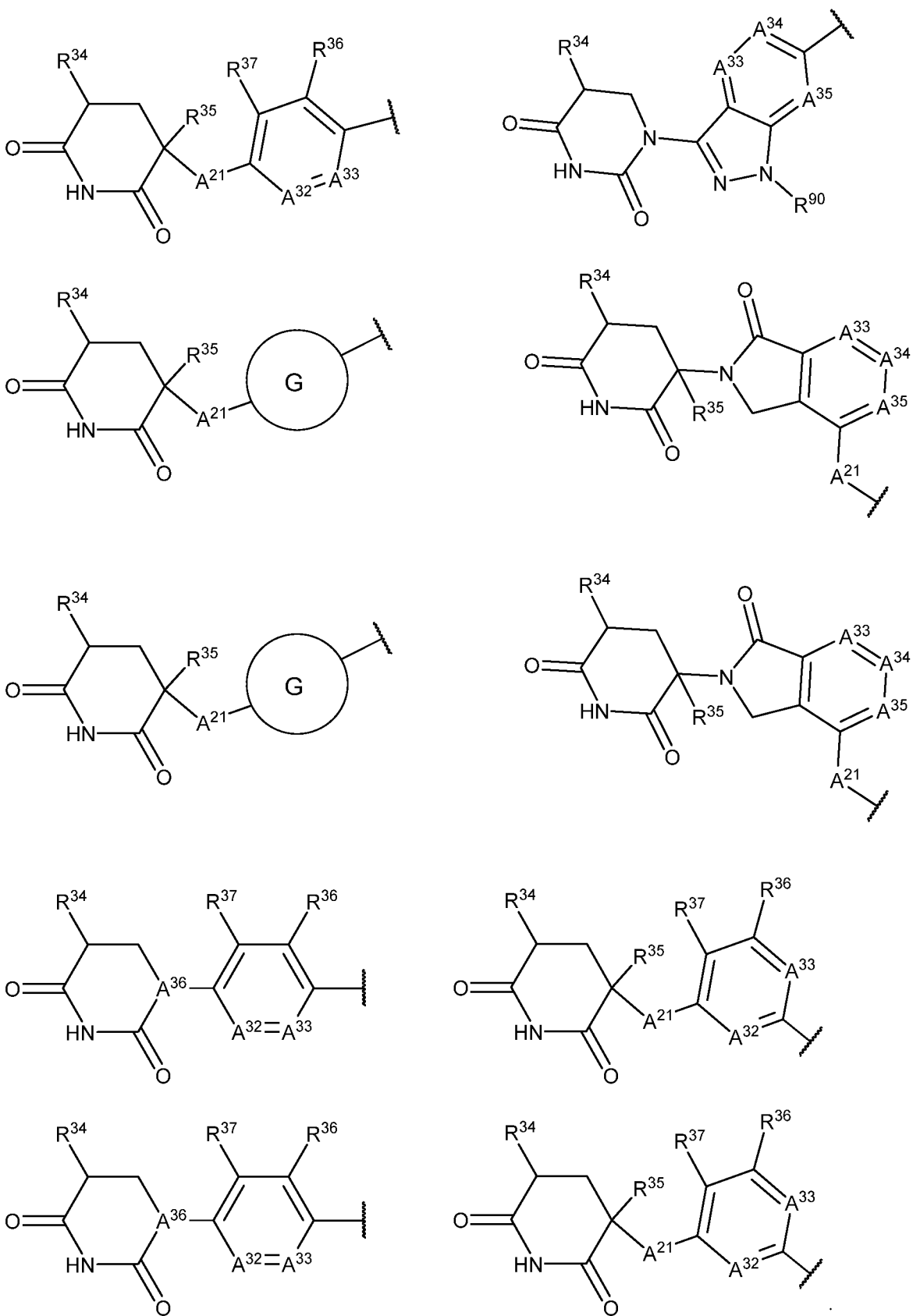
79. Соединение формулы III или формулы IV:



или его фармацевтически приемлемая соль, изотоп, N-оксид, стереоизомер, необязательно в качестве части фармацевтической композиции;

причем:

A* выбран из:



В* представляет собой гетероарил или арил, каждый из которых необязательно является замещенным и содержит 1, 2, или 3 заместителя R^{31} ;

у составляет 0, 1, 2, или 3;

R^{31} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкила, циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила и может быть расположен на любом кольце, когда он присутствует на бицикле;

R^{32} представляет собой водород, галоген (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или галоген- C_{3-8} -циклоалкил;

R^{33} представляет собой водород, галоген (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкил, галоген- C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или галоген- C_{3-8} -циклоалкил и может быть расположен на дигидропиррольном или имидазольном кольце;

R^{34} независимо выбран в каждом случае из H, F, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила

R^{35} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, и C_{3-8} -циклоалкила;

или R^{34} и R^{35} объединены с образованием $-(CH_2)_q-$;

q составляет 1 или 2;

R^{36} и R^{37} независимо выбраны из H, галогена (F, Cl, Br или I), циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

или R^{36} и R^{37} объединены и совместно образуют 5- или 6-членный цикл, необязательно замещенный и содержащий 1, 2, или 3 заместителя R^{31} ;

R^{90} представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

кольцо G представляет собой гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1 или 2 заместителя R^{42} ;

A^{21} представляет собой -NH-, -O-, -CH₂-, или -NR¹⁰⁰-;

R^{100} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил; или, насколько это допустимо валентностью, R^{100} может объединяться с R^{37} с образованием 5-8-членного гетероцикла или 5-членного гетероарила;

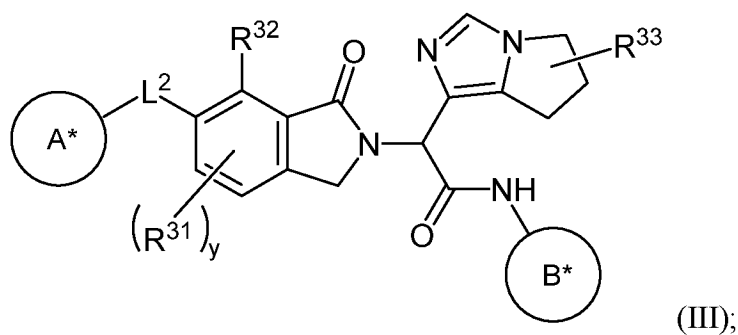
A^{32} , A^{33} , A^{34} , и A^{35} независимо выбраны из -N- и -CR⁴²-;

R^{42} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I), циано, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила и галоген- C_{3-8} -циклоалкила;

A^{36} представляет собой -N- или -CR³⁵-;

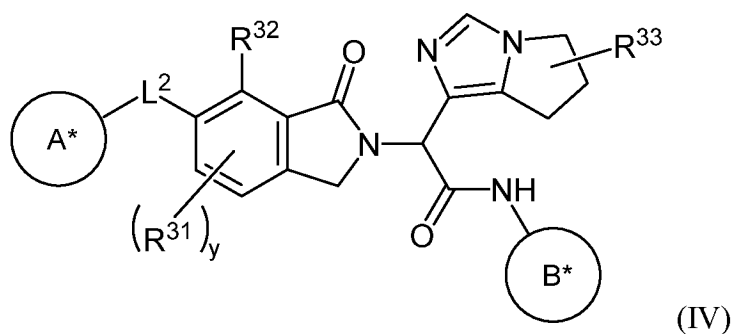
L^2 представляет собой двухвалентную соединительную группу, которая соединяет A^* и изоиндолинон или индазол.

80. Соединение по п. 79, причем соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

81. Соединение по п. 79, причем соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

82. Соединение по любому из пп. 79-81, причем R^{33} представляет собой H.

83. Соединение по любому из пп. 79-81, причем R^{33} представляет собой F.

84. Соединение по любому из пп. 79-83, причем y составляет 1.

85. Соединение по любому из пп. 79-83, причем y составляет 2.

86. Соединение по любому из пп. 79-85, причем по меньшей мере один R^{31} представляет собой галоген.

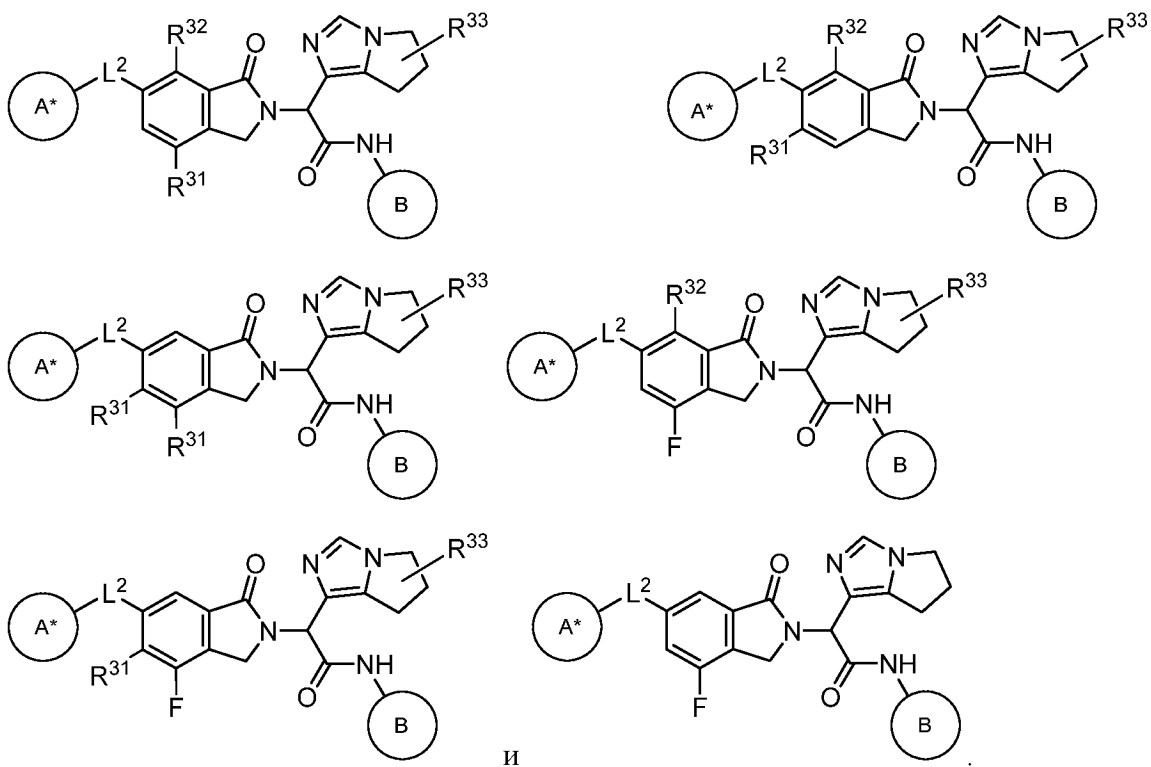
87. Соединение по любому из пп. 79-85, причем по меньшей мере один R^{31} представляет собой F

88. Соединение по любому из пп. 79-83, причем y составляет 0.

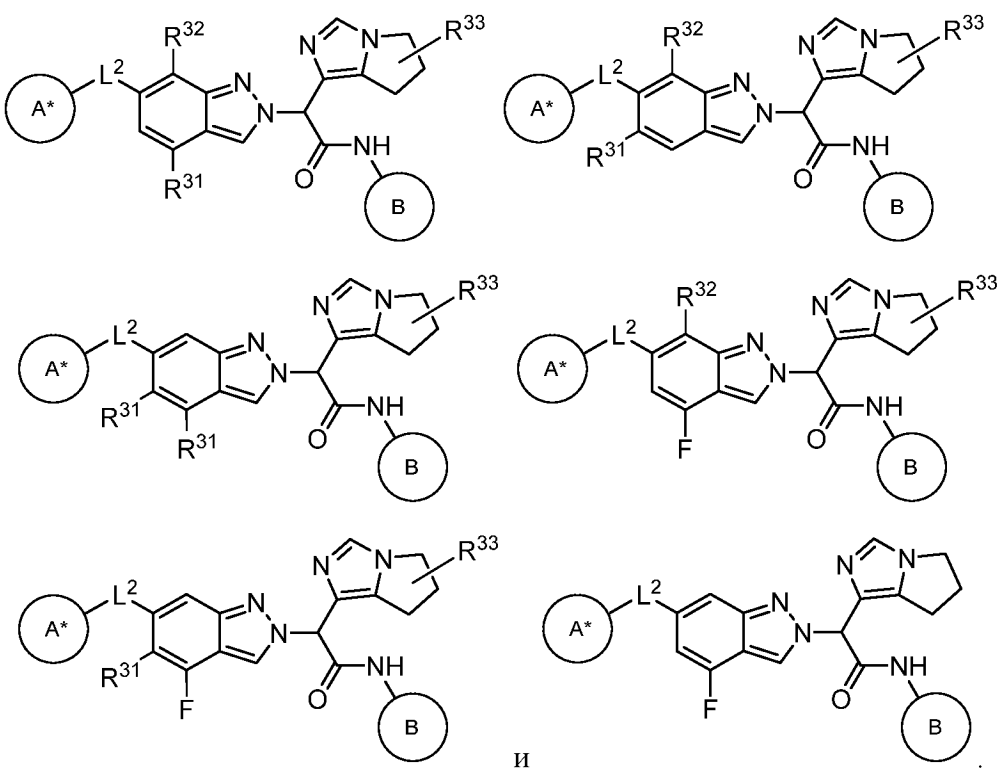
89. Соединение по любому из пп. 79-88, причем R^{32} представляет собой H.

90. Соединение по любому из пп. 79-88, причем R^{32} представляет собой F.

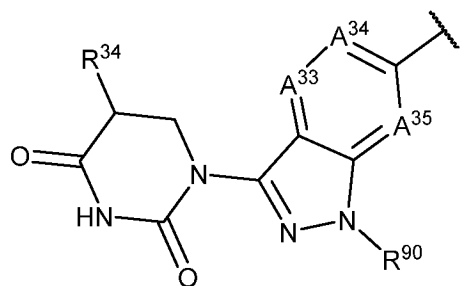
91. Соединение по п. 79, причем соединение выбрано из:



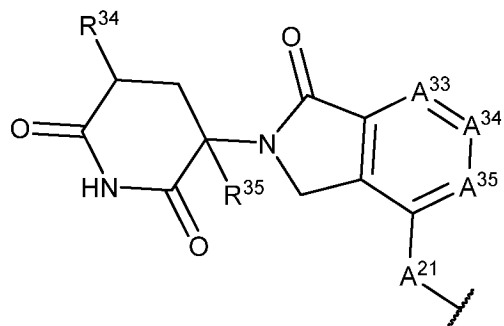
92. Соединение по п. 79, причем соединение выбрано из:



93. Соединение по любому из пп. 79-92, причем A^* представляет собой:



94. Соединение по любому из пп. 79-92, причем A^* представляет собой:



95. Соединение по любому из пп. 79-94, причем A^{34} представляет собой CH.

96. Соединение по любому из пп. 79-94, причем A^{34} представляет собой N.

97. Соединение по любому из пп. 79-94, причем A^{34} представляет собой CR^{42} .

98. Соединение по любому из пп. 79-94, причем A^{34} представляет собой CF.

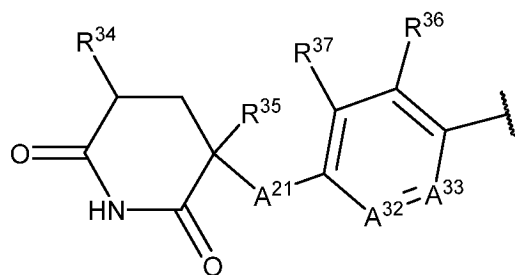
99. Соединение по любому из пп. 79-98, причем A^{35} представляет собой CH.

100. Соединение по любому из пп. 79-98, причем A^{35} представляет собой N.

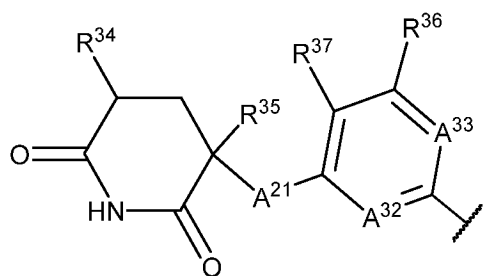
101. Соединение по любому из пп. 79-98, причем A^{35} представляет собой CR^{42} .

102. Соединение по любому из пп. 79-98, причем A^{35} представляет собой CF.

103. Соединение по любому из пп. 79-92, причем A^* представляет собой:



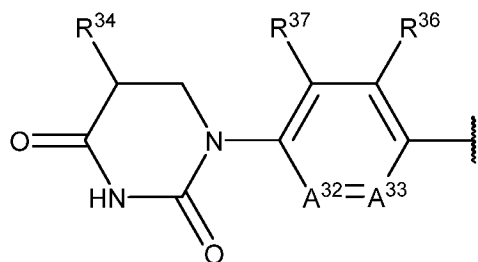
104. Соединение по любому из пп. 79-92, причем A^* представляет собой:



105. Соединение по п. 103 или 104, причем A^{21} представляет собой NH.

106. Соединение по п. 103 или 104, причем A^{21} представляет собой O.

107. Соединение по любому из пп. 79-92, причем A^* представляет собой:



108. Соединение по любому из пп. 79-107, причем A^{32} представляет собой CH.

109. Соединение по любому из пп. 79-107, причем A^{32} представляет собой N.

110. Соединение по любому из пп. 79-107, причем A^{32} представляет собой CR^{42} .

111. Соединение по любому из пп. 79-107, причем A^{32} представляет собой CF.

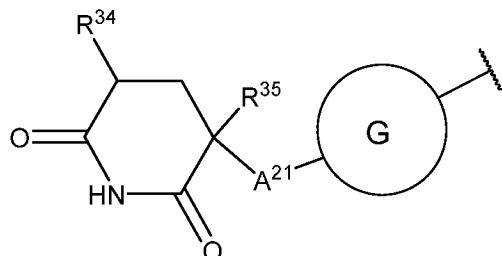
112. Соединение по любому из пп. 79-112, причем A^{33} представляет собой CH.

113. Соединение по любому из пп. 79-112, причем A^{33} представляет собой N.

114. Соединение по любому из пп. 79-112, причем A^{33} представляет собой CR^{42} .

115. Соединение по любому из пп. 79-112, причем A^{33} представляет собой CF.

116. Соединение по любому из пп. 79-92, причем A^* представляет собой:



117. Соединение по п. 116, причем A^{21} представляет собой NH.

118. Соединение по п. 116, причем A^{21} представляет собой O.

119. Соединение по любому из пп. 79-118, причем R^{34} представляет собой H.

120. Соединение по любому из пп. 79-118, причем R^{34} представляет собой F.

121. Соединение по любому из пп. 79-118, причем R^{34} представляет собой CH_3 .

122. Соединение по любому из пп. 79-121, причем R^{35} представляет собой H.

123. Соединение по любому из пп. 79-121, причем R^{35} представляет собой F.

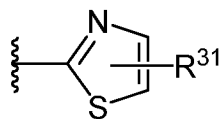
124. Соединение по любому из пп. 79-121, причем R^{35} представляет собой CH_3 .

125. Соединение по любому из пп. 79-118, причем R^{34} и R^{35} объединены с образованием $-CH_2-$.

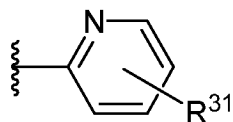
126. Соединение по любому из пп. 79-125, причем R^{31} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I) и C_{1-6} -алкила.

127. Соединение по любому из пп. 79-126, причем R^{42} независимо выбран в каждом случае из H, галогена (F, Cl, Br или I) и C_{1-6} -алкила.

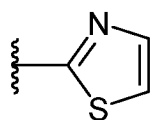
128. Соединение по любому из пп. 79-127, причем B^* представляет собой



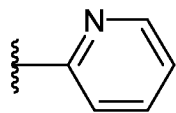
129. Соединение по любому из пп. 79-127, причем B^* представляет собой



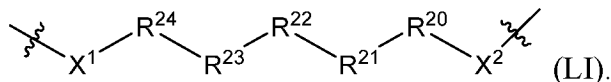
130. Соединение по любому из пп. 79-127, причем B^* представляет собой



131. Соединение по любому из пп. 79-127, причем B^* представляет собой



132. Соединение по любому из пп. 79-131, причем $L2$ имеет формулу:



причем,

X^1 и X^2 в каждом случае независимо выбраны из связи, гетероцикла, арила, гетероарила, бицикла, алкила, алифатического радикала, гетероалифатического радикала, $-NR^{27}$ -, $-CR^{40}R^{41}$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(NR^{27})$ -, $-C(S)$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - и $-S$ -; причем каждый гетероцикл, арил, гетероарил и бицикл необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, независимо выбранных из R^{40} ;

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} в каждом случае независимо выбраны из группы, которую составляют связь, алкил, $-C(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-SO_2$ -, $-S(O)$ -, $-C(S)$ -, $-C(O)NR^{27}$ -, $-NR^{27}C(O)$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-NR^{27}$ -, оксиалкилен, $-C(R^{40}R^{40})$ -, $-P(O)(OR^{26})O$ -, $-P(O)(OR^{26})$ -, бицикл, алкен, алкин, галогеналкил, алкокси, арил, гетероцикл, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, гетероарил, молочная кислота, гликолевая кислота и карбоцикл; причем каждый из них необязательно является замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, независимо выбранных из R^{40} ;

R^{26} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкен, алкин, арил, гетероарил, гетероцикл, алифатический радикал и гетероалифатический радикал;

R^{27} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)$ (алифатический радикал, арил, гетероалифатический радикал или гетероарил), $-C(O)O$ (алифатический радикал, арил, гетероалифатический радикал или гетероарил), алкен и алкин;

R^{40} в каждом случае независимо выбран из группы, которую составляют водород, R^{27} , алкил, алкен, алкин, фтор, бром, хлор, гидроксил, алкокси, азид, amino, циано, $-NH$ (алифатический радикал), $-N$ (алифатический радикал) $_2$, $-NHSO_2$ (алифатический радикал), $-N$ (алифатический радикал) SO_2 -алкил, $-NHSO_2$ (арил, гетероарил или гетероцикл), $-N$ (алкил) SO_2 (арил, гетероарил или гетероцикл), $-NHSO_2$ -алкенил, $-N$ (алкил) SO_2 -алкенил, $-NHSO_2$ -алкинил, $-N$ (алкил) SO_2 -алкинил, галогеналкил, алифатический радикал, гетероалифатический радикал, арил, гетероарил, гетероцикл, оксо и циклоалкил; кроме того, когда это допускает валентность, два радикала R^{40} , связанные с одним и тем же атомом углерода, могут соединяться друг с другом и совместно образовывать 3-8-членный спироцикл; и

R^{41} представляет собой алифатический радикал, арил, гетероарил или водород.

133. Соединение по п. 132, причем L^2 имеет формулу:



134. Соединение по п. 132 или 133, причем X^1 представляет собой связь.

135. Соединение по п. 132 или 133, причем X^1 представляет собой гетероцикл.

136. Соединение по п. 132 или 133, причем X^1 представляет собой NR_2 .

137. Соединение по п. 132 или 133, причем X^1 представляет собой $C(O)$.

138. Соединение по любому из пп. 132-137, причем X^2 представляет собой связь.

139. Соединение по любому из пп. 132-137, причем X^2 представляет собой гетероцикл.

140. Соединение по любому из пп. 132-137, причем X^2 представляет собой NR_2 .

141. Соединение по любому из пп. 132-137, причем X^2 представляет собой $C(O)$.

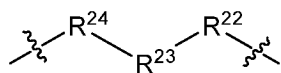
142. Соединение по любому из пп. 132-141, причем R^{20} представляет собой связь.

143. Соединение по любому из пп. 132-141, причем R^{20} представляет собой CH_2 .

144. Соединение по любому из пп. 132-141, причем R^{20} представляет собой гетероцикл.

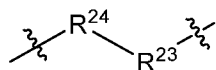
145. Соединение по любому из пп. 132-141, причем R^{20} представляет собой арил.
 146. Соединение по любому из пп. 132-141, причем R^{20} представляет собой фенил.
 147. Соединение по любому из пп. 132-141, причем R^{20} представляет собой бицикл.
 148. Соединение по любому из пп. 132-147, причем R^{21} представляет собой связь.
 149. Соединение по любому из пп. 132-147, причем R^{21} представляет собой CH_2 .
 150. Соединение по любому из пп. 132-147, причем R^{21} представляет собой гетероцикл.

151. Соединение по любому из пп. 132-147, причем R^{21} представляет собой арил.
 152. Соединение по любому из пп. 132-147, причем R^{21} представляет собой фенил.
 153. Соединение по любому из пп. 132-147, причем R^{21} представляет собой бицикл.
 154. Соединение по п. 132, причем L представляет собой линкер формулы:



155. Соединение по любому из пп. 132-154, причем R^{22} представляет собой связь.
 156. Соединение по любому из пп. 132-154, причем R^{22} представляет собой CH_2 .
 157. Соединение по любому из пп. 132-154, причем R^{22} представляет собой гетероцикл.

158. Соединение по любому из пп. 132-154, причем R^{22} представляет собой арил.
 159. Соединение по любому из пп. 132-154, причем R^{22} представляет собой фенил.
 160. Соединение по любому из пп. 132-154, причем R^{22} представляет собой бицикл.
 161. Соединение по п. 132, причем L представляет собой линкер формулы:



162. Соединение по любому из пп. 132-161, причем R^{23} представляет собой связь.
 163. Соединение по любому из пп. 132-161, причем R^{23} представляет собой CH_2 .
 164. Соединение по любому из пп. 132-161, причем R^{23} представляет собой гетероцикл.

165. Соединение по любому из пп. 132-161, причем R^{23} представляет собой арил.
 166. Соединение по любому из пп. 132-161, причем R^{23} представляет собой фенил.
 167. Соединение по любому из пп. 132-161, причем R^{23} представляет собой бицикл.
 168. Соединение по любому из пп. 132-167, причем R^{24} представляет собой связь.
 169. Соединение по любому из пп. 132-167, причем R^{24} представляет собой CH_2 .
 170. Соединение по любому из пп. 132-167, причем R^{24} представляет собой гетероцикл.

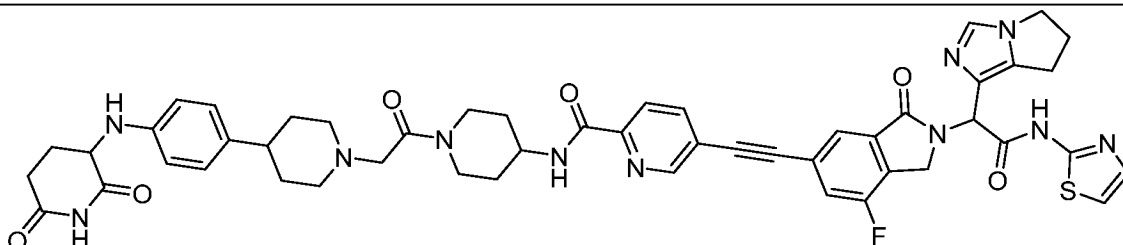
171. Соединение по любому из пп. 132-167, причем R^{24} представляет собой арил.

172. Соединение по любому из пп. 132-167, причем R²⁴ представляет собой фенил.

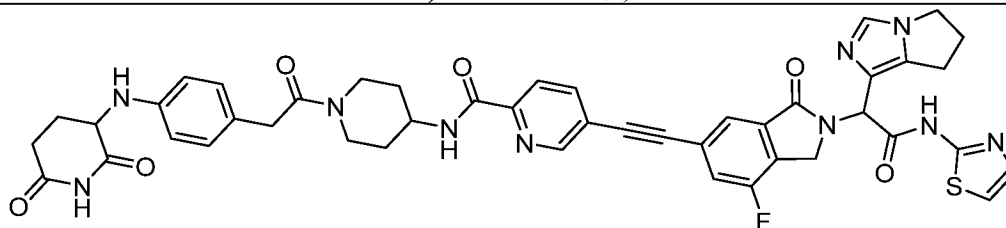
173. Соединение по любому из пп. 132-167, причем R²⁴ представляет собой бицикл.

174. Соединение по любому из пп. 132-167, причем R²⁴ представляет собой C(O).

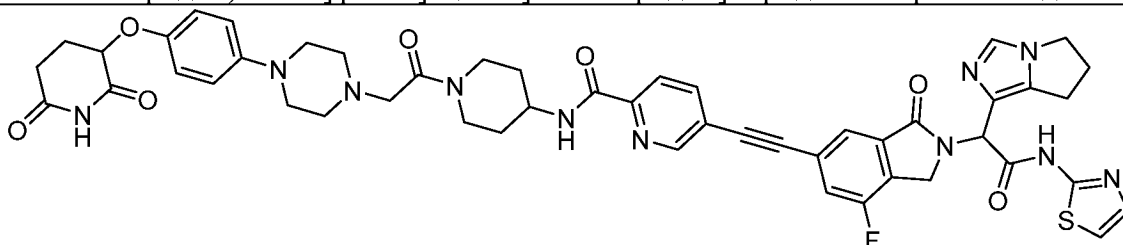
175. Соединение, выбранное из следующих:



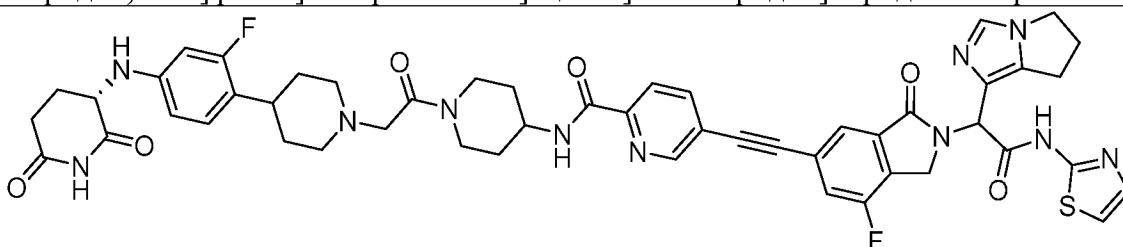
5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид;



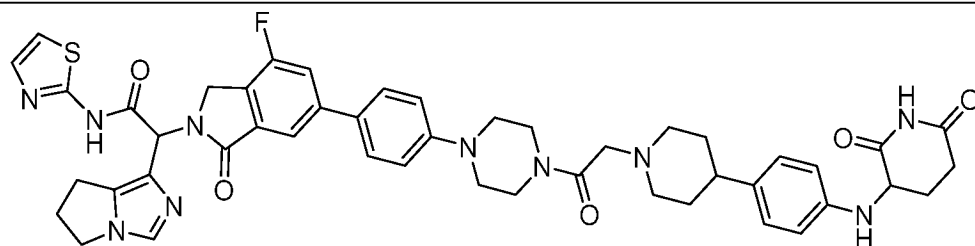
5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид



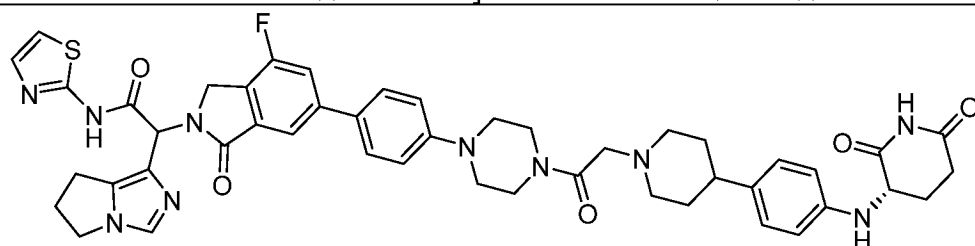
5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперазин-1-ил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид



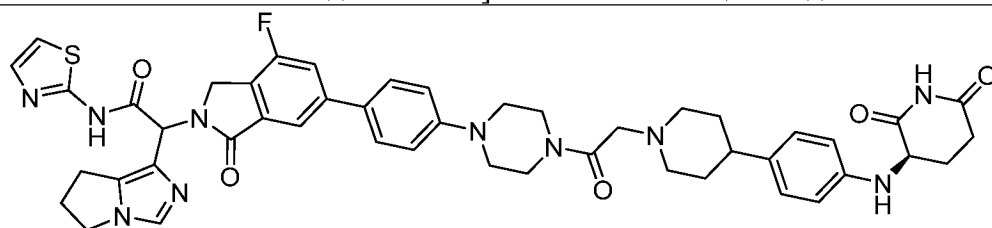
5-[2-[2-[1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил]-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил]этинил]-N-[1-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиридин-2-карбоксамид



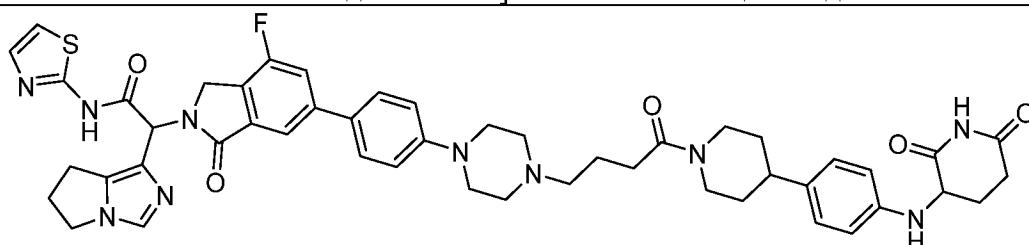
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



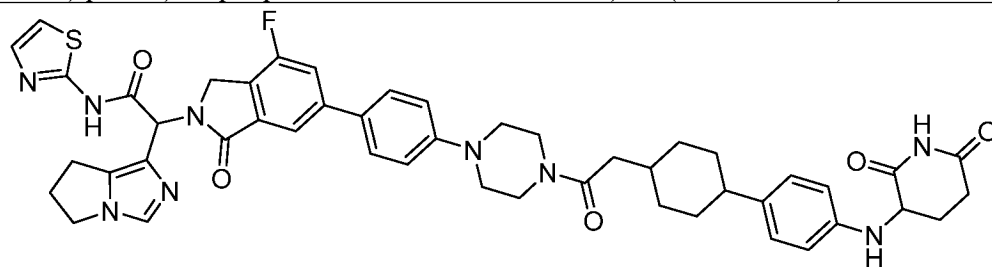
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



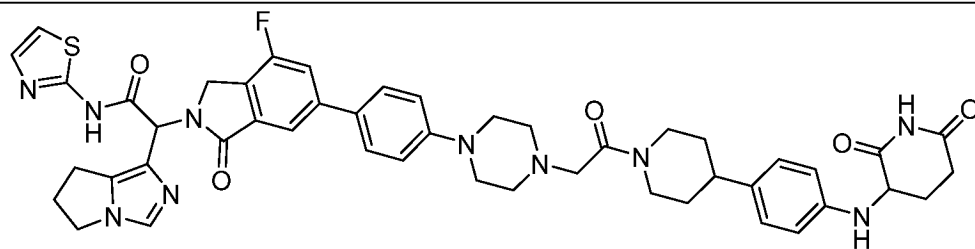
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



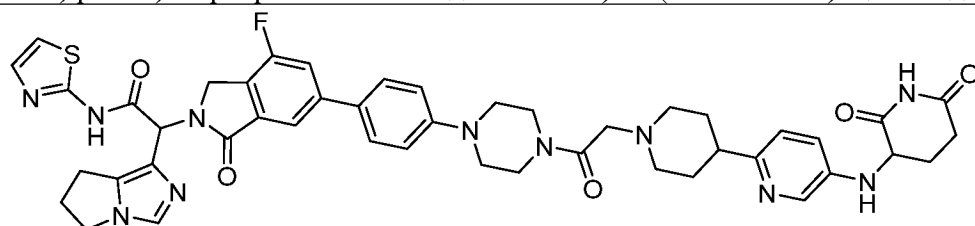
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



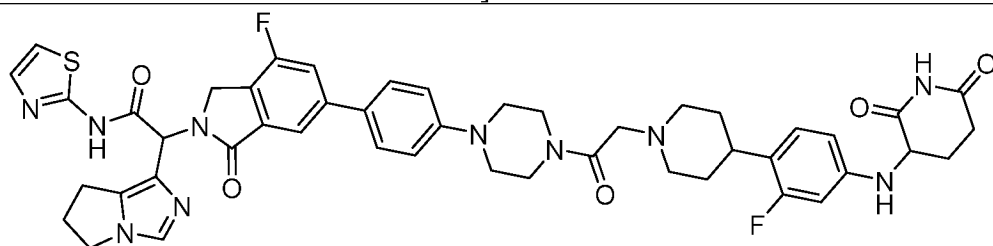
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклогексил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



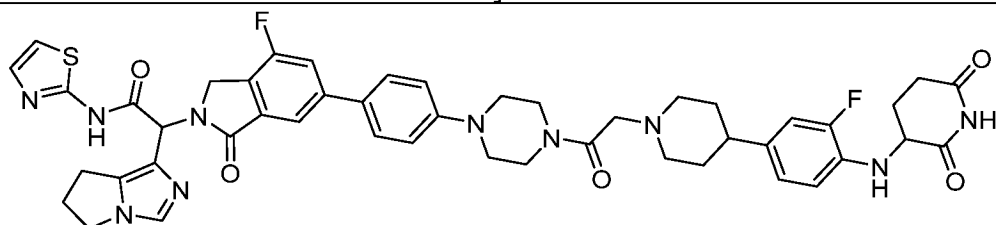
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



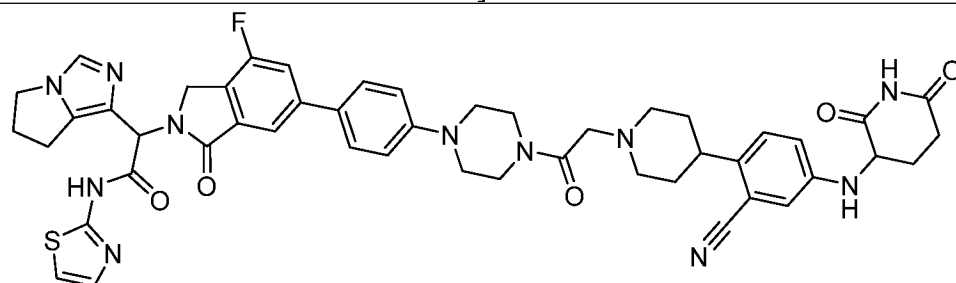
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



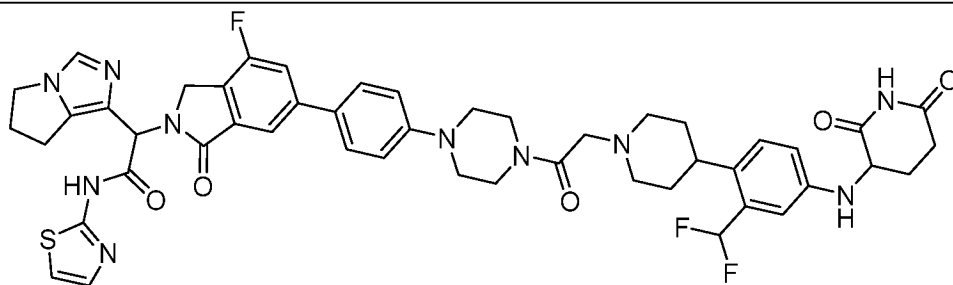
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



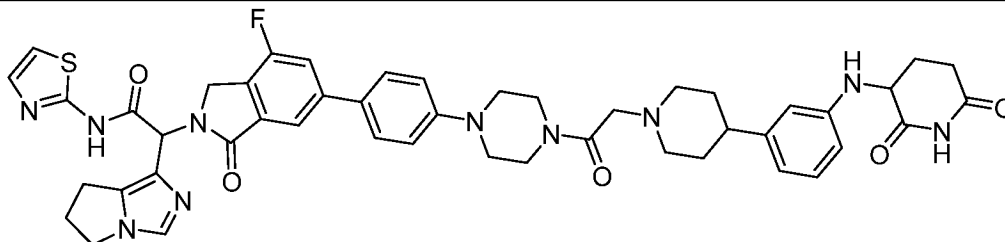
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



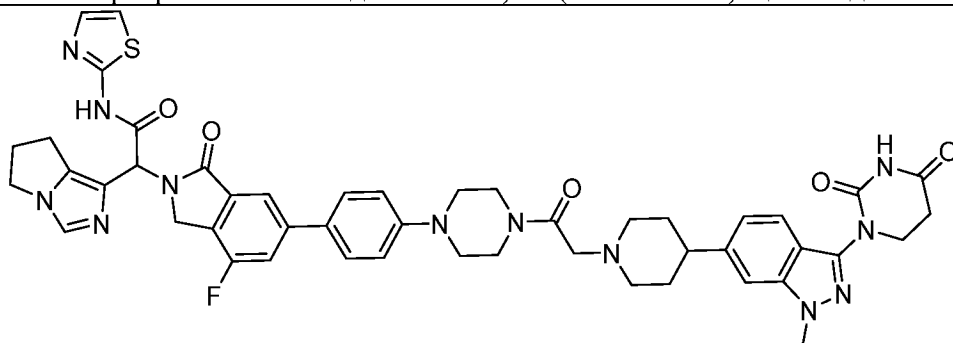
2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-циано-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



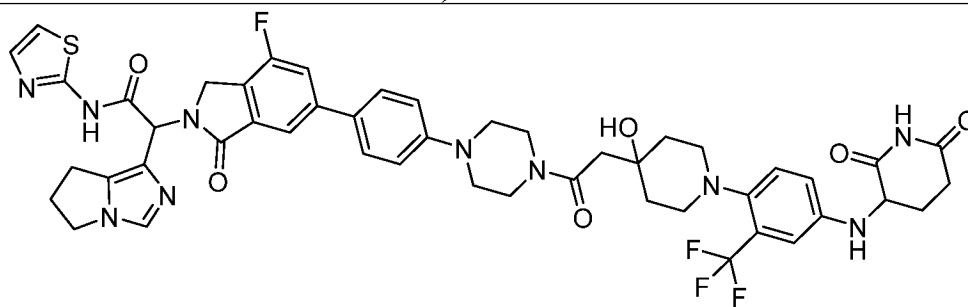
2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(дифторметил)-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



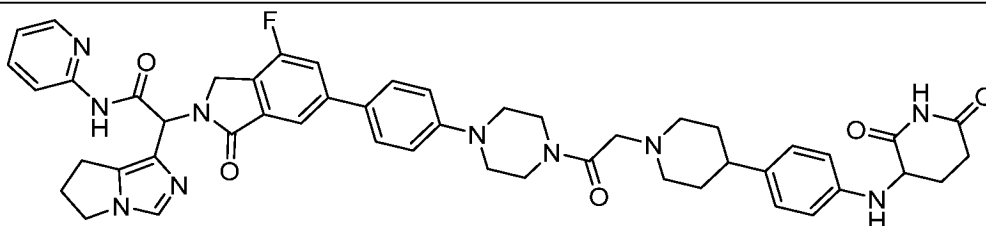
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



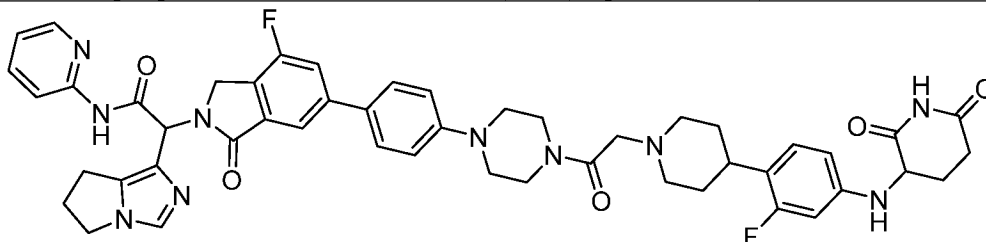
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



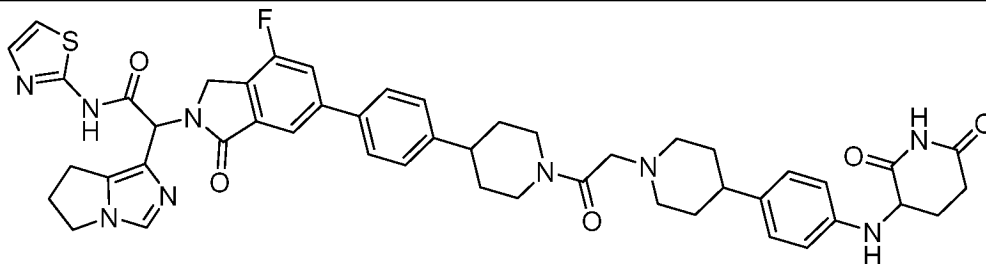
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-(трифторметил)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



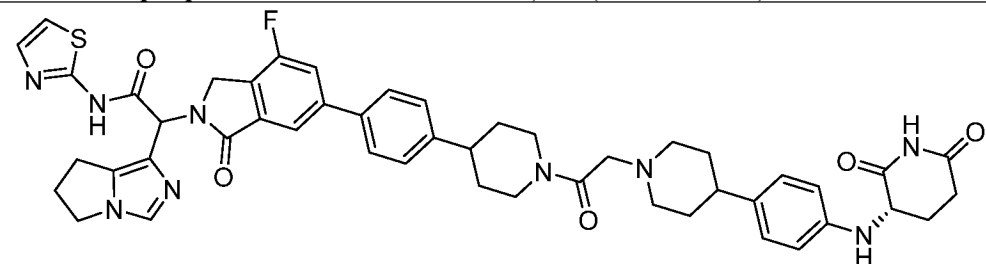
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид



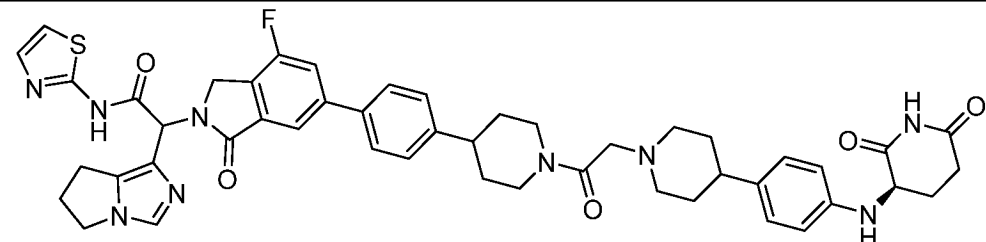
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



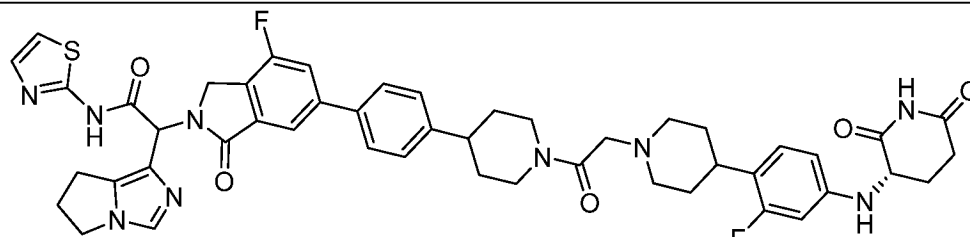
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



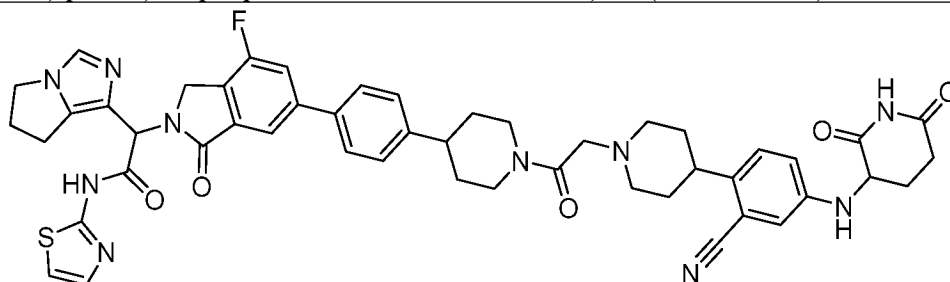
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



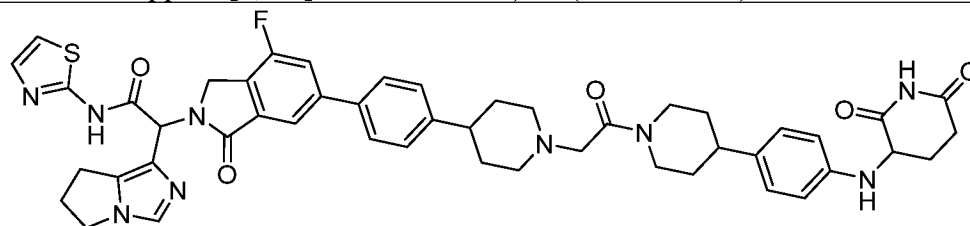
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



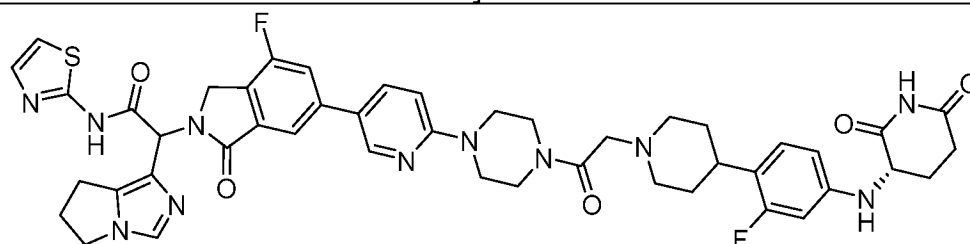
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



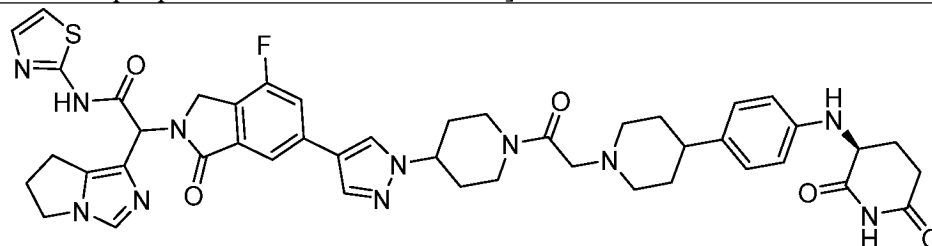
2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



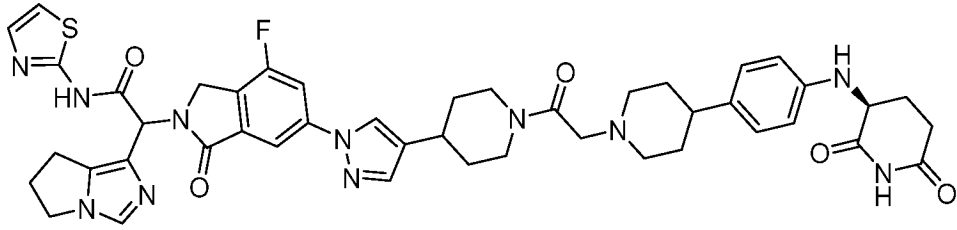
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-пиперидил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



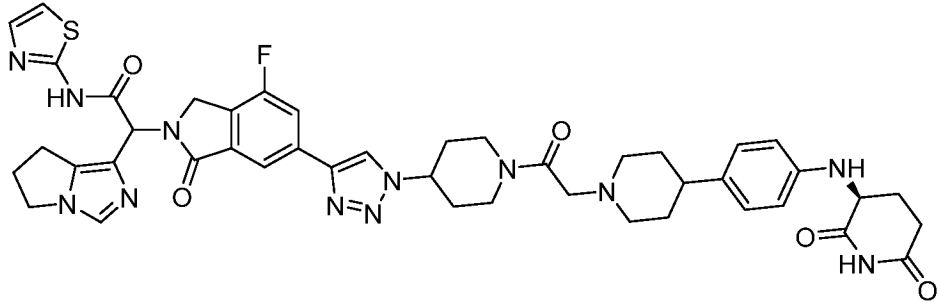
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



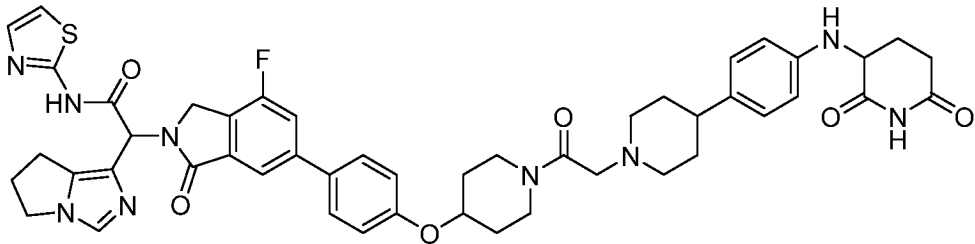
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



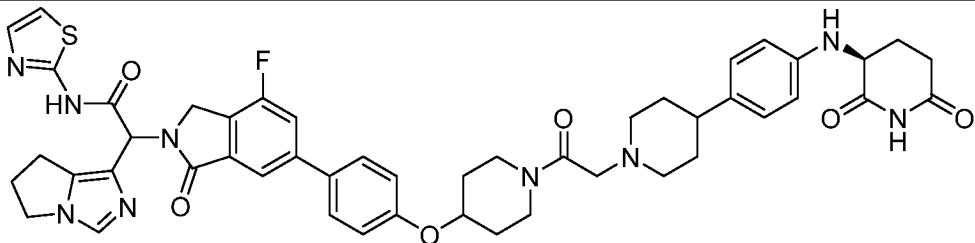
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]пирозол-1-ил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



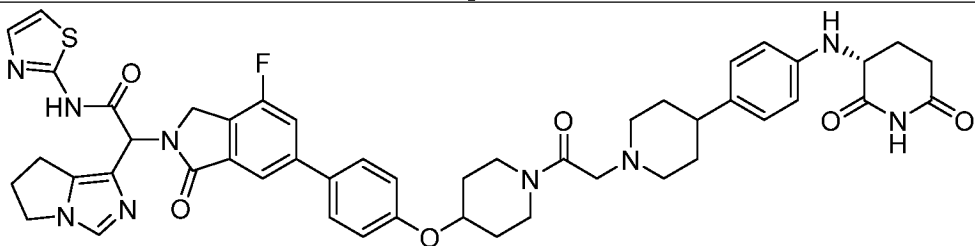
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



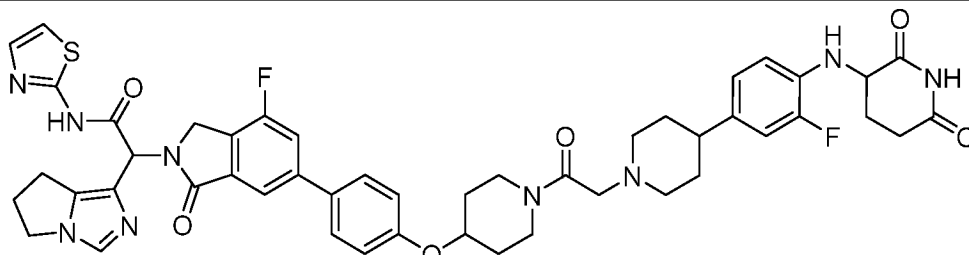
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



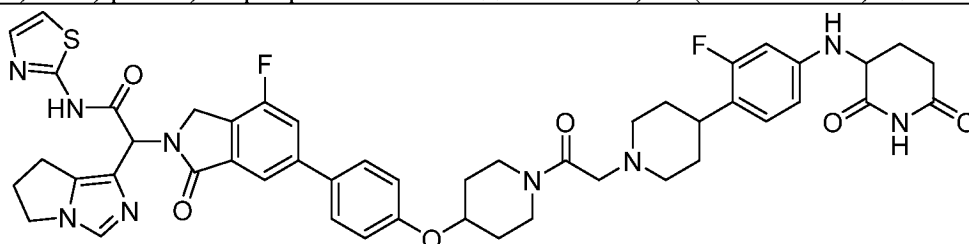
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



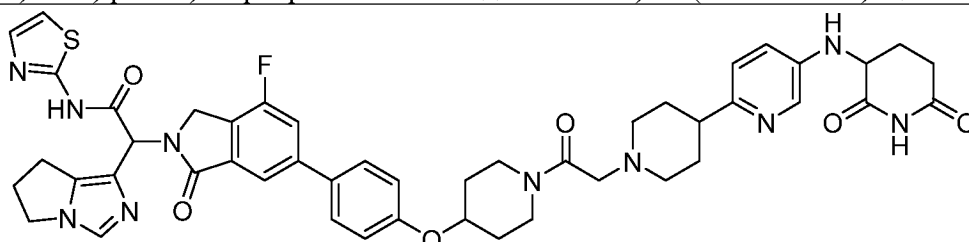
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



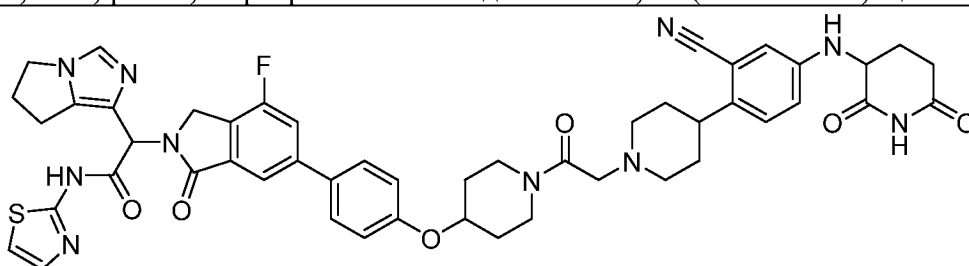
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



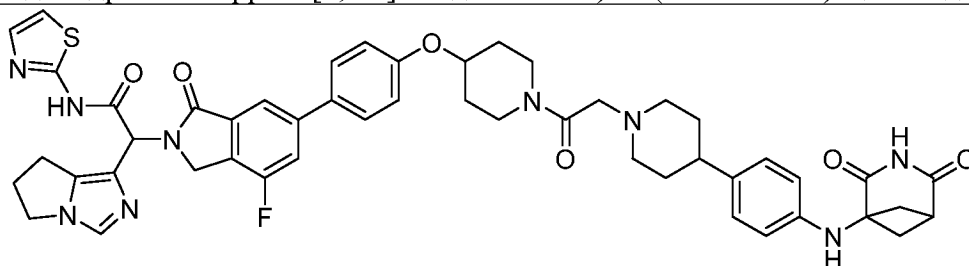
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



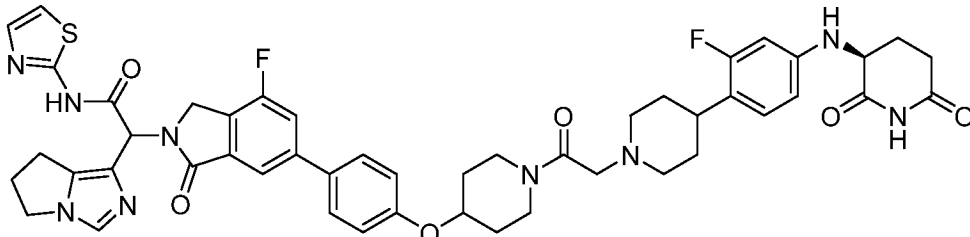
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



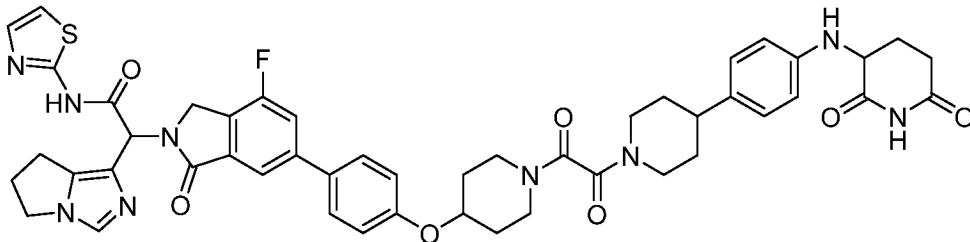
2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-циано-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



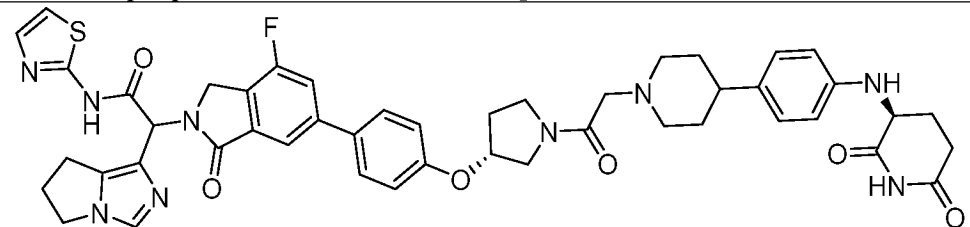
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-диоксо-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-1-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



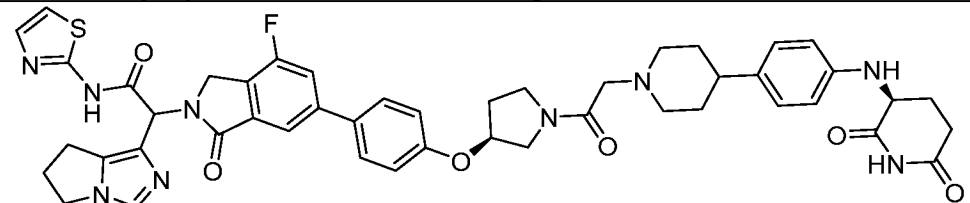
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



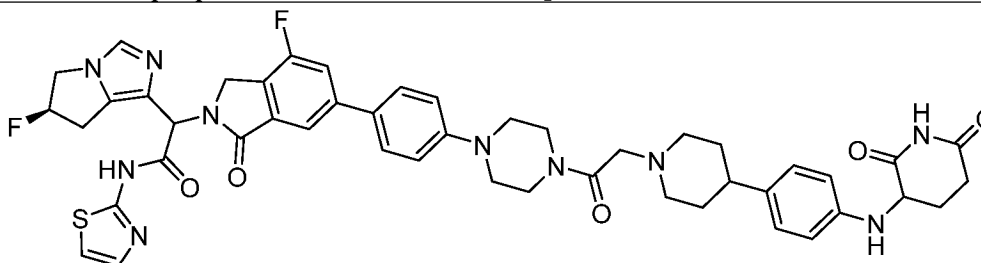
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксоацетил]-4-пиперидил]окси]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



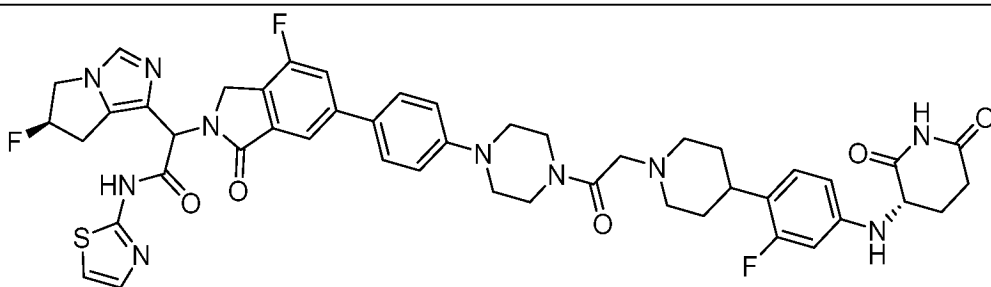
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



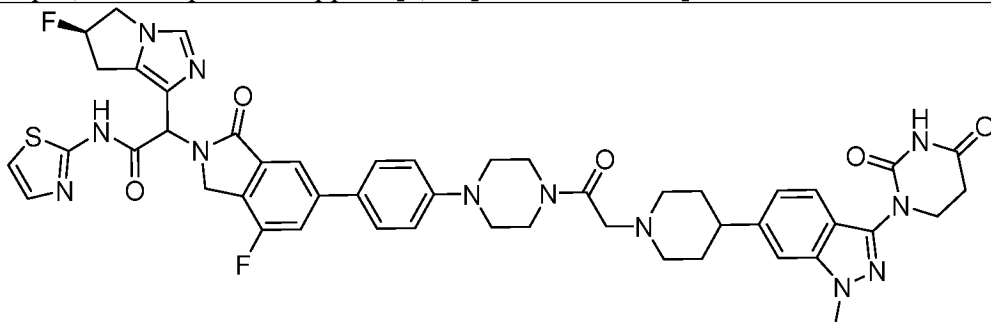
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пирролидин-3-ил]оксифенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



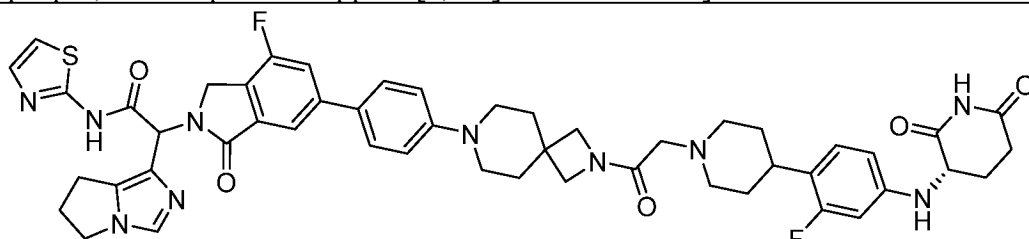
2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



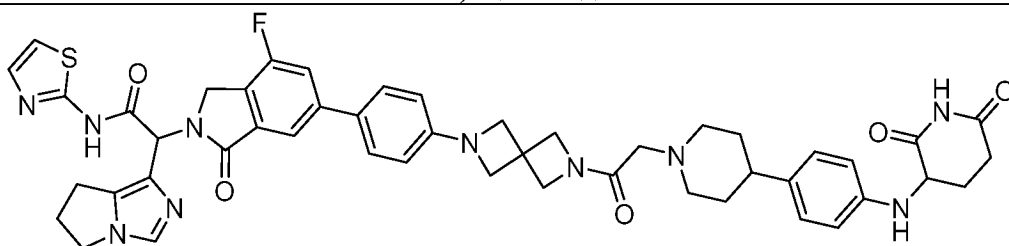
2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



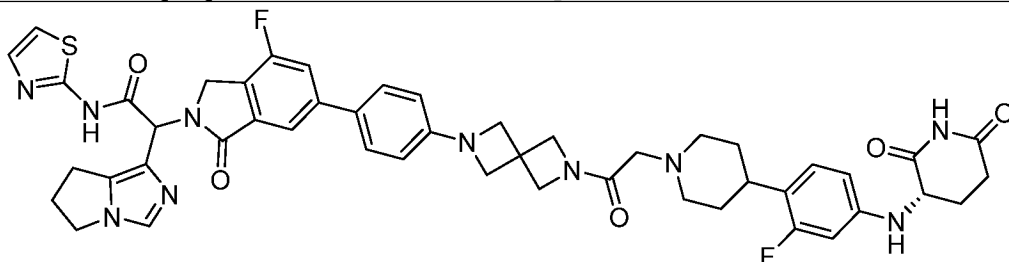
2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-[(6R)-6-фтор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид

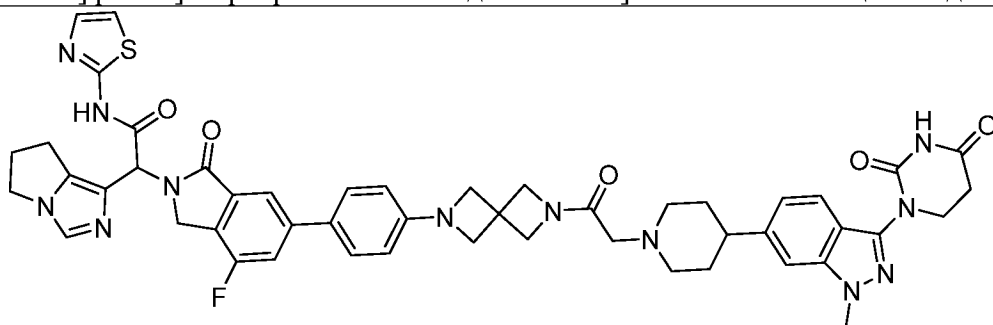


2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

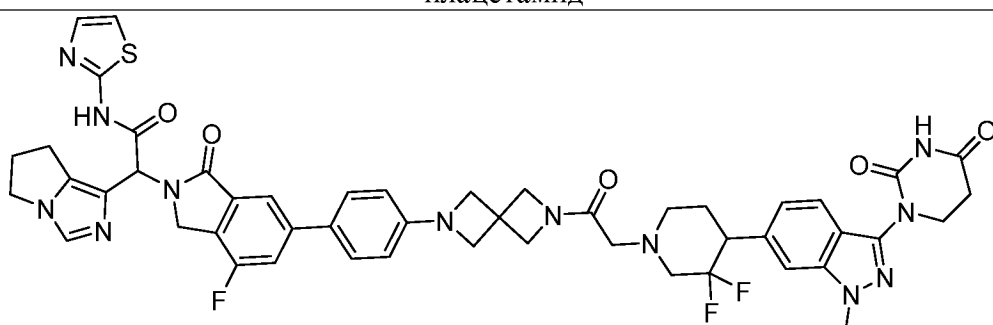


2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-

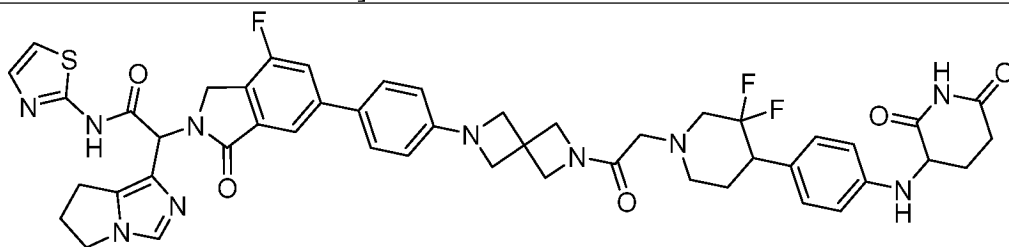
пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



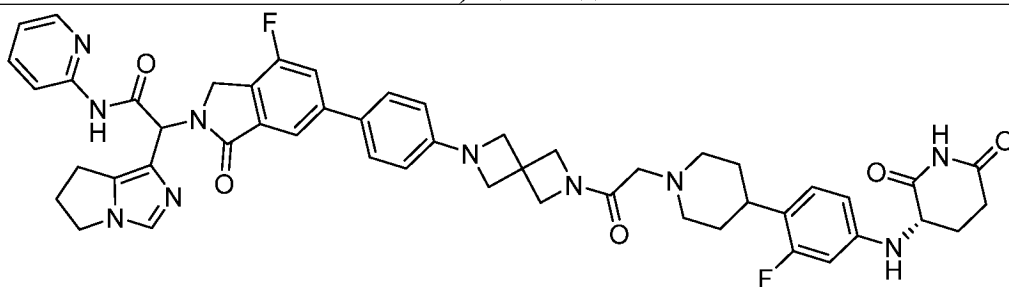
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



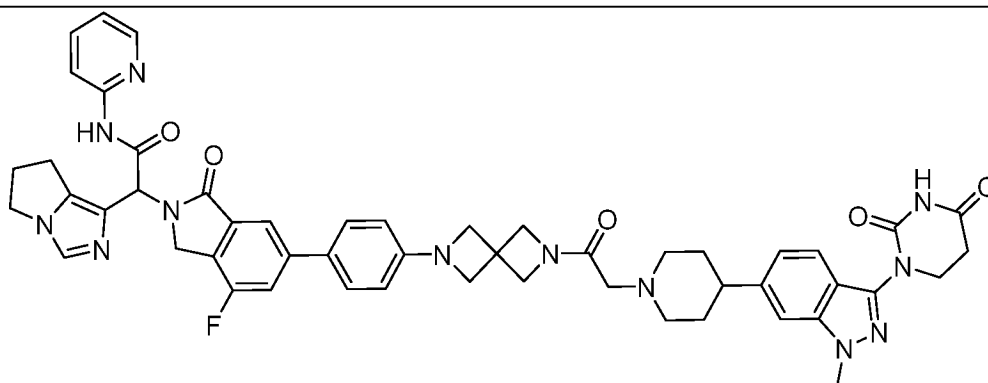
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



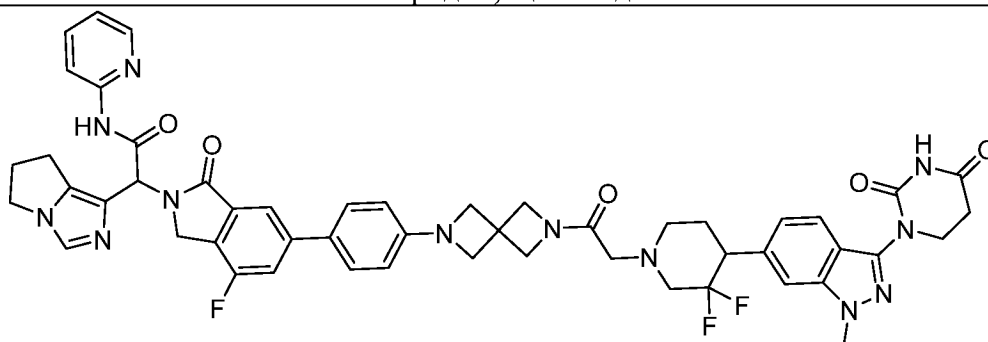
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



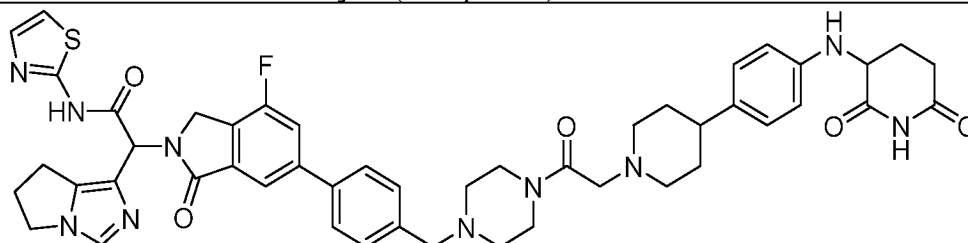
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



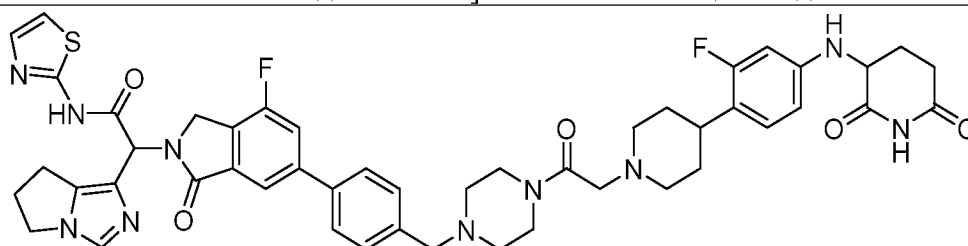
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



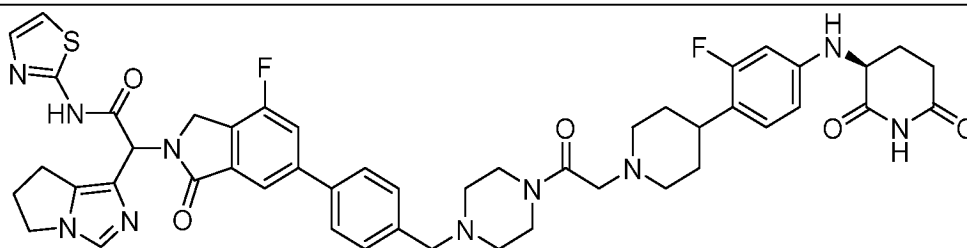
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



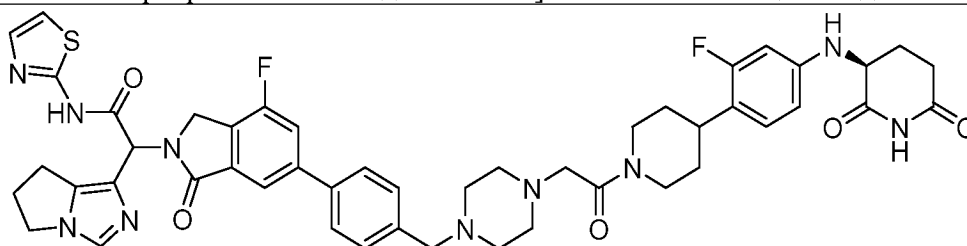
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



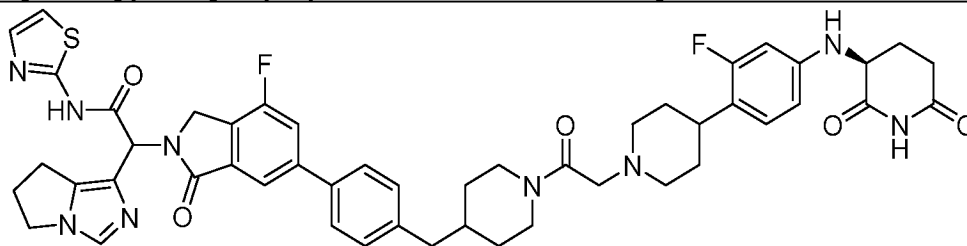
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



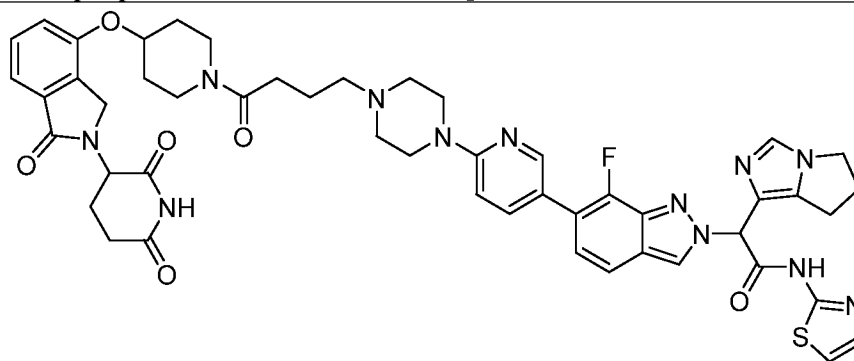
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



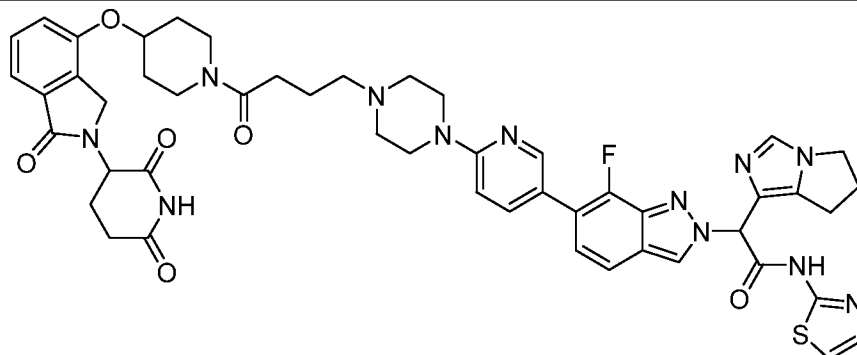
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



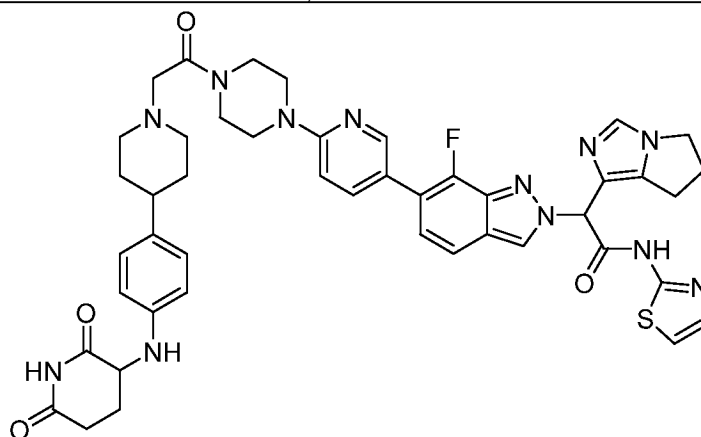
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]метил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



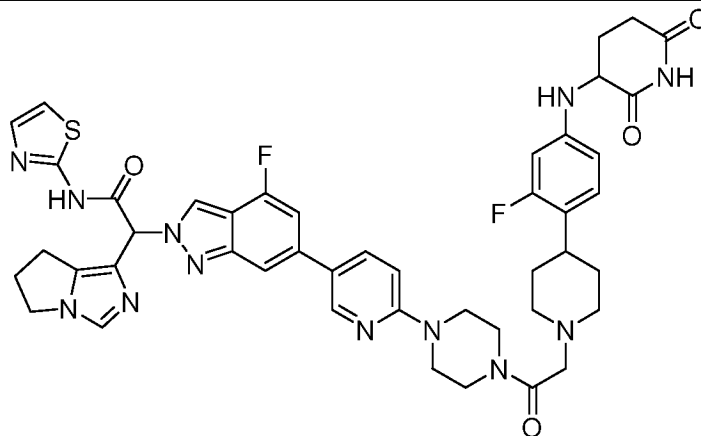
2-[4,7-дихлор-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]фенил]индазол-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



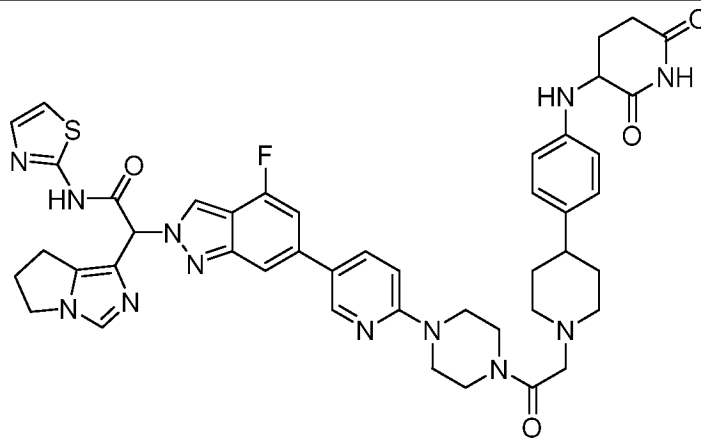
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



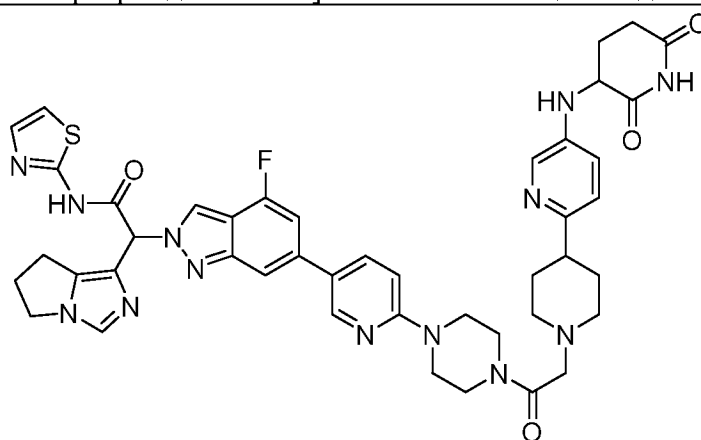
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



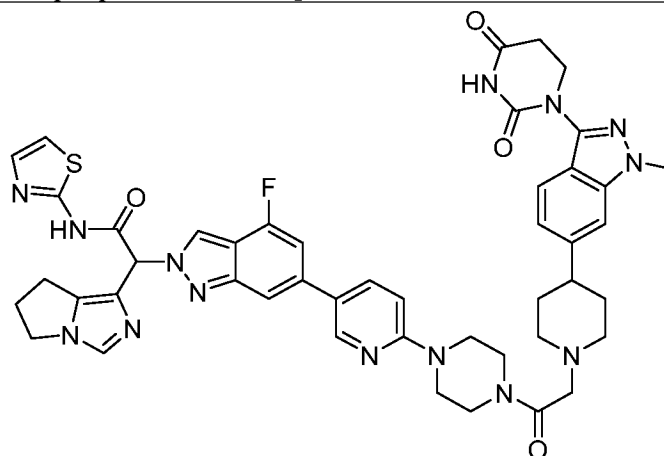
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



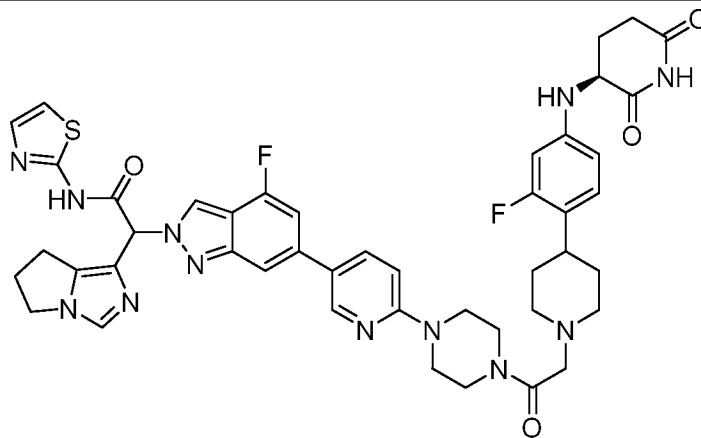
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

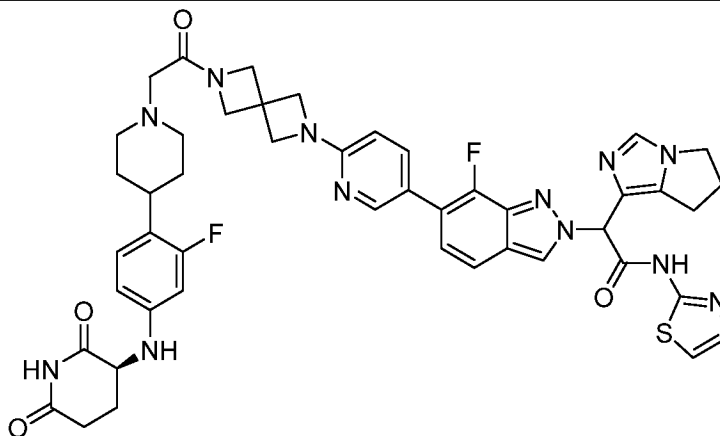


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]пиперазин-1-ил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

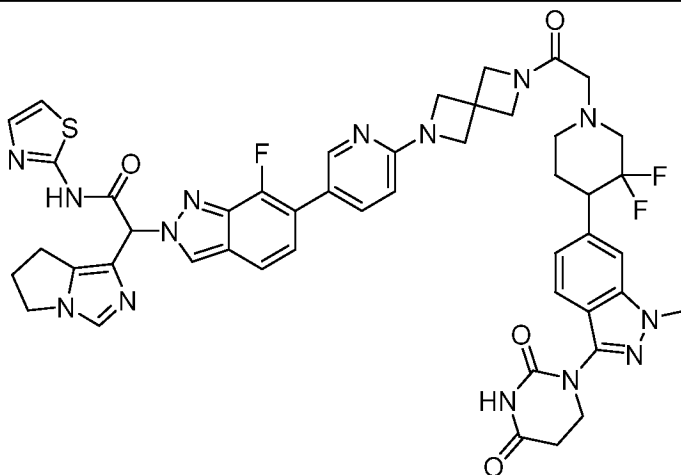


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

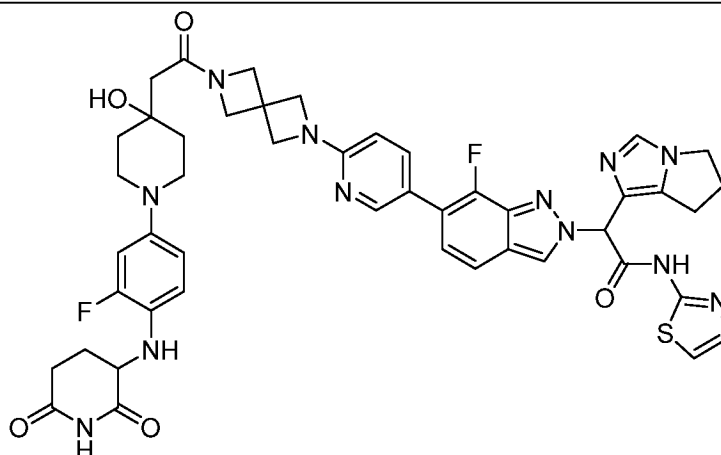
176. Соединение, выбранное из следующих:



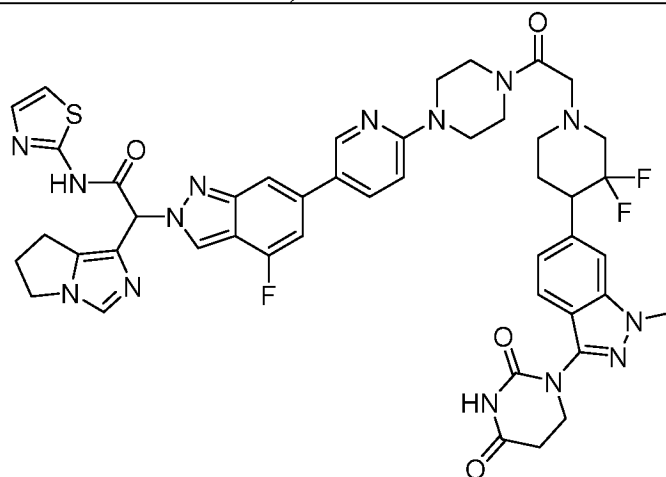
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



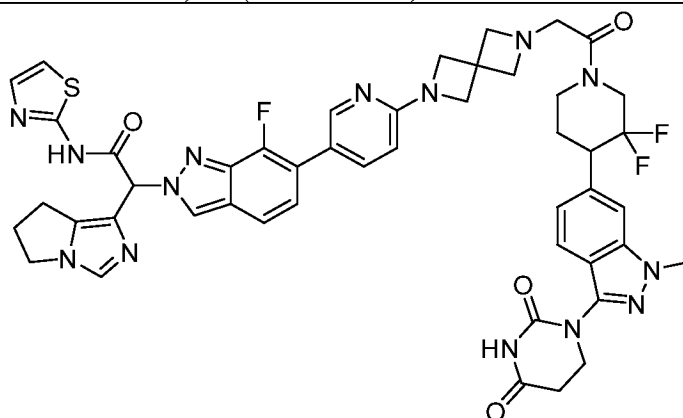
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



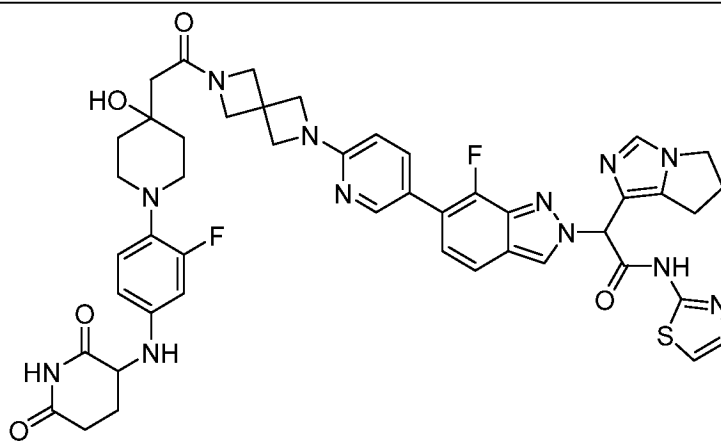
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



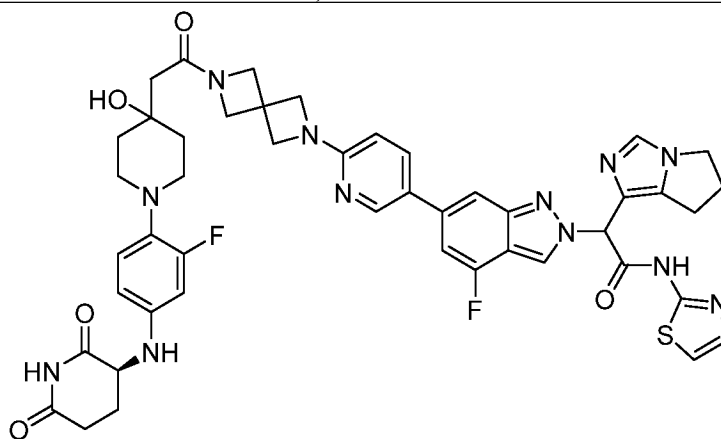
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



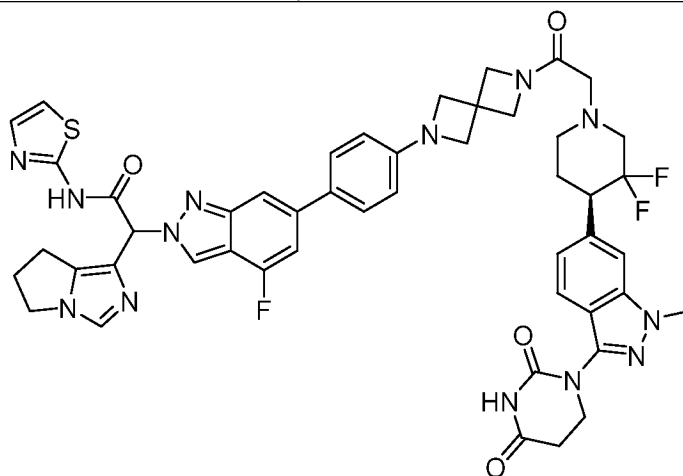
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



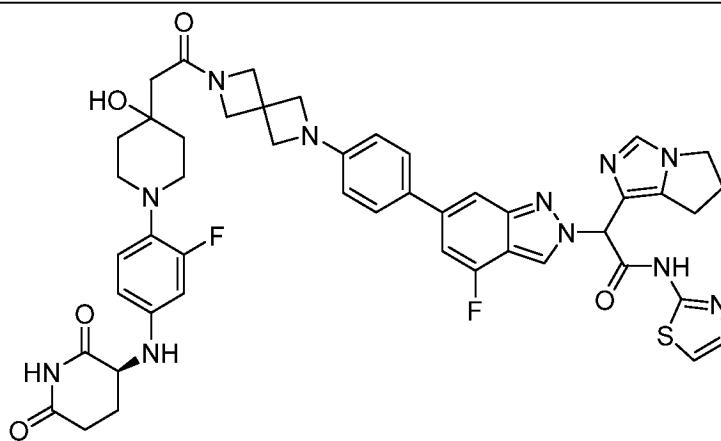
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



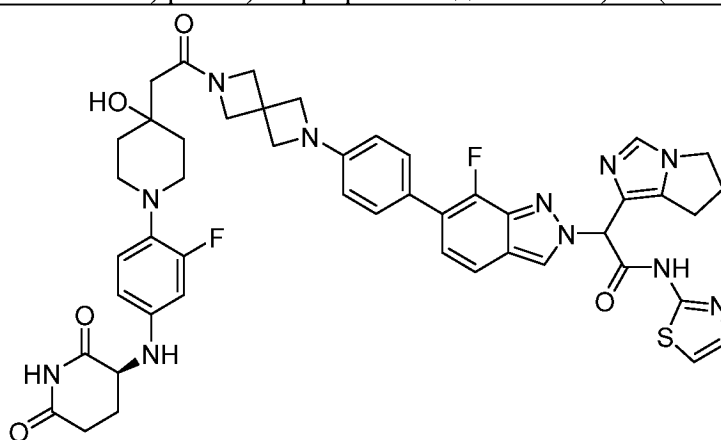
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



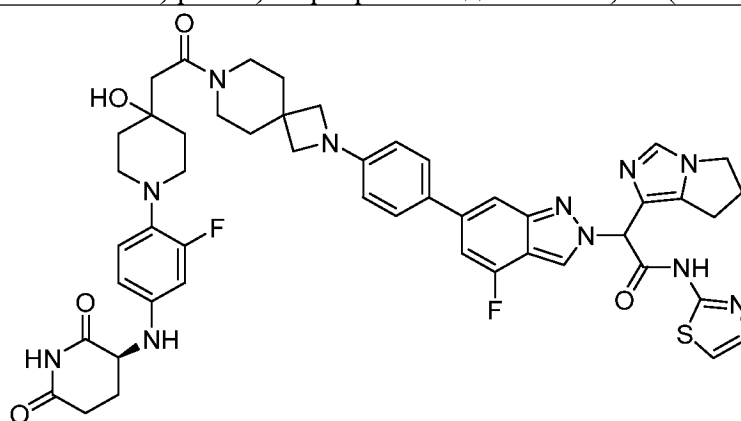
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



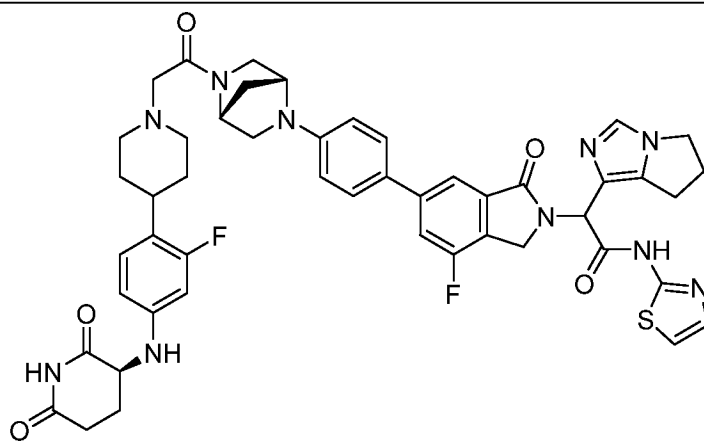
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



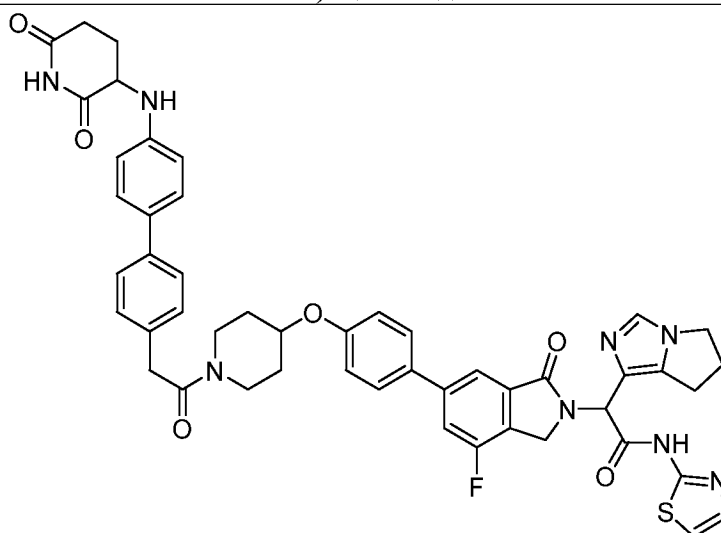
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-7-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



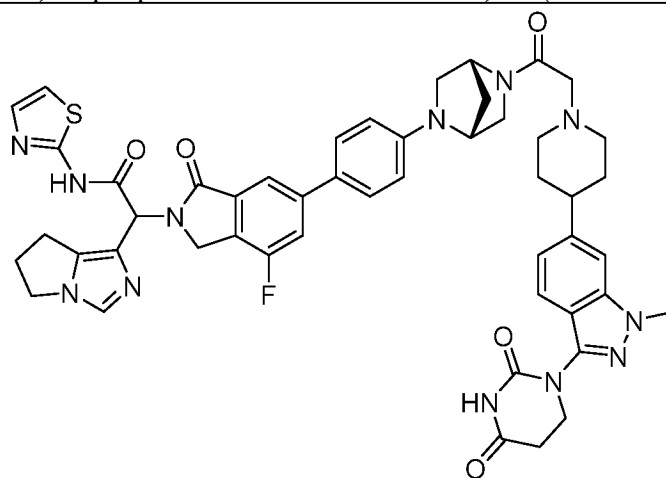
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-2Н-индазол-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



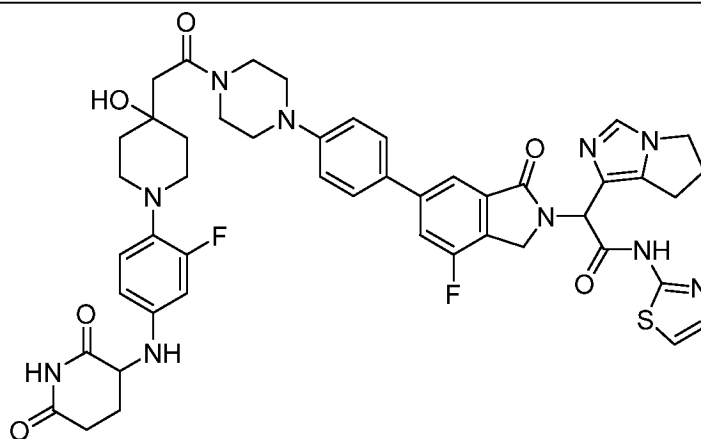
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



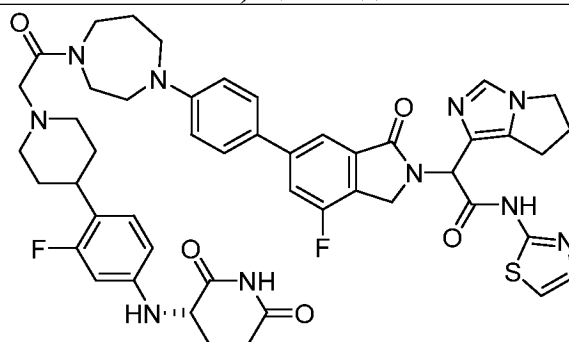
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1-(2-(4'-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



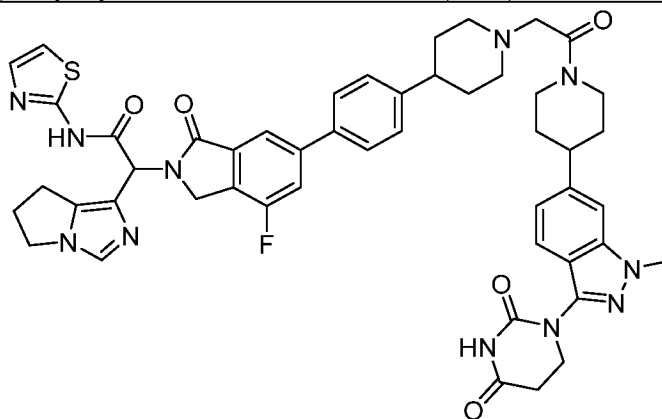
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



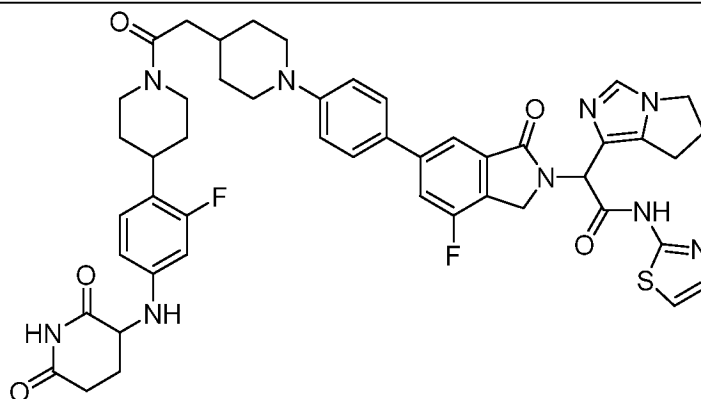
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



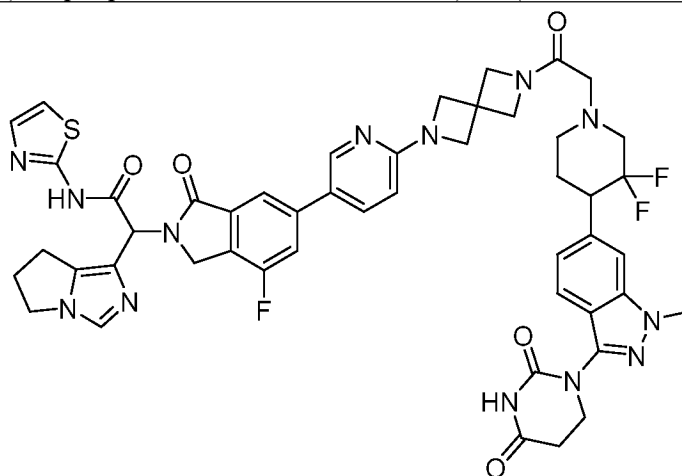
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



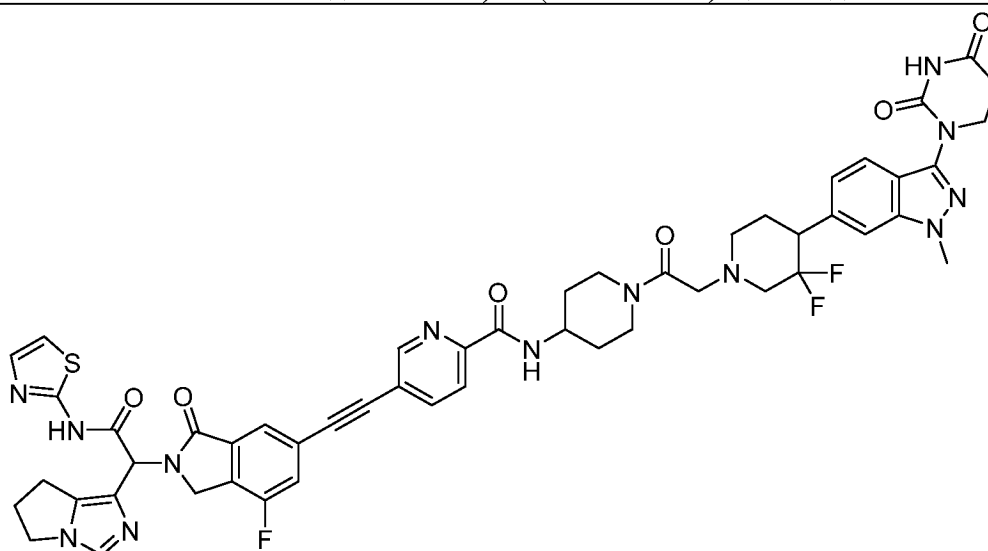
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



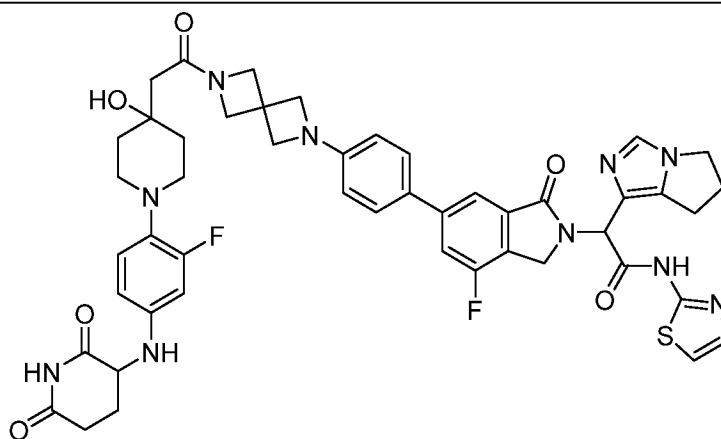
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



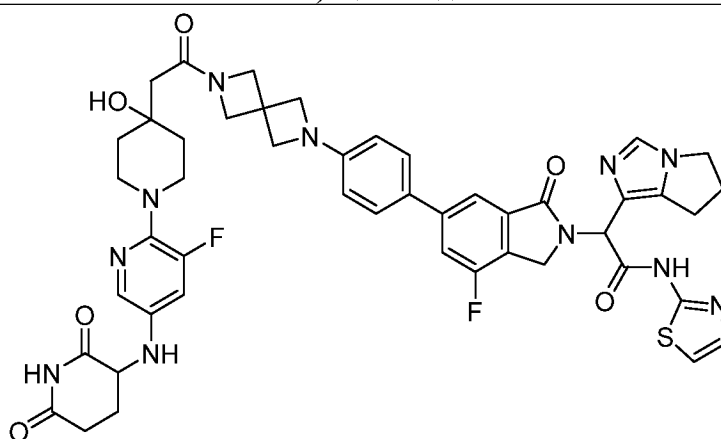
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



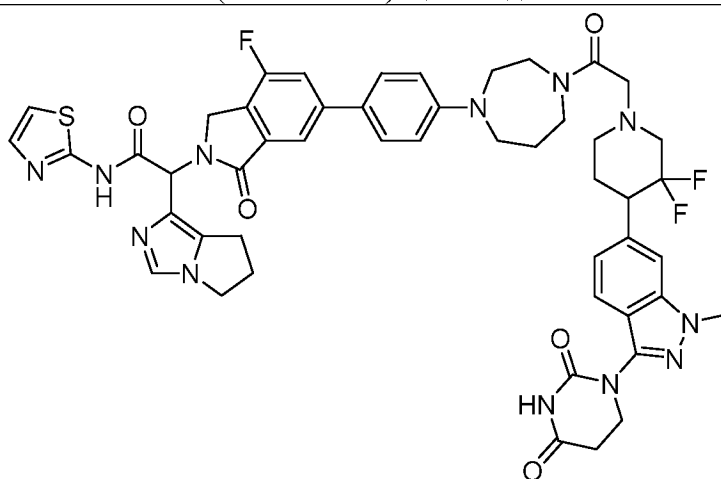
5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид



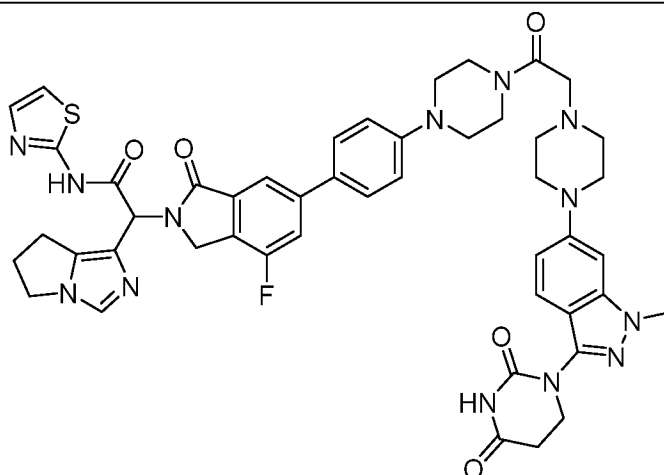
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



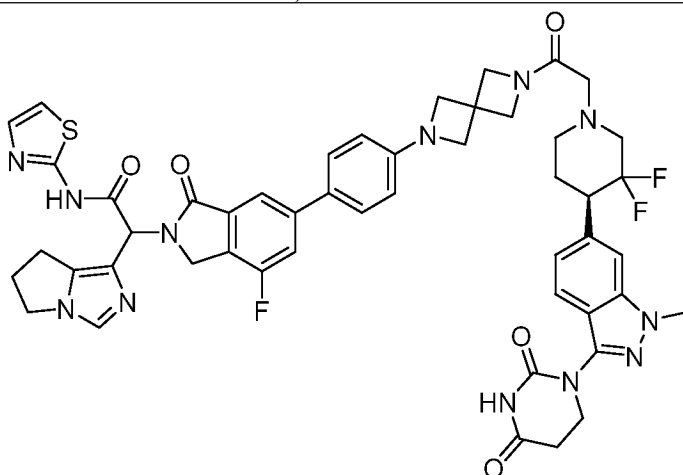
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



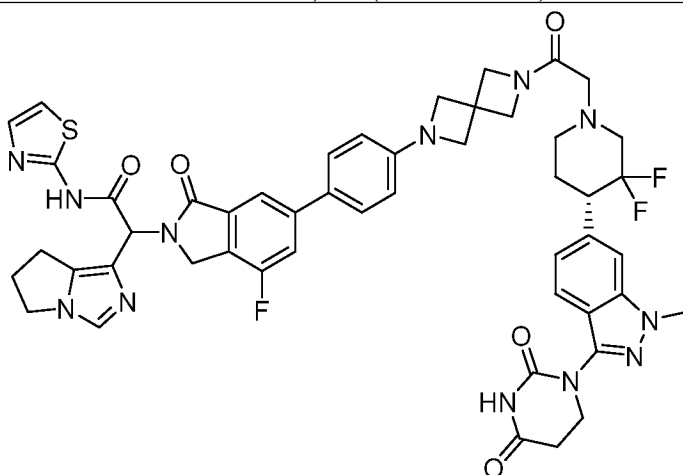
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



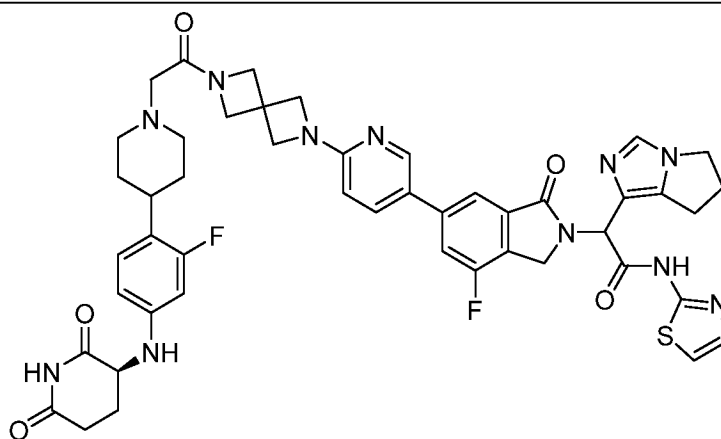
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



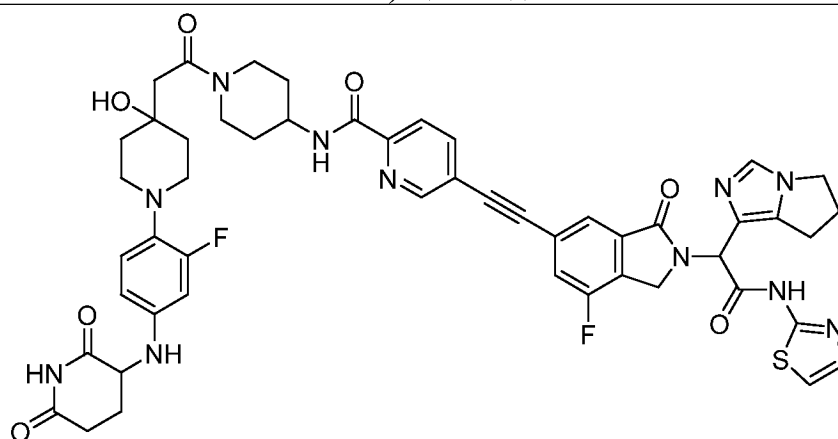
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



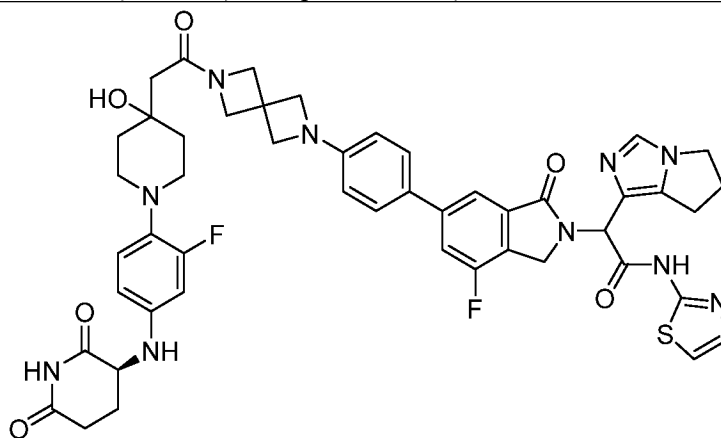
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



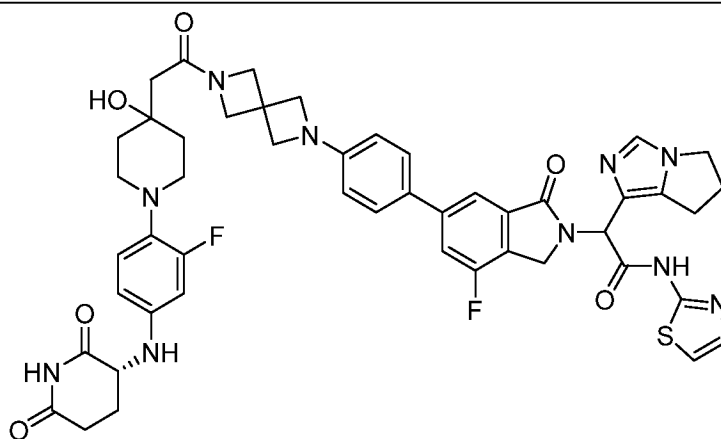
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



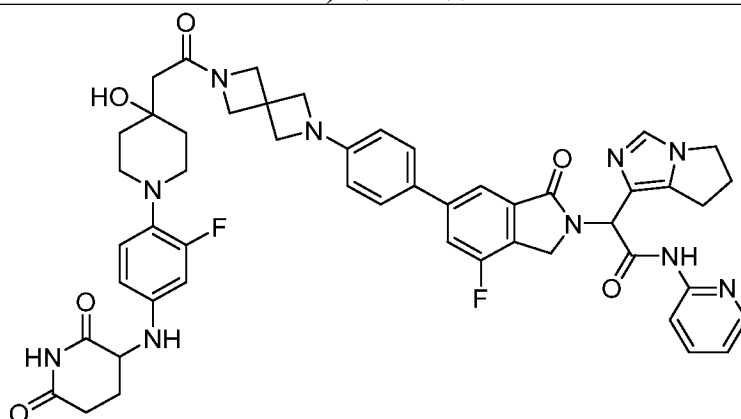
5-((2-(1-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-7-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)-N-(1-(2-(1-(4(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)пиколинамид



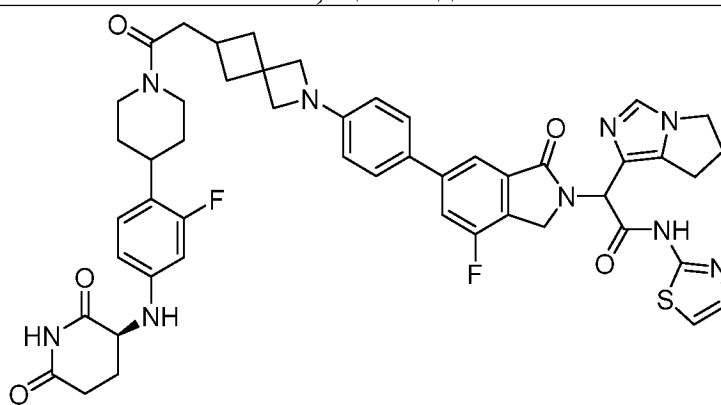
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



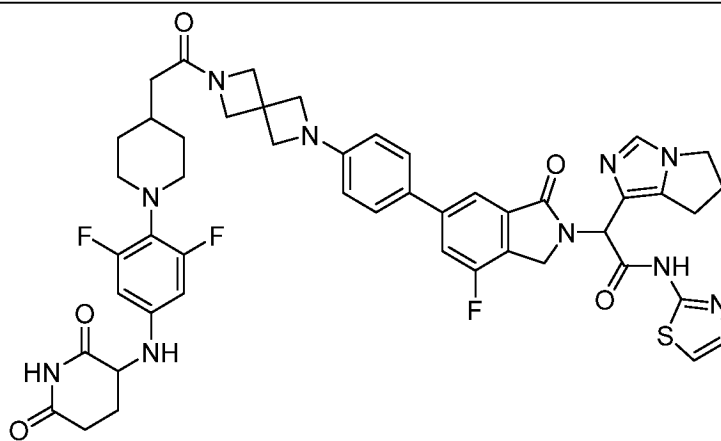
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



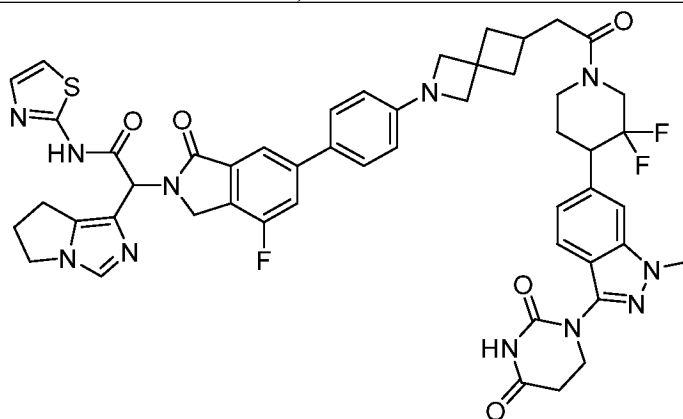
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид



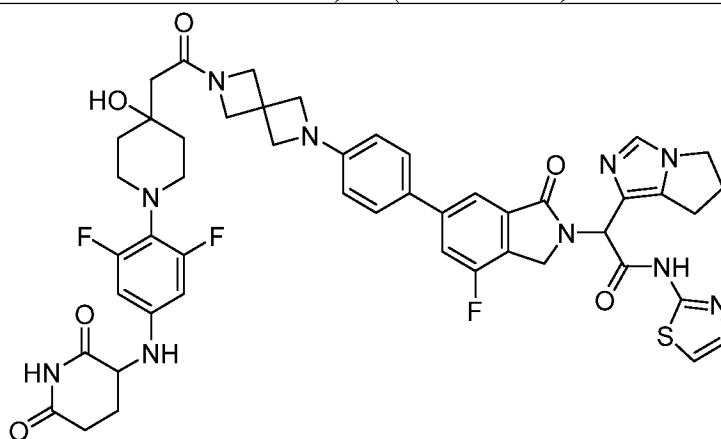
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



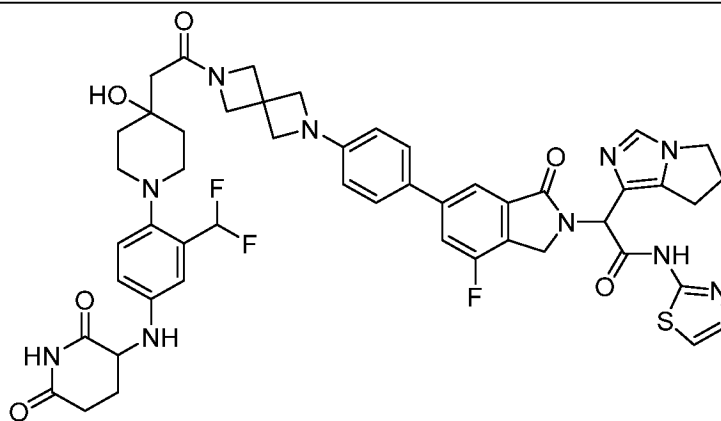
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



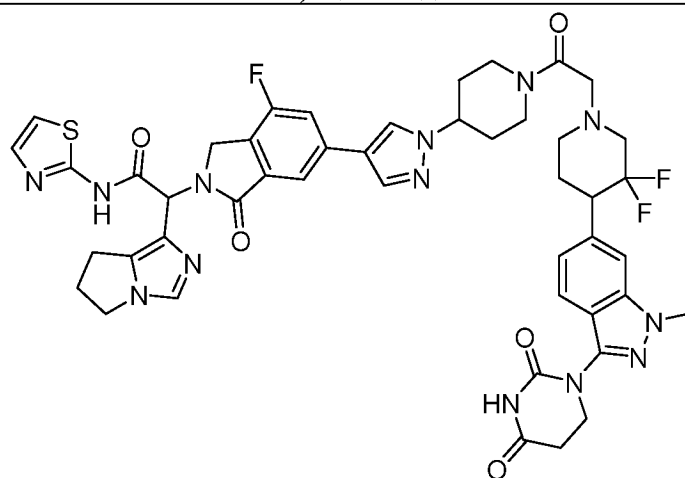
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-азаспи ро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



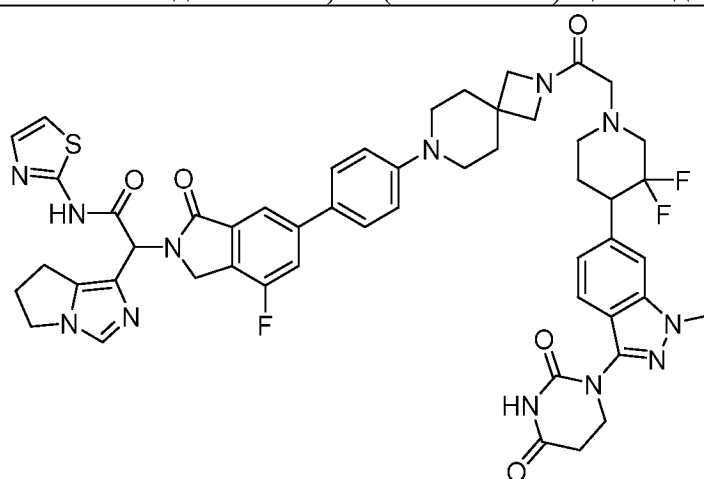
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



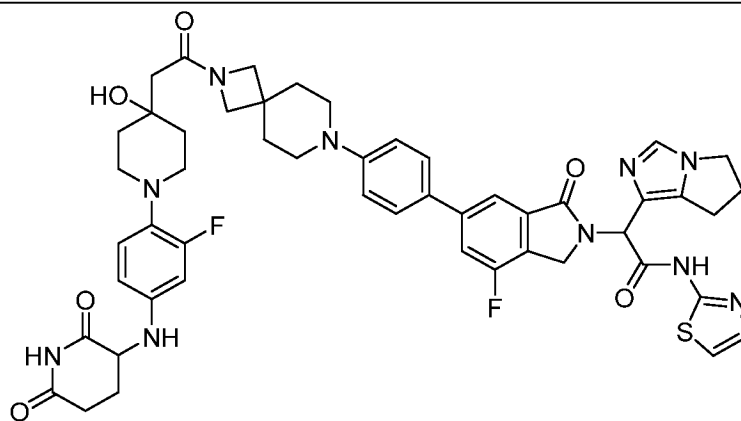
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-(дифторметил)-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



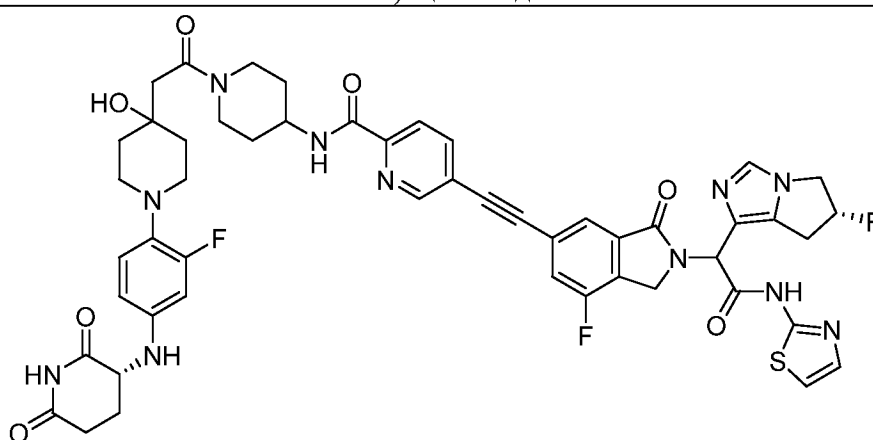
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



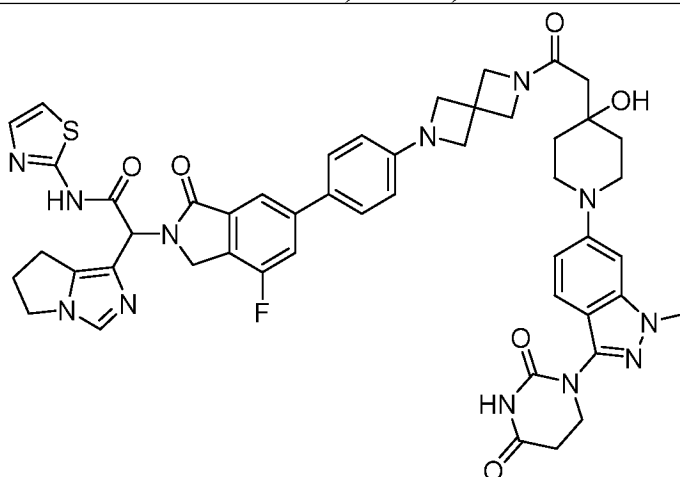
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



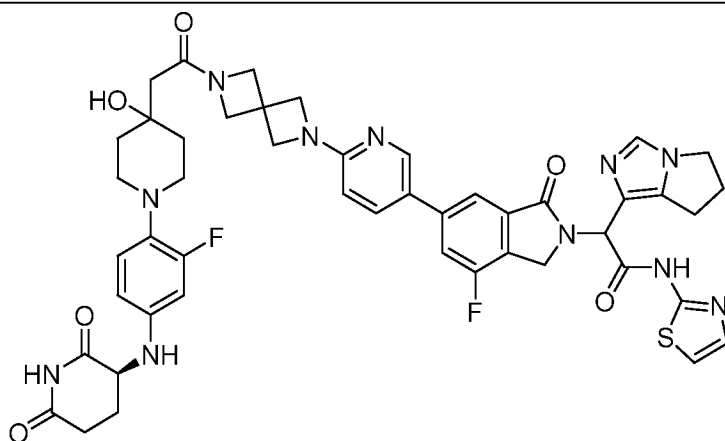
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



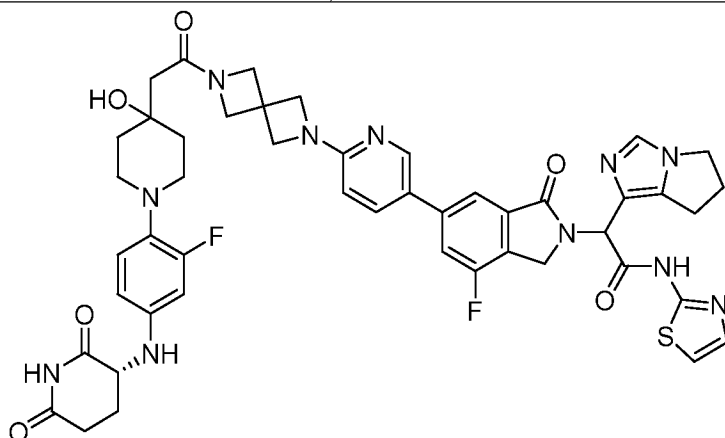
N-(1-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-5-((7-фтор-2-(1-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-оксо-2-(тиазол-2-иламино)этил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)этинил)пиколинамид



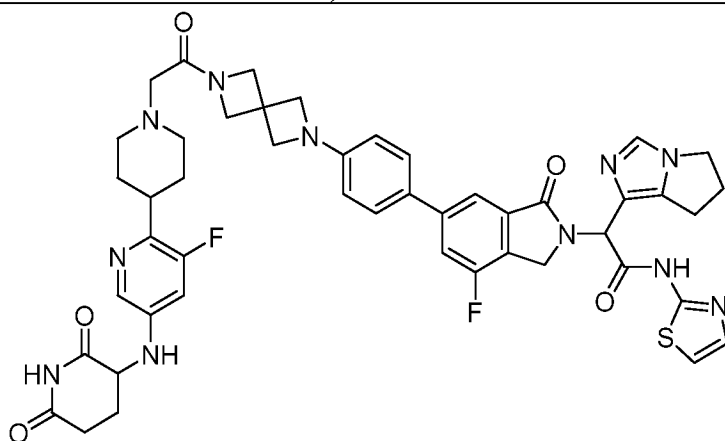
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



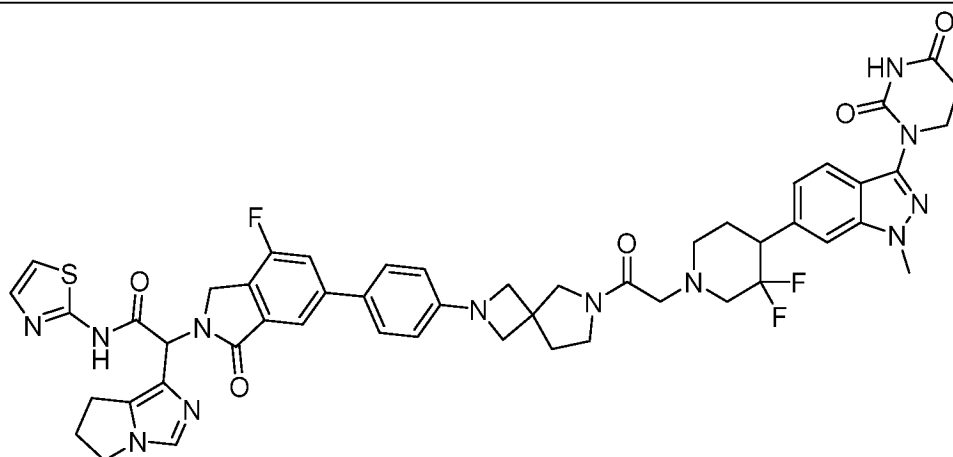
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



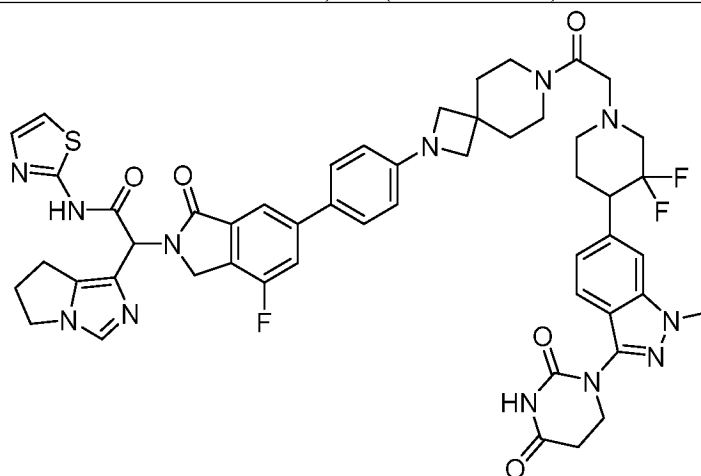
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



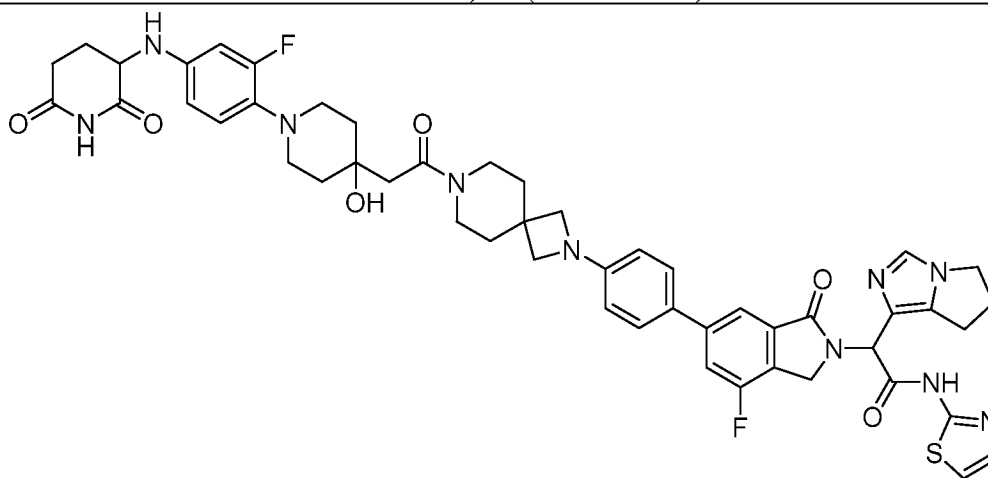
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



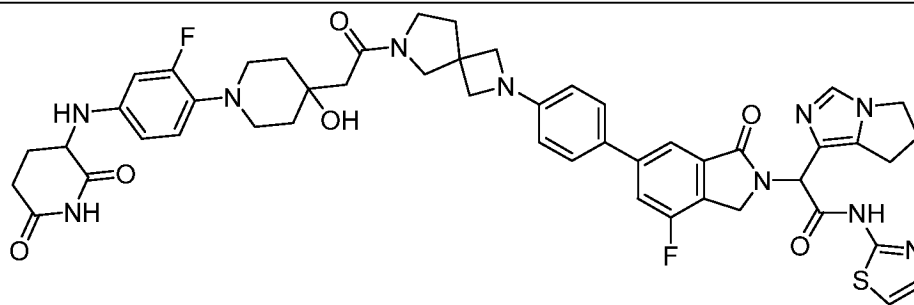
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



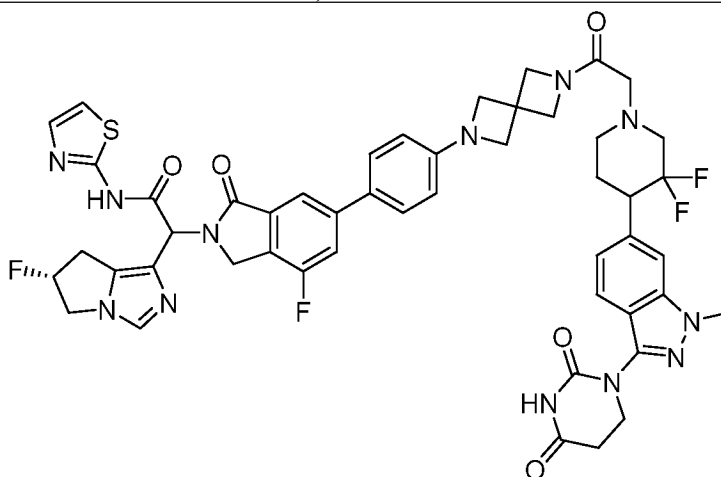
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



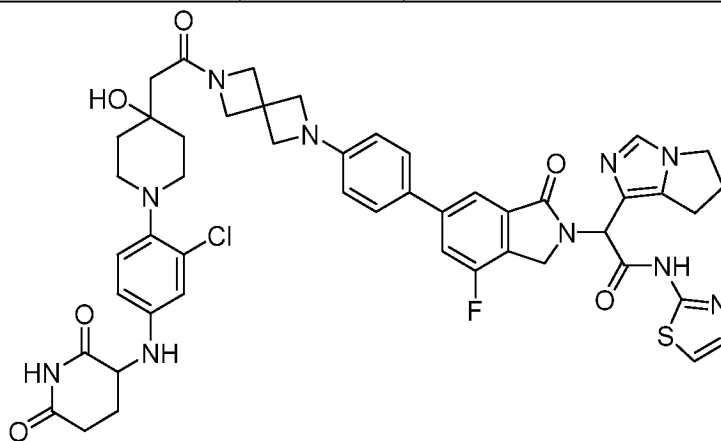
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



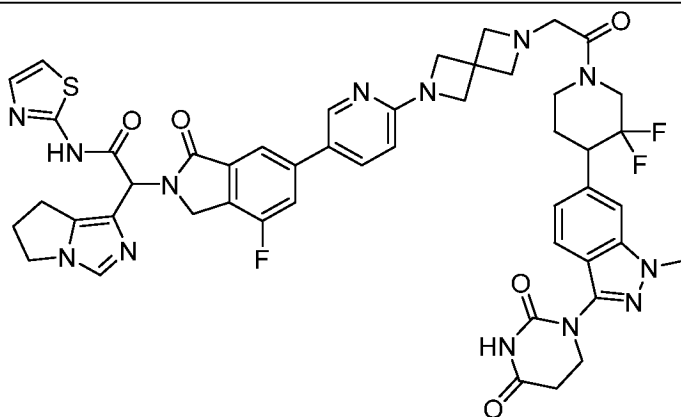
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



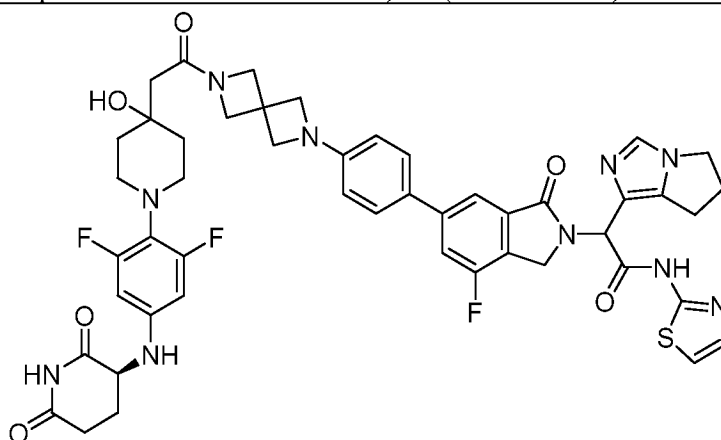
2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



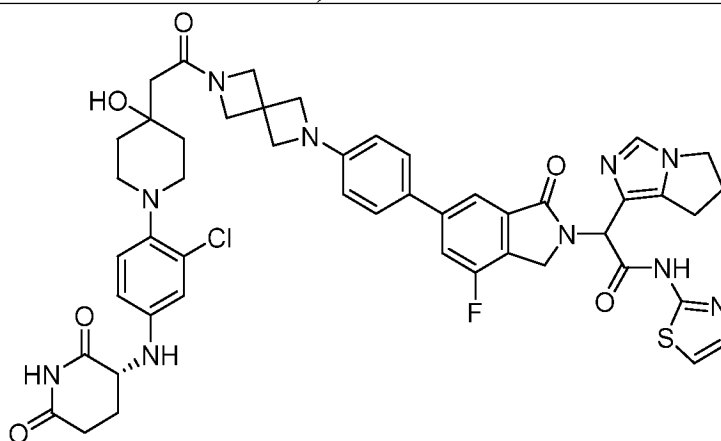
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



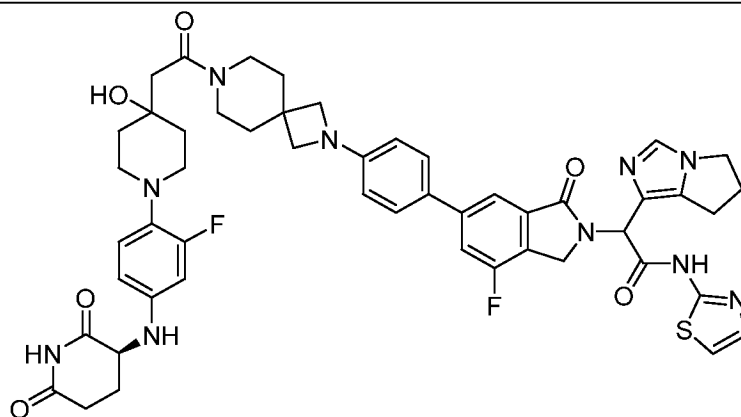
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



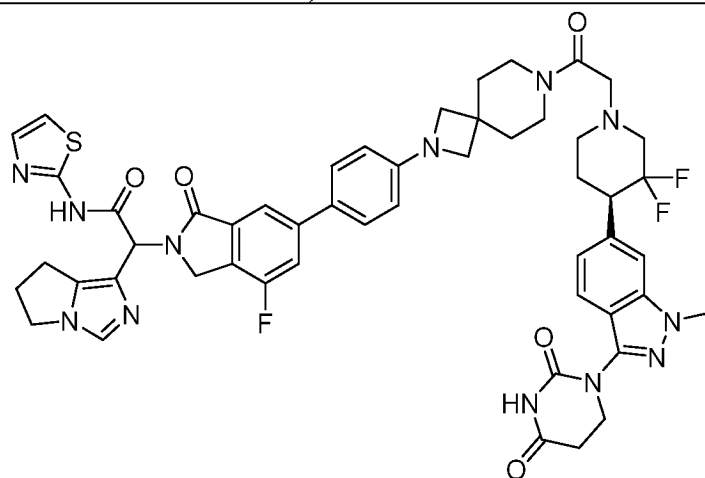
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



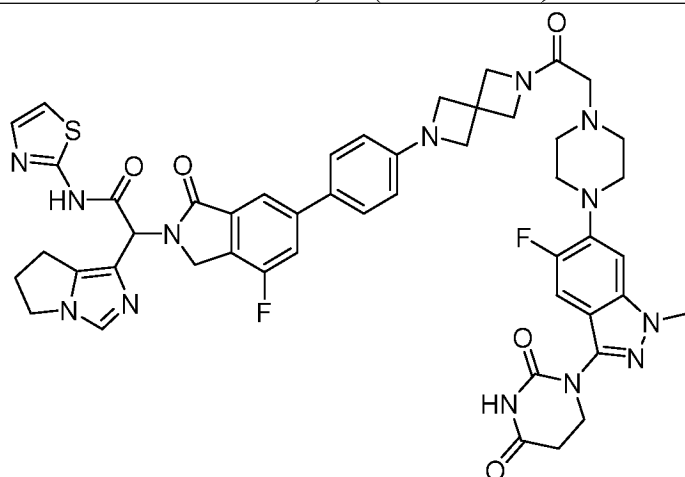
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



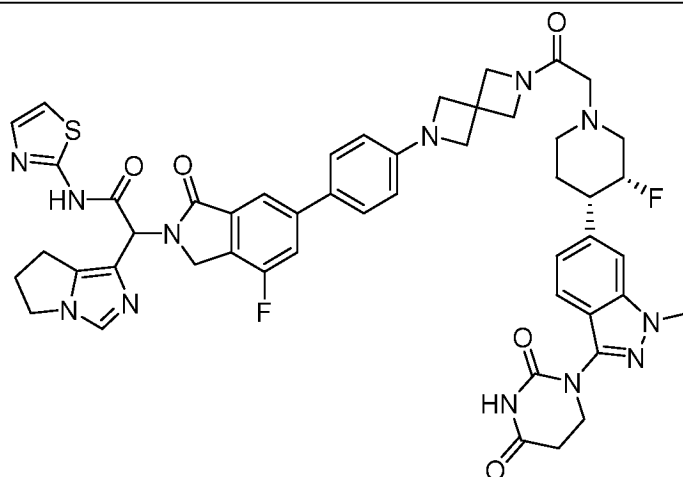
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



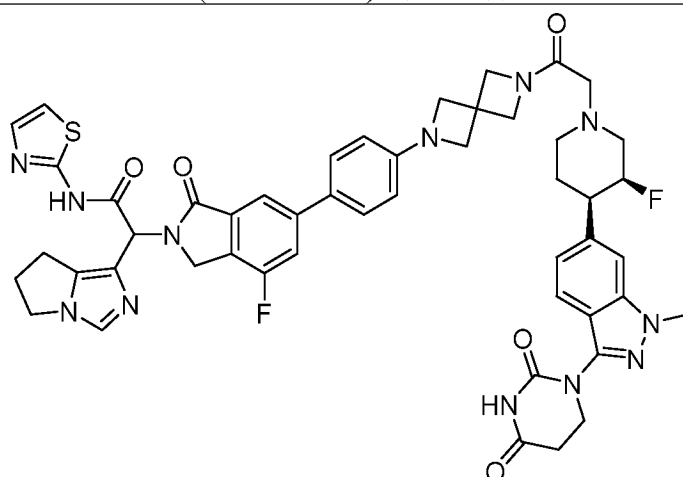
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



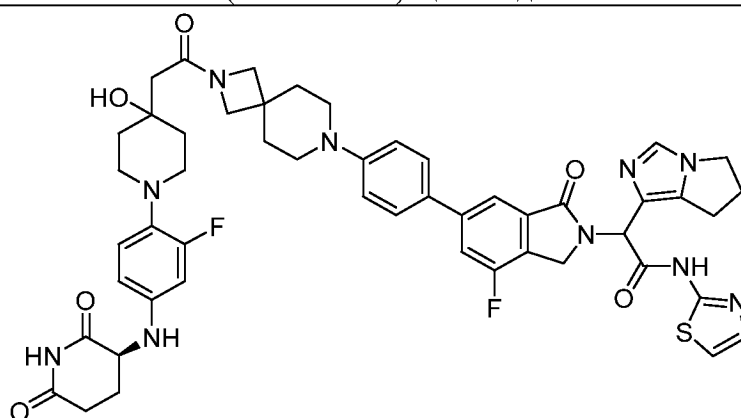
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,6-диаза Spiro[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



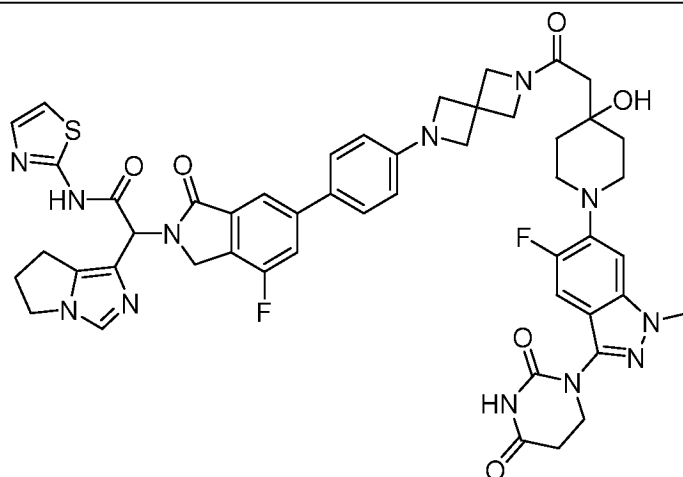
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((3R,4S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



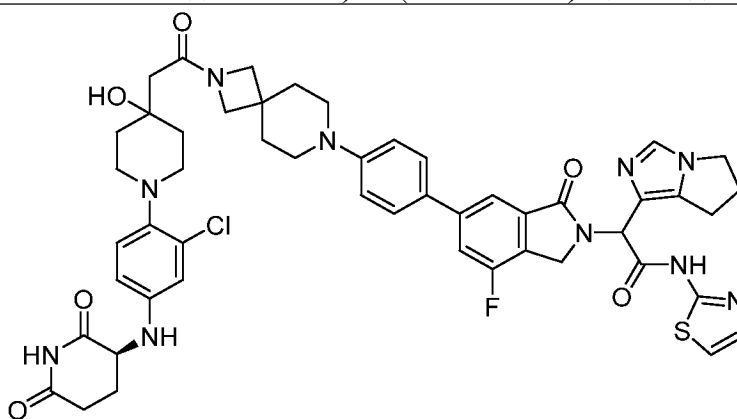
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((3S,4R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



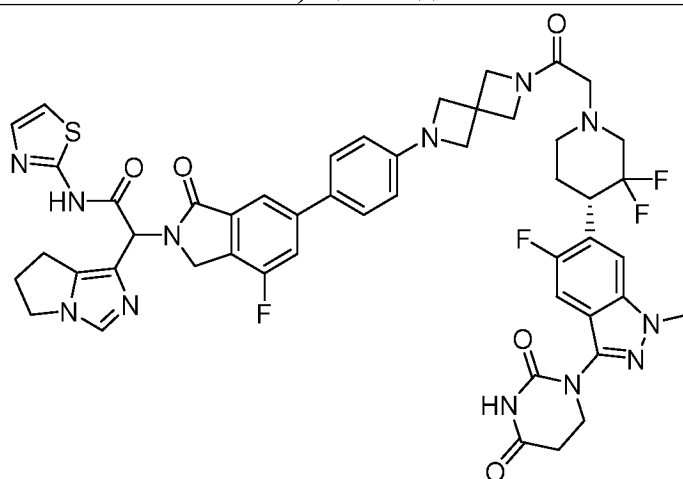
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



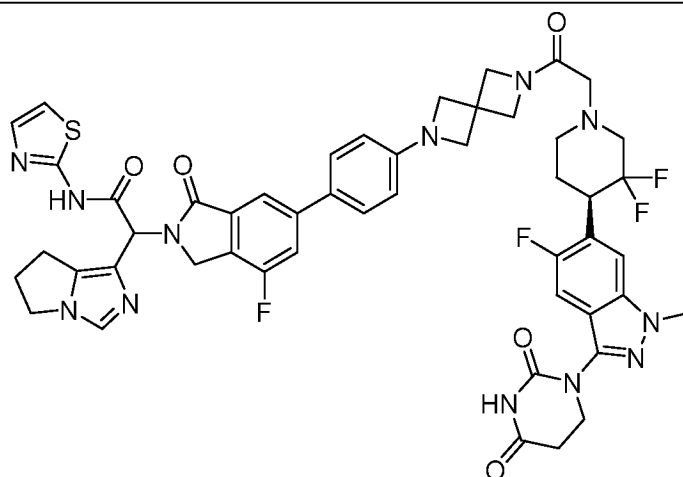
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



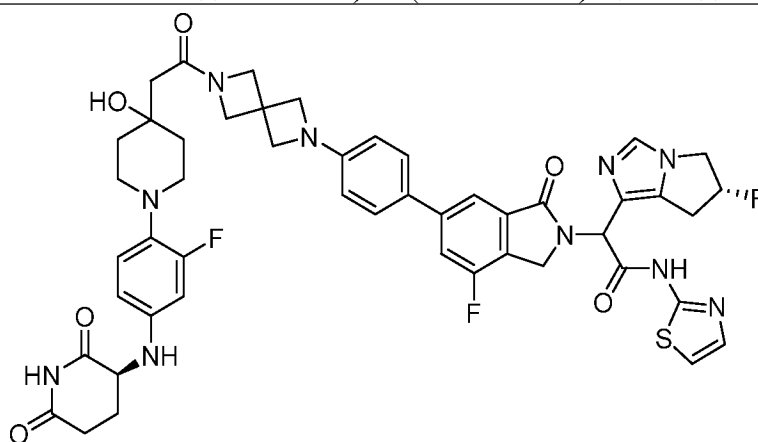
2-(6-(4-(2-(2-(1-(2-хлор-4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



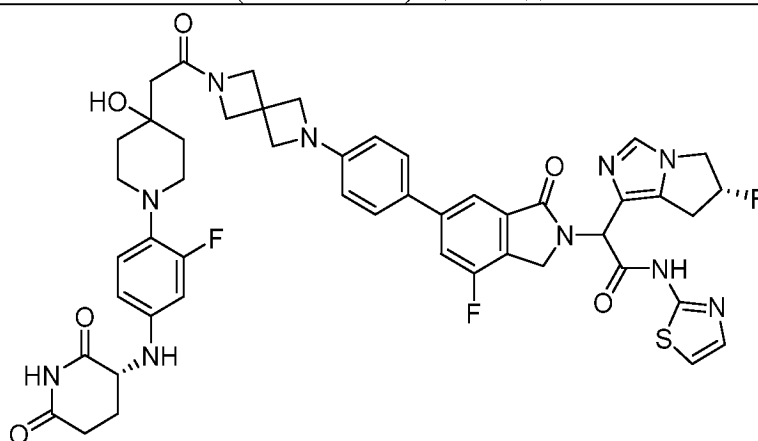
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



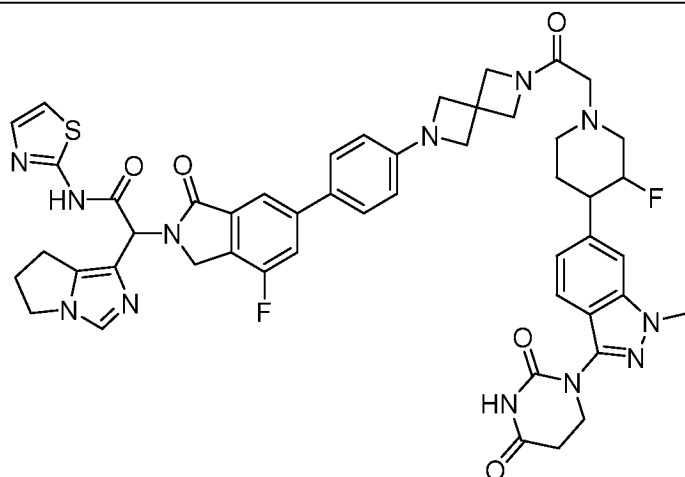
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-5-фтор-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



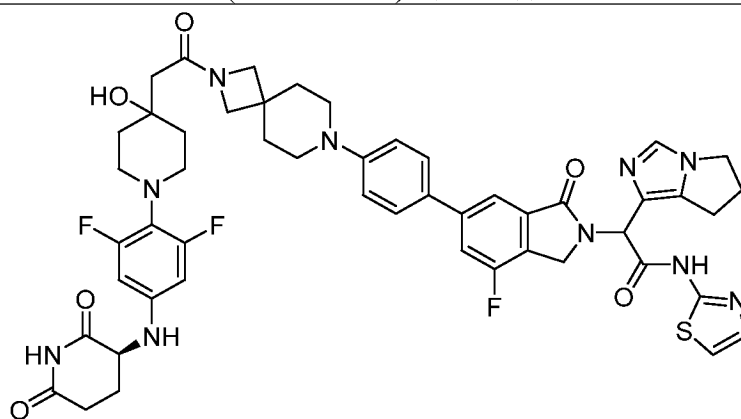
2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



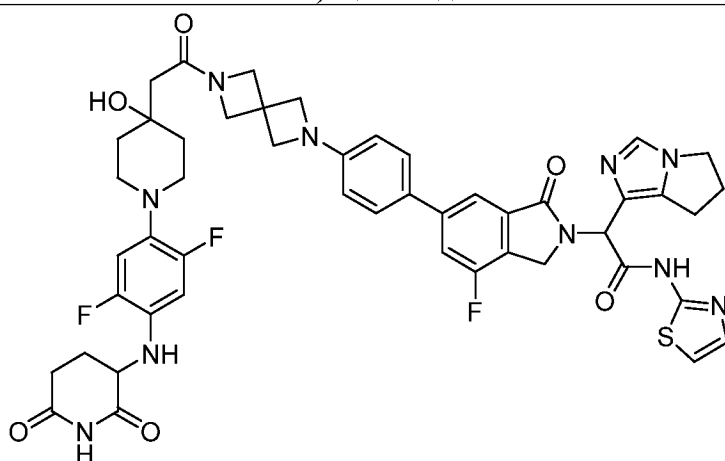
2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-((R)-6-фтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



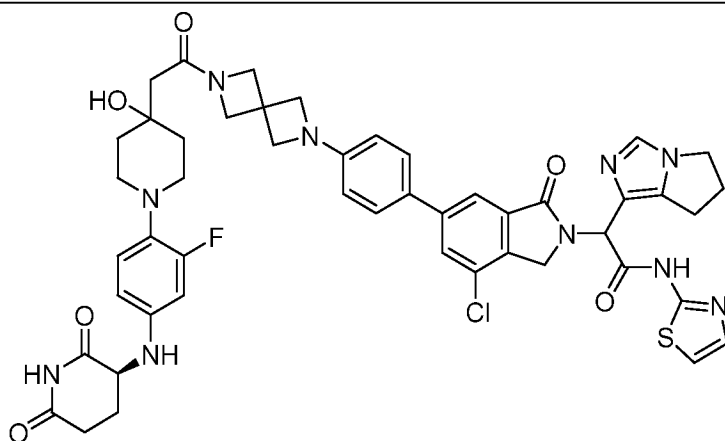
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



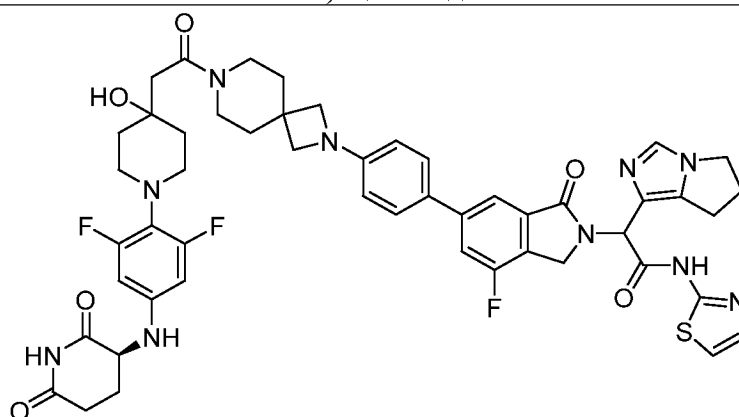
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



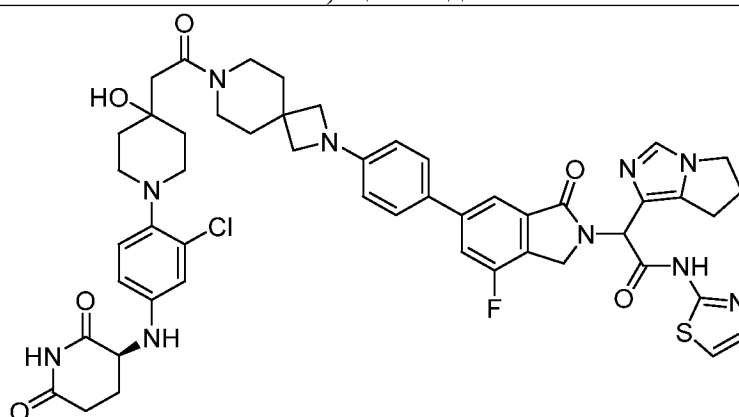
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



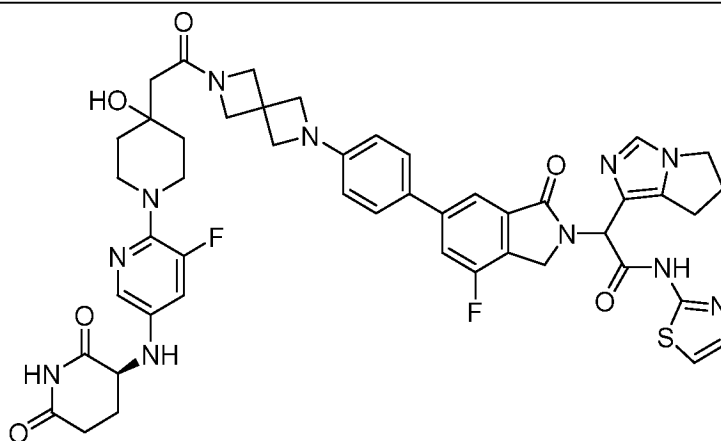
2-(4-хлор-6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



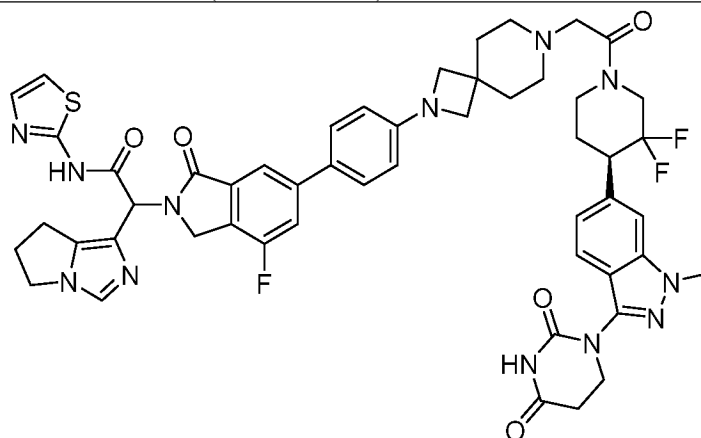
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,6-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



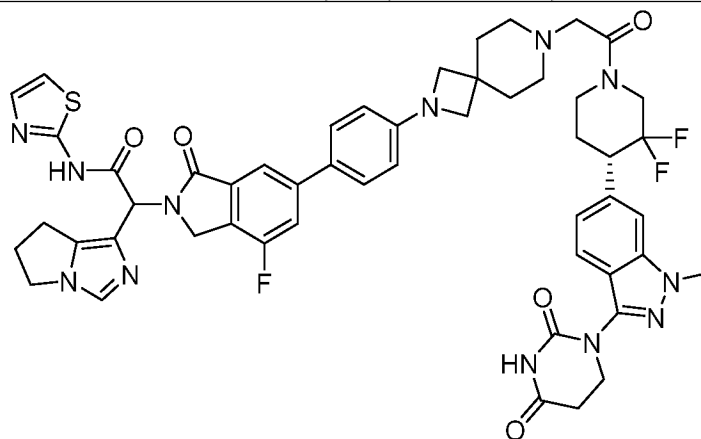
2-(6-(4-(7-(2-(1-(2-хлор-4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



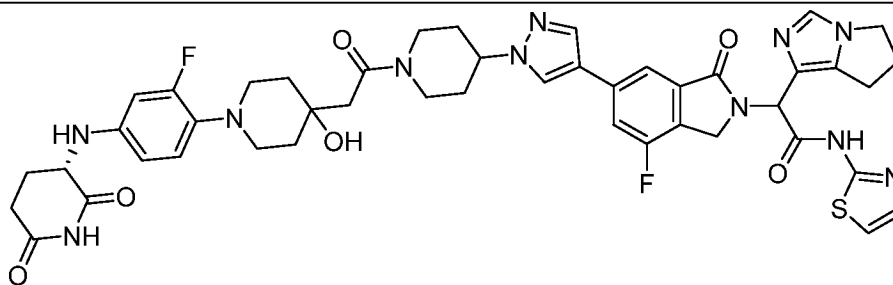
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



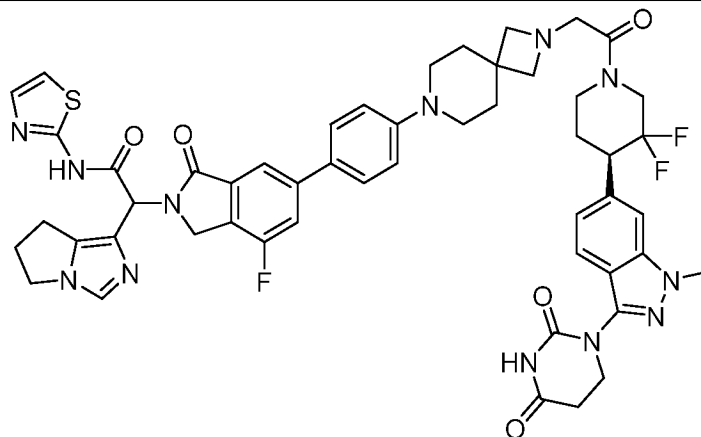
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



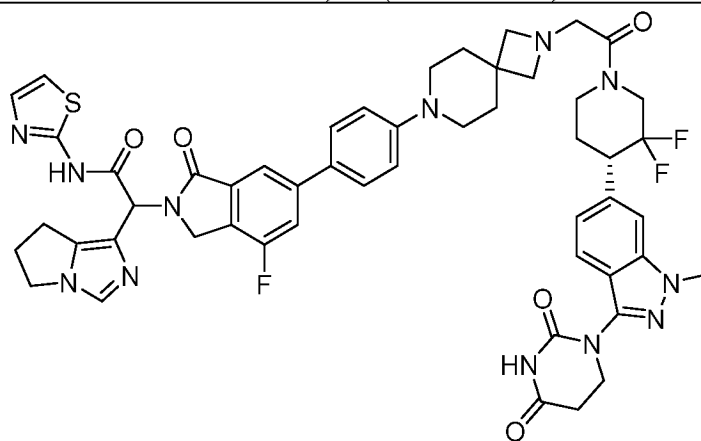
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(7-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



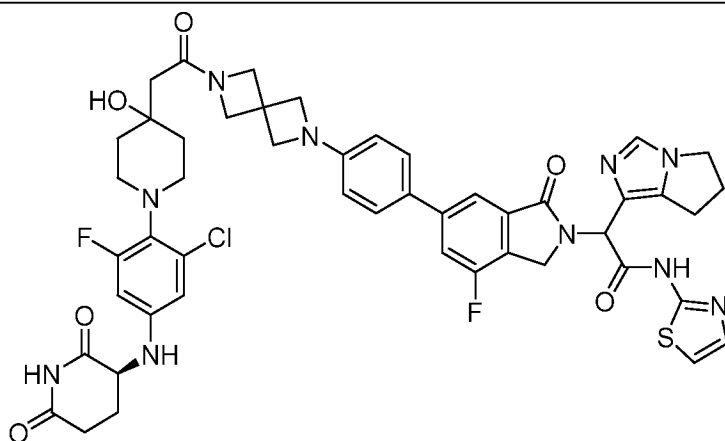
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(1-(1-(2-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



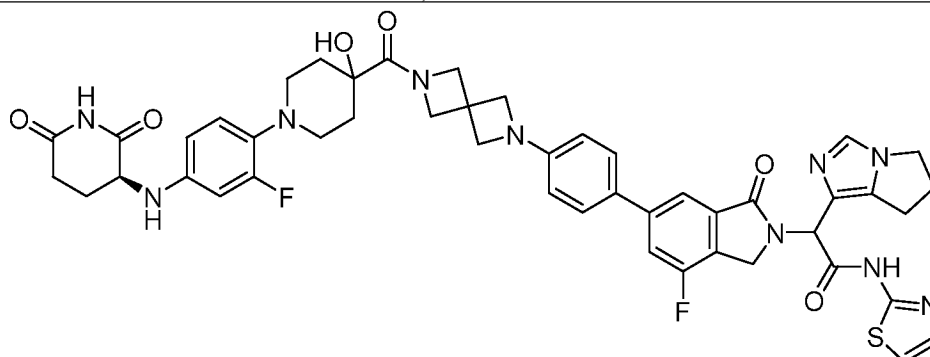
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-((R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



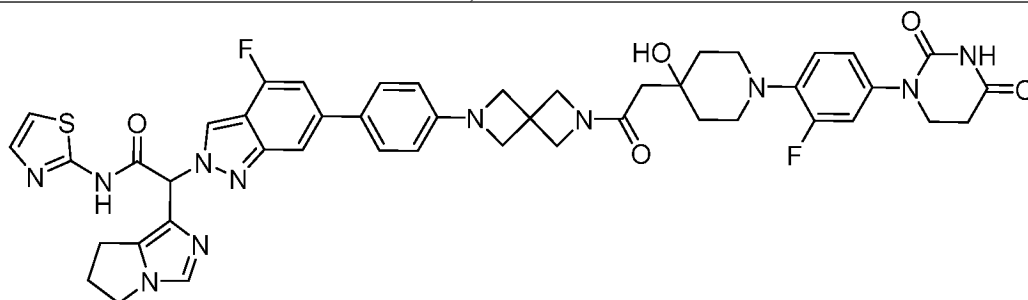
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(2-(2-((S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



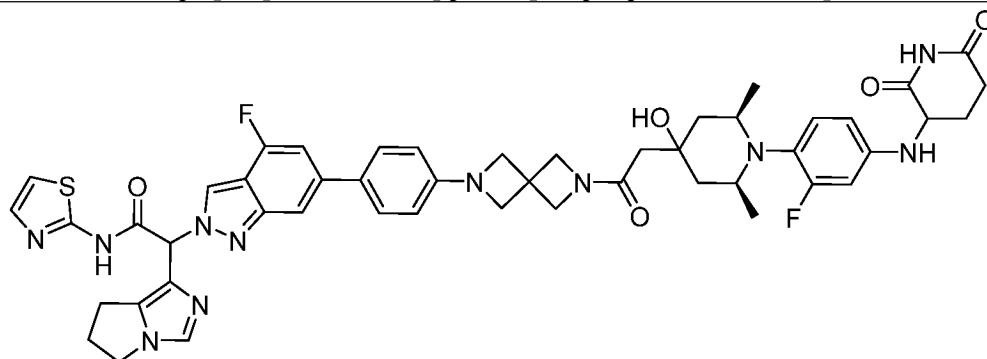
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-хлор-4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-6-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



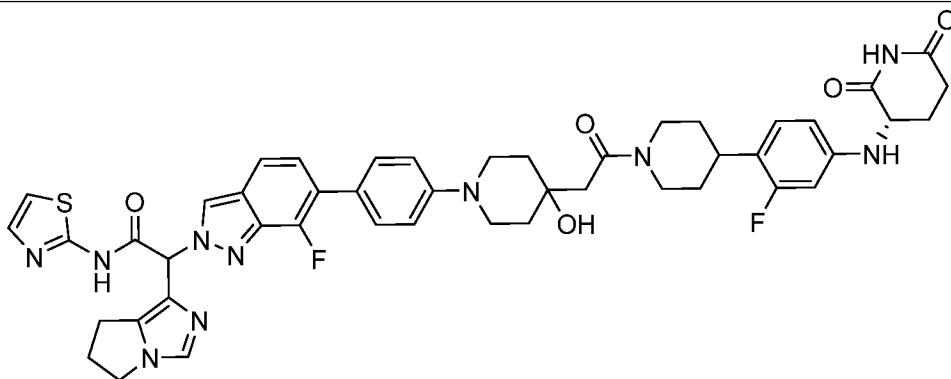
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(1-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



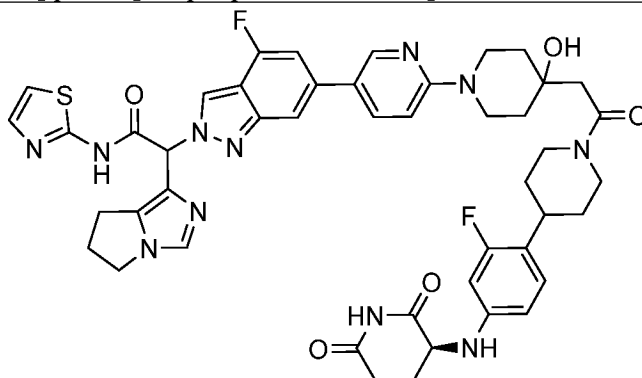
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



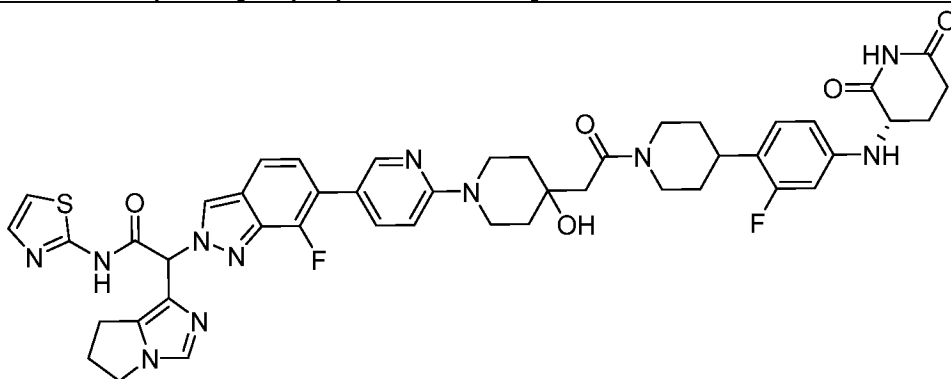
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



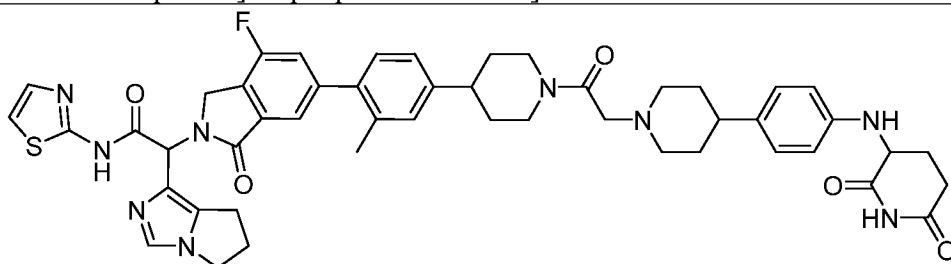
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]фенил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



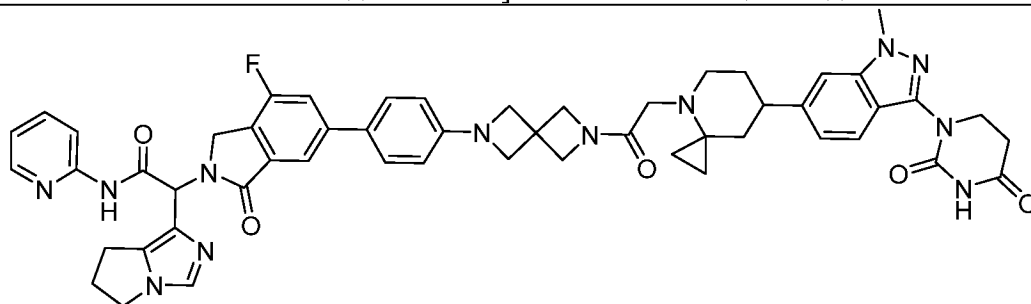
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-4-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



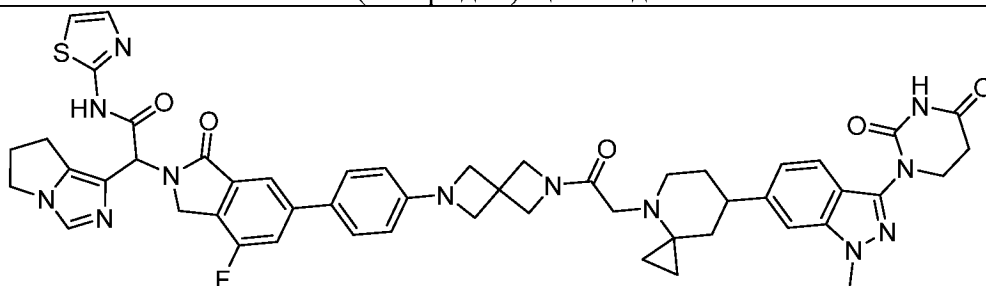
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-1-пиперидил]-3-пиридил]-7-фториндазол-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



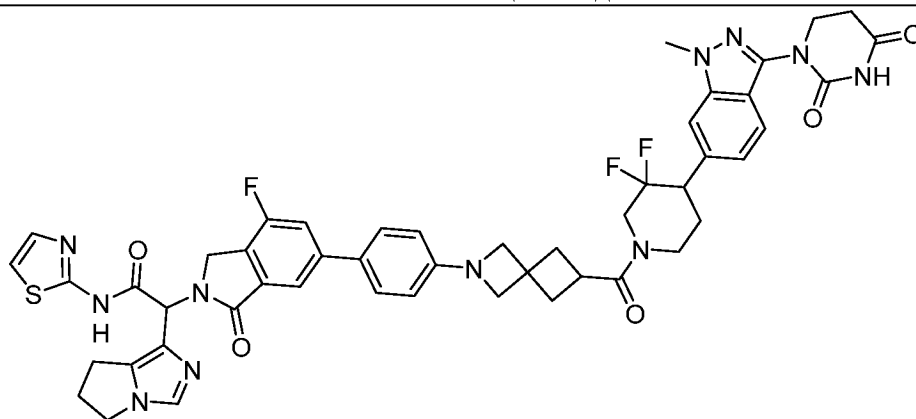
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-2-метилфенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



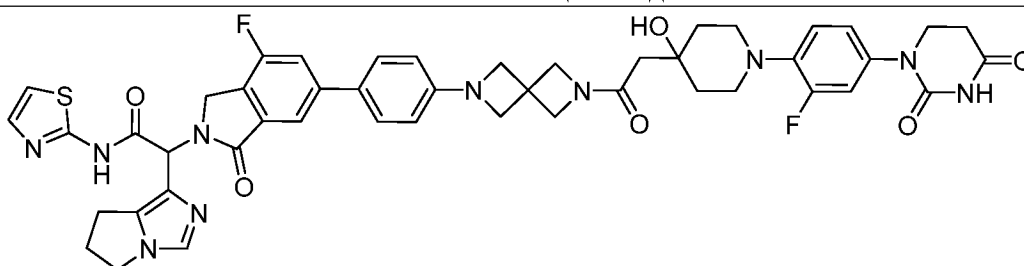
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-(2-пиридил)ацетамид



2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

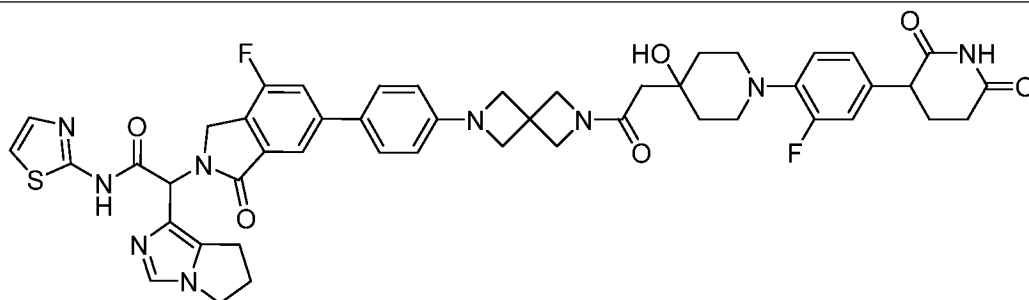


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбонил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид

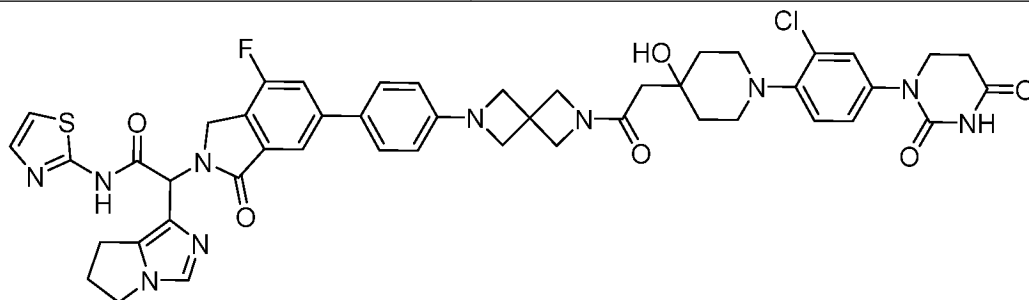


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-

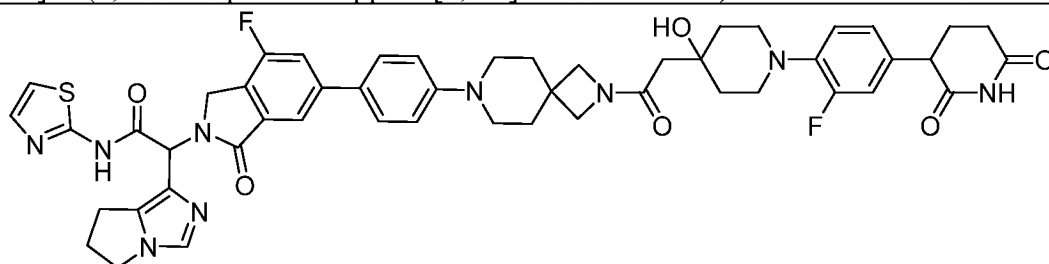
диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



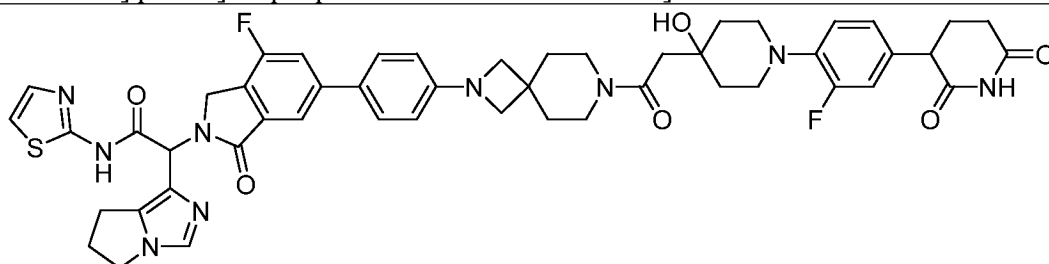
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид



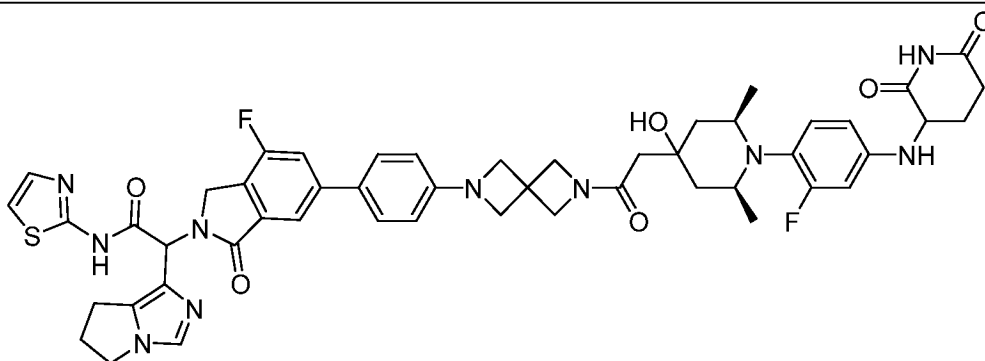
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



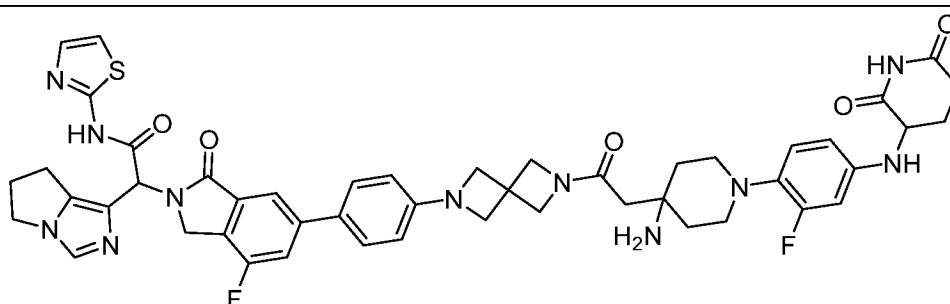
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



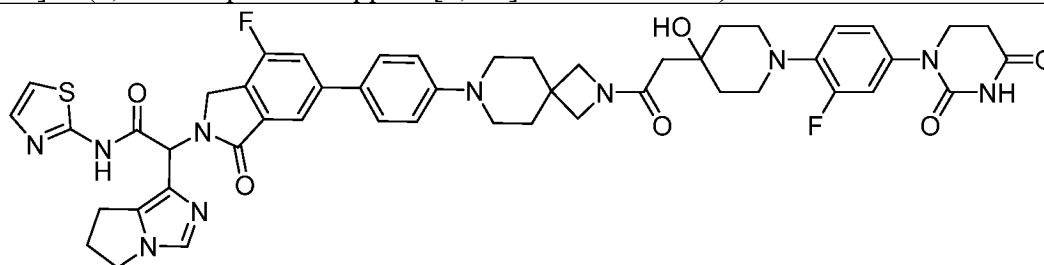
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



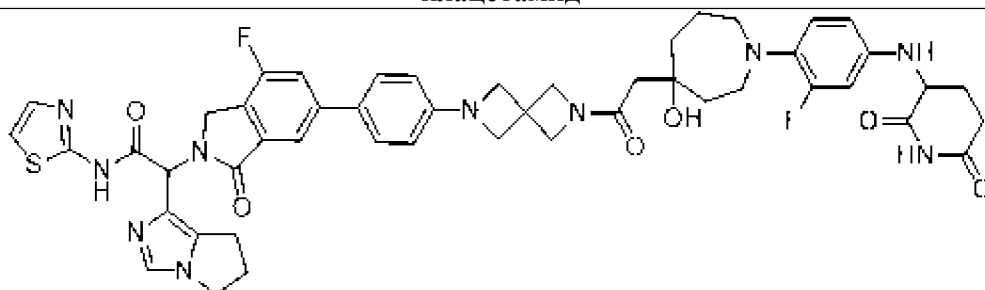
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-гидрокси-2,6-диметил-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-[2-[2-[4-амино-1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]-4-пиперидил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид

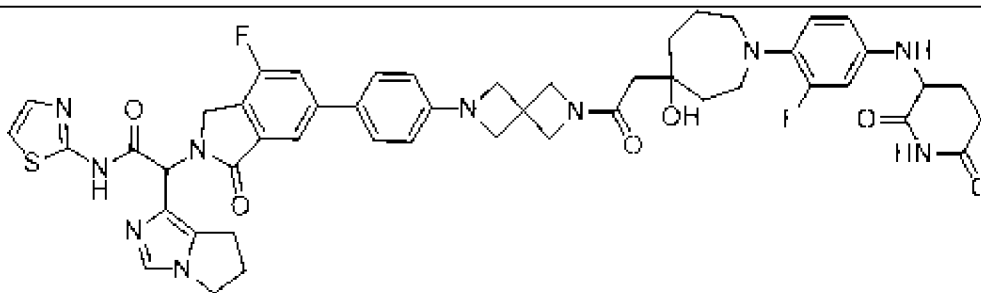


2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-фторфенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



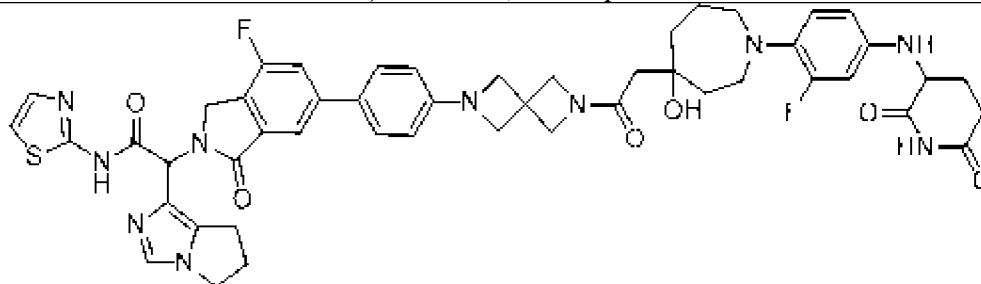
Изомер А1

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]-4-гидроксиазепан-4-ил]ацетил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер А1



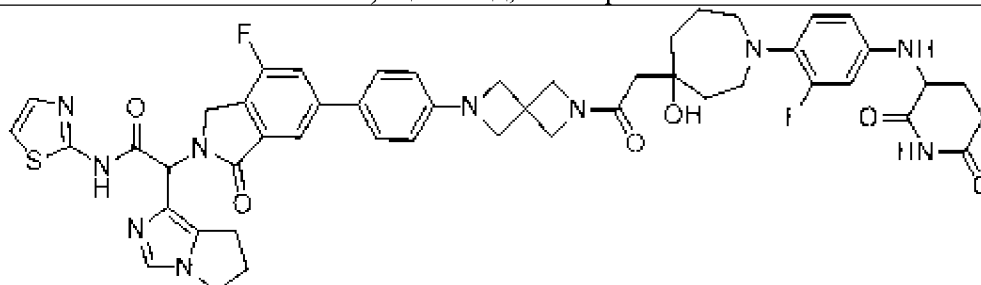
Изомер А2

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер А2



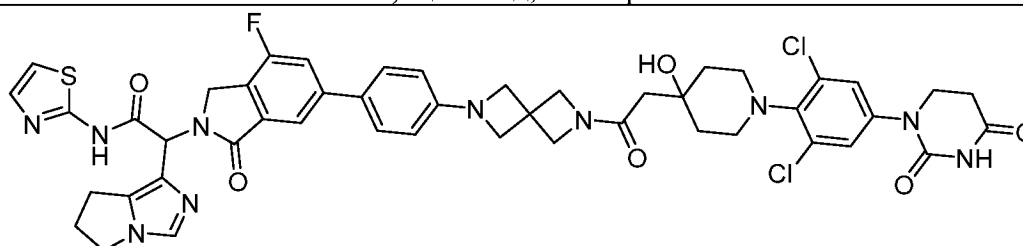
Изомер В1

2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер В1

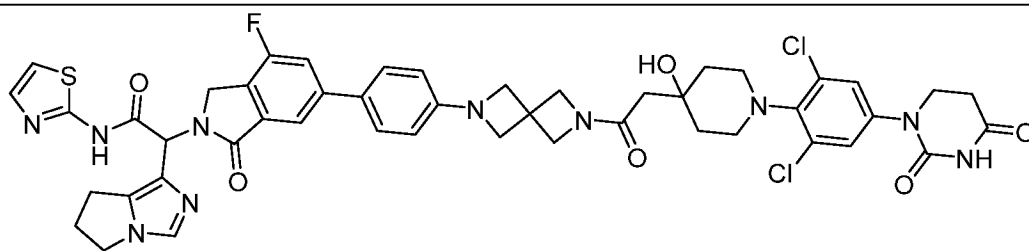


Изомер В2

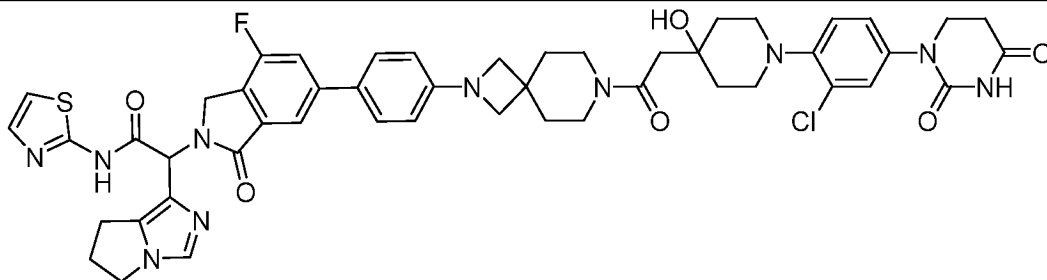
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)-4-гидроксиазепан-4-ил)ацетил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)ацетамид, изомер В2



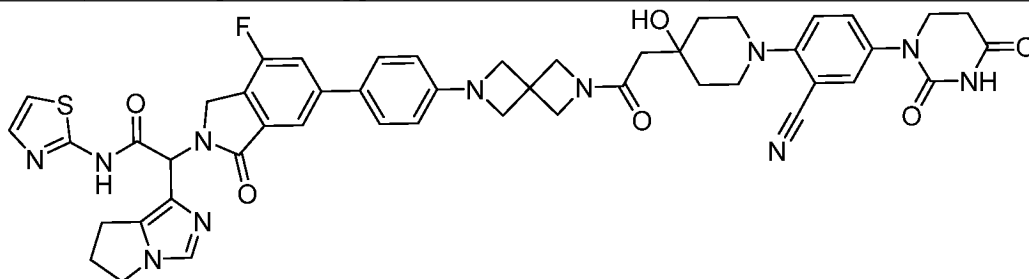
2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид



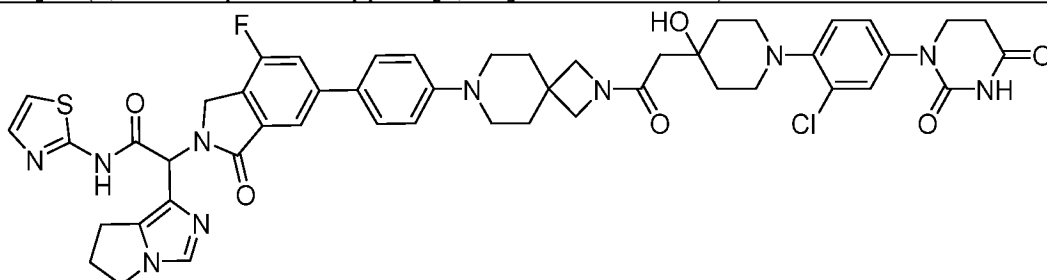
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-дихлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



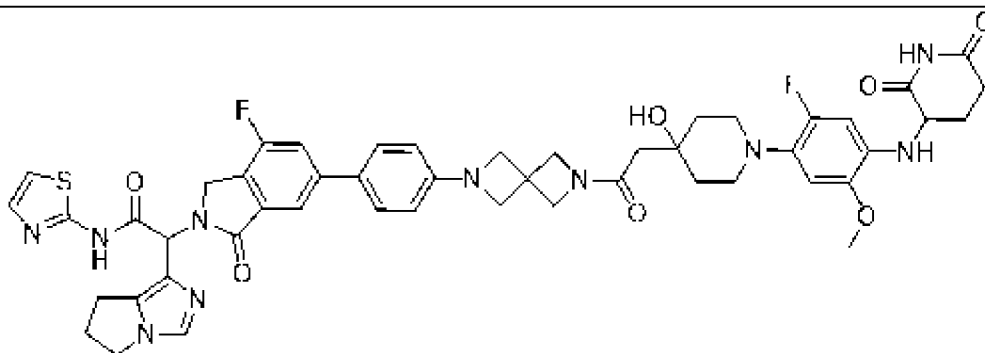
2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-циано-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-хлор-4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-2-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-N-тиазол-2-илацетамид



Изомер 1

2-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-1-ил)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фтор-5-метоксифенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-6-ил]фенил]-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил]-N-тиазол-2-илацетамид, изомер 1

или его фармацевтически приемлемая соль.

177. Соединение по любому из пп. 79-176, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

178. Соединение по любому из пп. 79-176, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в терапевтическом и/или профилактическом лечении рака.

179. Способ лечения пациента с опосредованным EGFR нарушением, предусматривающий введение соединения по любому из пп. 79-176 или его фармацевтически приемлемой соли необязательно в фармацевтической композиции.

180. Способ по п. 179, причем пациент является человеком.

181. Способ по п. 179 или 180, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак, опухоль или аномальную клеточную пролиферацию.

182. Способ по п. 181, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак или опухоль.

183. Способ по п. 181, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой аномальную клеточную пролиферацию.

184. Способ по п. 182, причем рак представляет собой рак легкого.

185. Способ по п. 184, причем рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

186. Способ по любому из пп. 181-185, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с по меньшей мере одной мутацией.

187. Способ по любому из пп. 181-186, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R.

188. Способ по любому из пп. 181-187, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M.

189. Способ по любому из пп. 181-188, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией C797S.

190. Способ по любому из пп. 181-189, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L792H.

191. Способ по любому из пп. 181-189, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L718Q.

192. Способ по любому из пп. 181-186, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R.

193. Способ по любому из пп. 181-186, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R/C797S.

194. Способ по любому из пп. 181-186, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R/C797S.

195. Способ по любому из пп. 179-194, причем вводится дополнительный ингибитор EGFR.

196. Способ по п. 195, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

197. Способ по п. 196, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

198. Способ по п. 196, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой росилетиниб.

199. Способ по п. 196, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой авитиниб.

200. Способ по п. 196, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой лазертиниб.

201. Способ по п. 196, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой назартиниб.

202. Способ по п. 195, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой антитело к мутированной форме EGFR.

203. Способ по п. 202, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

204. Способ по п. 202, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой панитимаб.

205. Способ по п. 202, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой нецитумаб.

206. Способ по любому из пп. 179-205, причем также вводится ингибитор MET.

207. Способ по любому из пп. 179-206, причем пациент принимает дополнительное химиотерапевтическое средство.

208. Применение соединения по любому из пп. 79-176 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения опосредованного EGFR нарушения у пациента.

209. Применение по п. 208, причем пациент является человеком.

210. Применение по п. 208 или 209, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак, опухоль или аномальную клеточную пролиферацию.

211. Применение по п. 210, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак или опухоль.

212. Применение по п. 210, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой аномальную клеточную пролиферацию.

213. Применение по п. 211, причем рак представляет собой рак легкого.

214. Применение по п. 213, причем рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

215. Применение по любому из пп. 210-214, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с по меньшей мере одной мутацией.

216. Применение по любому из пп. 210-215, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R.

217. Применение по любому из пп. 210-216, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M.

218. Применение по любому из пп. 210-217, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией C797S.

219. Применение по любому из пп. 210-218, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L792H.

220. Применение по любому из пп. 210-219, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L718Q.

221. Применение по любому из пп. 210-215, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R.

222. Применение по любому из пп. 210-215, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R/C797S.

223. Применение по любому из пп. 210-215, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R/C797S.

224. Применение по любому из пп. 208-223, причем вводится дополнительный ингибитор EGFR.

225. Применение по п. 224, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

226. Применение по п. 225 причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

227. Применение по п. 225, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой росилетиниб.

228. Применение по п. 225, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой авитиниб.

229. Применение по п. 225, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой лазертиниб.

230. Применение по п. 225, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой назартиниб.

231. Применение по п. 224, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой антитело к мутированной форме EGFR.

232. Применение по п. 231, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

233. Применение по п. 231, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой панитимаб.

234. Применение по п. 231, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой нецитумаб.

235. Применение по любому из пп. 208-234, причем также вводится ингибитор MET.

236. Применение по любому из пп. 208-235, причем пациент принимает дополнительное химиотерапевтическое средство.

237. Соединение по любому из пп. 79-176, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в лечении опосредованного EGFR нарушения у пациента.

238. Соединение по п. 237, причем пациент является человеком.

239. Соединение по п. 237 или 238, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак, опухоль или аномальную клеточную пролиферацию.

240. Соединение по п. 239, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой рак или опухоль.

241. Соединение по п. 239, причем опосредованное EGFR нарушение представляет собой аномальную клеточную пролиферацию.

242. Соединение по п. 240, причем рак представляет собой рак легкого.

243. Соединение по п. 242, причем рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

244. Соединение по любому из пп. 239-243, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с по меньшей мере одной мутацией.

245. Соединение по любому из пп. 239-244, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией.

246. Соединение по любому из пп. 239-245, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M.

247. Соединение по любому из пп. 239-246, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией C797S.

248. Соединение по любому из пп. 239-247, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L792H.

249. Соединение по любому из пп. 239-248, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L718Q.

250. Соединение по любому из пп. 239-244, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R.

251. Соединение по любому из пп. 239-244, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией T790M/L858R/C797S.

252. Соединение по любому из пп. 239-244, причем рак, опухоль или аномальная клеточная пролиферация содержит белок EGFR с мутацией L858R/C797S.

253. Соединение по любому из пп. 237-252, причем вводится дополнительный ингибитор EGFR.

254. Соединение по п. 253, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

255. Соединение по п. 254, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

256. Соединение по п. 254, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой росилетиниб.

257. Соединение по п. 254, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой авитиниб.

258. Соединение по п. 254, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой лазертиниб.

259. Соединение по п. 254, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой назартиниб.

260. Соединение по п. 253, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой антитело к мутированной форме EGFR.

261. Соединение по п. 260, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

262. Соединение по п. 260, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой панитимаб.

263. Соединение по п. 260, причем дополнительный ингибитор EGFR представляет собой нецитумаб.

264. Соединение по любому из пп. 237-263, причем также вводится ингибитор MET.

265. Соединение по любому из пп. 237-264, причем пациент принимает дополнительное химиотерапевтическое средство.

266. Соединение по любому из пп. 79-176, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтической композиции, для применения в качестве лекарственного средства в терапевтическом и/или профилактическом лечении пациента с активирующими мутациями EGFR при определении посредством анализа мутаций EGFR cobas® v2, когда пациент страдает от рака, в частности, немелкоклеточного рака легкого, включая определение статуса активирующих мутаций EGFR у указанного пациента и последующее введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 79-176, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтической композиции.

267. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 79-176 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.