(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292529 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.12

(22) Дата подачи заявки
2021.04.29

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ДЕГРАДАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА (BTK) ПОСРЕДСТВОМ КОНЪЮГАЦИИ ИНГИБИТОРОВ BTK С ЛИГАНДОМ ЛИГАЗЫ E3 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **PCT/CN2020/088322; PCT/CN2021/085369**
(32) **2020.04.30; 2021.04.02**
(33) **CN**
(86) **PCT/CN2021/090898**
(87) **WO 2021/219070 2021.11.04**

(71) Заявитель:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (KY)

(72) Изобретатель:
Ван Хэсянь, Лэй Байлинь, Хо Чансинь, Сунь Дунцин, Чэнь Цзе, Ван Чживэй, Ван Юйчэн (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В., Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) В изобретении раскрыты новые бифункциональные соединения, образованные путем конъюгирования фрагментов ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK) с фрагментами лиганда лигазы E3, которые функционируют для рекрутирования целевых белков к убиквитинлигазе E3 для деградации, и способы их получения и применения.

202292529 A1

202292529 A1

ДЕГРАДАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА (BTK) ПОСРЕДСТВОМ КОНЪЮГАЦИИ ИНГИБИТОРОВ BTK С ЛИГАНДОМ ЛИГАЗЫ E3 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] В настоящем документе раскрыты новые бифункциональные соединения, образованные путем конъюгирования фрагментов ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK) с фрагментами лиганда лигазы E3, которые функционируют для рекрутирования целевых белков к убиквитинлигазе E3 для деградации, и способы их получения и применения.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Химера, нацеленная на протеолиз (PROTAC), является новой стратегией для селективного нокдауна целевых белков с помощью малых молекул (Sakamoto KM et al., ProC Natl Acad Sci 2001, 98:8554–9.; Sakamoto K. M. et al., Methods Enzymol. 2005;399:833-847). PROTAC использует систему убиквитинпротеазы для нацеливания на специфический белок и индуцирования его деградации в клетке (Zhou P. et al., Mol Cell. 2000;6(3):751-756; Neklesa T. K. et al., Pharmacol Ther. 2017;174:138-144; Lu M. et al., Eur J Med Chem. 2018;146:251-259). Нормальное физиологическое функционирование системы убиквитин-протеазы обеспечивает очистку денатурированных, мутированных или вредных белков в клетках. Убиквитин-протеасомная система (UPS), также известная как убиквитин-протеасомный путь (UPP), является распространенным посттрансляционным механизмом регуляции, который отвечает за деградацию белка в нормальном и патологическом состояниях (Ardley H.et al., Essays BioChem. 2005, 41, 15-30; Komander D. et al., BioChem. 2012, 81, 203−229; Grice G. L. et al., Cell Rep. 2015, 12, 545-553; Swatek K. N. et al., Cell Res. 2016, 26, 399−422). Убиквитин, который является высококонсервативным в эукариотических клетках, представляет собой модифицирующую молекулу, состоящую из 76 аминокислот, которая ковалентно связывается с целевыми субстратами и метит их посредством каскада ферментативных реакций с участием ферментов E1, E2 и E3. Впоследствии модифицированный субстрат распознается протеасомным комплексом 26S для опосредованного убиквитинированием распада. До сих пор были обнаружены два фермента E1, которые называются UBA1 и UBA6. С другой стороны, существует около 40 ферментов E2 и более 600 ферментов E3, которые обеспечивают функциональное разнообразие для регулирования активности многих нижележащих белковых субстратов. Однако только ограниченное количество

убиквитиновых лигаз E3 было успешно захвачено для использования с помощью низкомолекулярной технологии PROTAC: белок-супрессор опухоли при болезни фон Гиппеля-Линдау (VHL), гомолог мышиного двойного микробелка 2 (MDM2), клеточный ингибитор апоптоза (cIAP) и цереблон (Philipp O. et al., Chem. Biol. 2017, 12, 2570-2578).

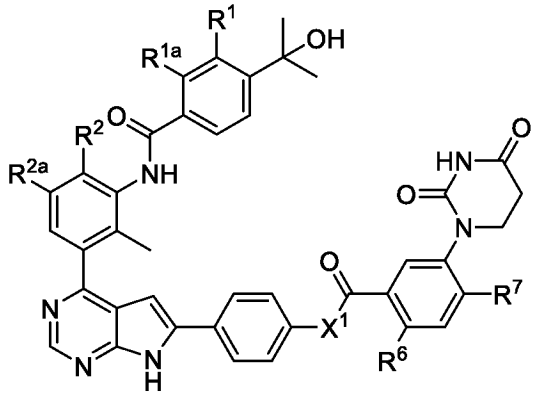
[0003] Было показано, что бифункциональные соединения, состоящие из фрагмента, связывающего целевого белок, и фрагмента, связывающего E3 убиквитинлигазу, индуцируют опосредованную протеасомой деградацию выбранных белков. Эти молекулы, подобные лекарствам, обеспечивают возможность временного контроля над экспрессией белка и могут быть полезны в качестве биохимических реагентов для лечения заболеваний. В последние годы этот недавно разработанный способ широко используется в противоопухолевых исследованиях (Lu J. et al., Chem Biol. 2015;22(6):755-763; Ottis P. et al., Chem Biol. 2017; 12(4):892-898.; Crews C. M. et al., J Med Chem. 2018; 61(2):403-404; Neklesa T.K. et al., Pharmacol Ther. 2017, 174:138-144.; Cermakova K. et al., Molecules, 2018,23(8).; An S. et al., EBioMedicine, 2018.; Lebraud H. et al., Essays BioChem. 2017;61(5): 517-527.; Sun Y.H. et al., Cell Res. 2018;28:779–81; Toure M. et al., Angew Chem Int Ed Engl. 2016;55(6):1966-1973; Yonghui Sun et al., Leukemia, том 33, с. 2105–2110(2019); Shaodong Liu et al., Medicinal Chemistry Research, том 29, с. 802-808 (2020); и был раскрыт или обсуждался в патентных публикациях, например, US20160045607, US20170008904, US20180050021, US20180072711, WO2002020740, WO2014108452, WO2016146985, WO2016149668, WO2016149989, WO2016197032, WO2016197114, WO2017011590, WO2017030814, WO2017079267, WO2017182418, WO2017197036, WO2017197046, WO2017197051, WO2017197056, WO2017201449, WO2017211924, WO2018033556, и WO2018071606.

[0004] Тирозинкиназа Брутона (Btk) относится к семейству тирозинкиназ Tec (Vetrie et al., Nature 361: 226-233, 1993; Bradshaw, Cell Signal. 22: 1175-84, 2010). Btk в основном экспрессируется в большинстве гемопоэтических клеток, таких как B-клетки, тучные клетки и макрофаги (Smith et al., J. Immunol. 152: 557-565, 1994) и локализуется в тканях костного мозга, селезенки и лимфатических узлов. Btk играет важную роль в сигнальных путях B-клеточного рецептора (BCR) и FcR, которые участвуют в развитии B-клеток, дифференцировке (Khan, Immunol. Res. 23: 147, 2001). Btk активируется предшествующими киназами семейства Src. После активации Btk, в свою очередь, фосфорилирует PLC-гамма (фосфолипаза гамма), что оказывает влияние на функционирование и выживаемость B-клеток (Humphries et al., J. Biol. Chem. 279: 37651, 2004). Эти сигнальные пути должны четко регулироваться. Мутации в гене, кодирующем Btk, вызывают наследственное B-клеточное специфическое иммунодефицитное

заболевание у человека, известное как X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA) (Conley et al., Annu. Rev. Immunol. 27: 199-227, 2009). Аберрантная BCR-опосредованная передача сигналов может приводить к разрегулированной активации B-клеток, приводящей к ряду аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Доклинические исследования показывают, что мыши с дефицитом Btk устойчивы к развитию коллаген-индуцированного артрита. Кроме того, клинические исследования ритуксана, антитела CD20 для истощения зрелых B-клеток, выявляют ключевую роль B-клеток в ряде воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и рассеянный склероз (Gurcan et al., Int. Immunopharmacol. 9: 10-25, 2009). Следовательно, ингибиторы Btk могут быть использованы для лечения аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний.

[0005] Было показано, что ингибирование BTK влияет на развитие рака (B-клеточные злокачественные новообразования) и жизнеспособность клеток, а также улучшает аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит и волчанку). Также известно об ингибировании BTK с помощью альтернативных стратегий, таких как деградация BTK (Alexandru D. et al., BioChemistry 2018, 57, 26, 3564-3575; Adelajda Z. et al., PNAS 2018 115 (31); Dennis D., et al., Blood, 2019, 133:952-961; Yonghui S. et al., Cell Research, 2018, 28, 779-781; Yonghui S. et al., Leukemia, 2019, Degradation of Bruton's tyrosine kinase mutants by PROTACs for the potential treatment of ibrutinib-resistant non-Hodgkin lymphoma), и было раскрыто или обсуждалось в патентных публикациях, например, US20190276459, WO2019186343, WO2019186358, WO2019148150, WO2019177902, и WO2019127008.

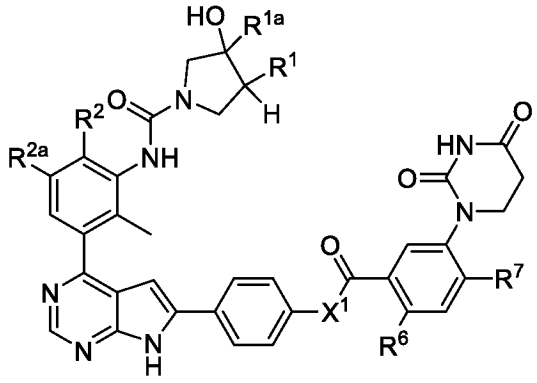
[0006] В WO2019/186343A1 раскрыто, что производные N-(3-(7H-пирроло[2,3-D]пиримидин-4-ил)фенил)-бензамида формулы (A) обладают способностью к деградации BTK,



(Формула A),

где в каждом случае R^1, R^{1a}, R^2 и R^{2a} независимо выбраны из H и F; R^6 представляет собой H или F; R^7 выбран из H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$ и $-OCH_2CH_3$; и X_1 представляет собой группу линкеров.

[0007] В WO2019/186358A1 раскрыто, что производные 3-гидрокси-N-(3-(7H-пирроло[2,3-D] пиримидин-4-ил)фенил)-бензамида формулы (B) обладают способностью к деградации BTK,



(Формула B),

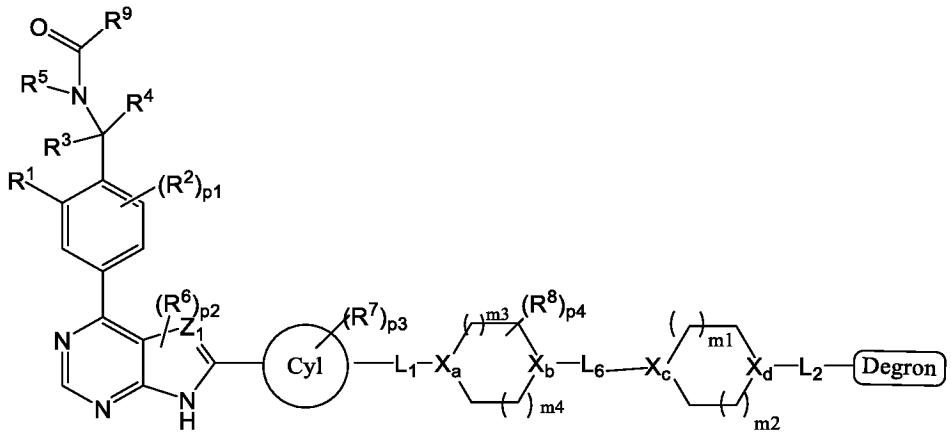
где R^1 представляет собой изобутил; R^{1a} представляет собой H; R^2 представляет собой H или F; R^{2a} представляет собой H или F; R^6 представляет собой H или F; R^7 выбран из H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$ и $-OCH_2CH_3$; и X_1 представляет собой группу линкеров.

[0008] Существует потребность в новых ингибиторах или соединений, обладающих способностью к деградации BTK, которые являются более эффективными, чем известные ингибиторы BTK, и которые ингибируют BTK с помощью альтернативных стратегий, таких как деградация BTK. Настоящая заявка удовлетворяет эту потребность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Одной из целей настоящего изобретения является обеспечение химерного соединения, нацеленного на протеолиз (PROTAC), путем конъюгирования ингибитора BTK с лигандом лигазы E3, которое функционирует для рекрутирования целевых белков к убиквитинлигазе E3 для деградации, и обеспечение способа получения и его применения. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям PROTAC с Формулой I.

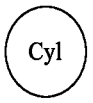
[0010] Аспект 1: Соединение Формулы (I):



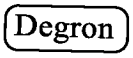
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

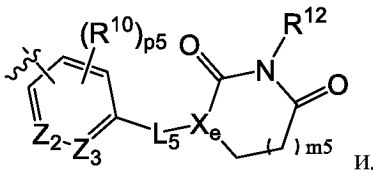
где:



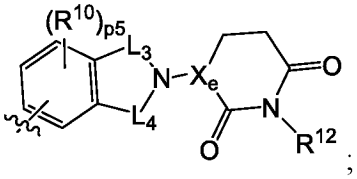
представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

фрагмент 

представляет собой фрагмент убиквитин-лигазы E3, выбранный из



или



;

каждый из L_1, L_2, L_3, L_4 и L_5 независимо представляет собой связь, -O-, -CO-, $-(CR_cR_d)_{n2}-$ или $-NR_c-$;

каждый L_6 независимо представляет собой $-(CR_aR_b)_{n1}-$, $-CO-(CR_aR_b)_{n1}-NH-(CR_eR_f)_{n3}-$,

$-CO-(CR_aR_b)_{n1}-NH-$ или $-(CR_aR_b)_{n1}-NH-(CR_eR_f)_{n3}-$;

каждый из Z_1, Z_2 и Z_3 независимо представляет собой CR^{12} или N;

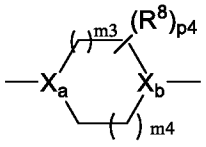
каждый из X_a, X_b, X_c, X_d и X_e независимо представляет собой CR^{12} или N;

каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 и R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$алкил, $-C_{1-8}$алкокси, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, $-NO_2$, $-OR_a$, $-SO_2R_a$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CONR_aR_b$, $-C(=NR_a)NR_bR_c$,

$-NR_aR_b$, $-NR_aCOR_b$, $-NR_aCONR_bR_c$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_aSONR_bR_c$, $-NR_aSO_2NR_bR_c$ или $-NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$алкила, $-C_{2-8}$алкенила, $-C_{2-8}$алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галоген-C_{1-8}алкилом, $-C_{1-8}$алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

или R^4 и R^2 в орто-положении фенильного кольца образуют 5- или 6-членное углеродное кольцо;

или X_a, и любой из двух соседних атомов углерода образует двойную связь, при условии, что X_a представляет собой CR^{12} и R^{12} отсутствует;

или два несмежных R^8 на фрагменте 

образуют мостик, содержащий один, или два, или три CH_2;

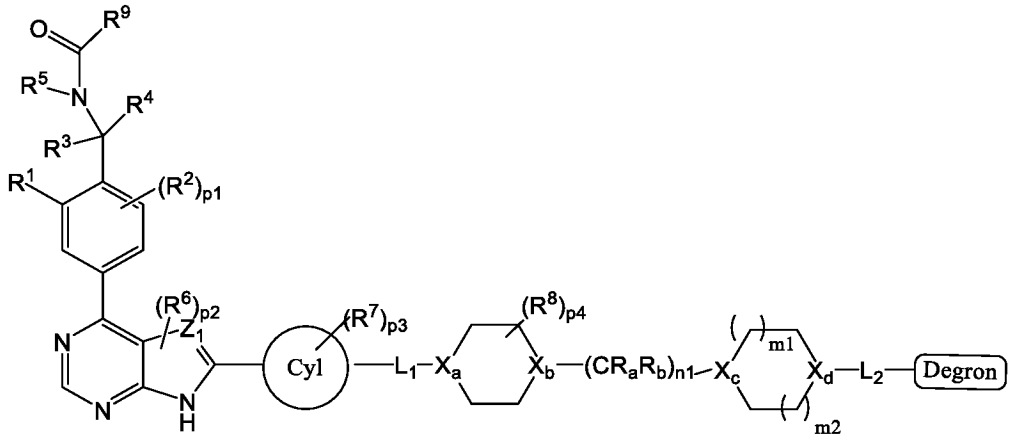
каждый R^{12} независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$алкил;

R^9 представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из указанных ароматических колец необязательно замещено галогеном, -C_{1-8}алкилом, -C_{2-8}алкенилом, -C_{2-8}алкинилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или –$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галогенC_{1-8}алкилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

каждый из n1, n2, n3, m1, m2, m3, m4, m5, p1, p2, p3, p4 и p5 независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и R_f независимо представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил.

[0011] Аспект 2: Соединение Формулы (II):

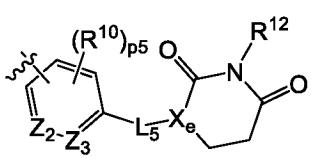
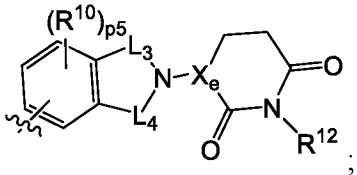


(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где:

Cyl представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

фрагмент Degron представляет собой фрагмент убиквитин-лигазы E3, выбранный из  или  ;

каждый из L_1, L_2, L_3, L_4 и L_5 независимо представляет собой связь, -O-, -CO-, -$(CR_cR_d)_{n2}$- или -NR_c-;

каждый из Z_1, Z_2 и Z_3 независимо представляет собой CR^{12} или N;

каждый из X_a, X_b, X_c, X_d и X_e независимо представляет собой CR^{12} или N;

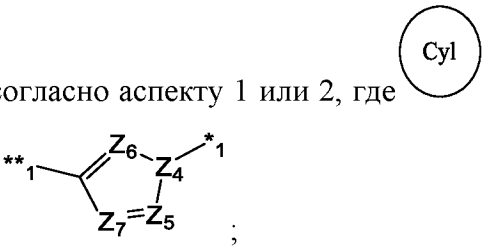
каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 и R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, -C_{1-8}алкил, -C_{1-8}алкокси, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или -$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галоген-C_{1-8}алкилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

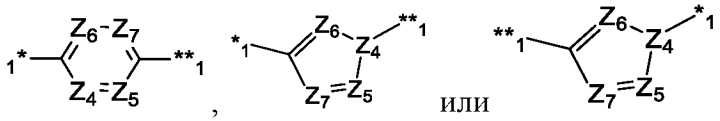
каждый R^{12} независимо представляет собой водород или -C_{1-8}алкил;

R^9 представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из указанных ароматических колец необязательно замещено галогеном, -C_{1-8}алкилом, -C_{2-8}алкенилом, -C_{2-8}алкинилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или –$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галогенC_{1-8}алкилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

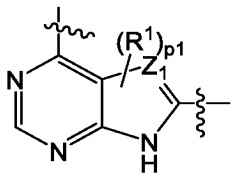
каждый из n1, n2, m1, m2, p1, p2, p3, p4 и p5 независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a, R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил.

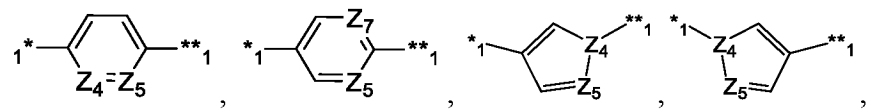
[0012] Аспект 3: Соединение согласно аспекту 1 или 2, где 

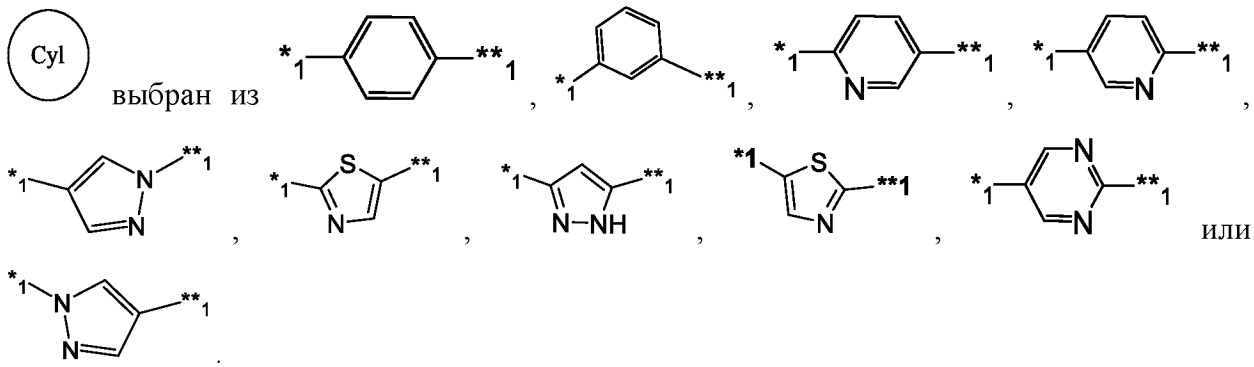
представляет собой 

;

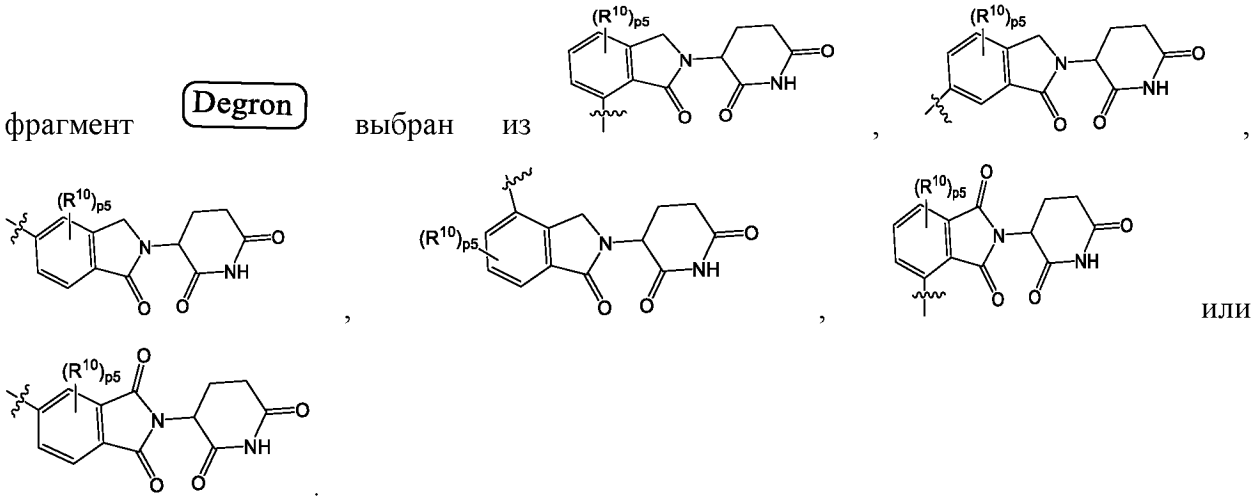
где каждый из Z_4, Z_5, Z_6 и Z_7 независимо выбран из CH или N; где *1 относится к положению, присоединенному к фрагменту 

, и **1 относится к положению, присоединенному к L_1.

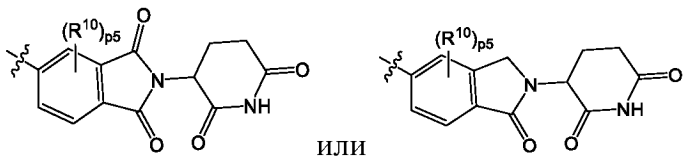
[0013] Аспект 4: Соединение согласно аспекту 1, отличающееся тем, что Cyl представляет собой  , где каждый из Z_4, Z_5 и Z_7 независимо выбран из CH или N.

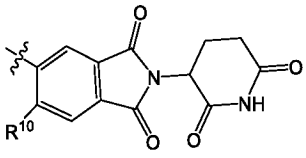
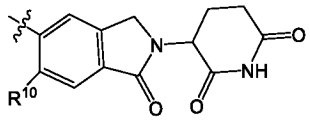
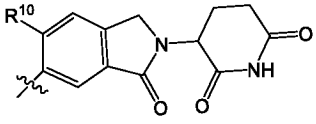
[0014] Аспект 5: Соединение согласно аспекту 3 или 4, отличающееся тем, что Cyl выбран из  .

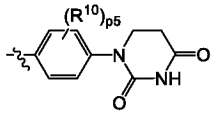
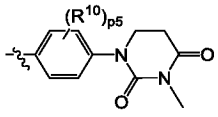
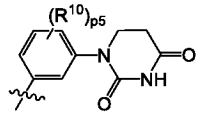
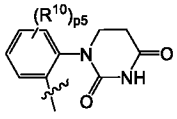
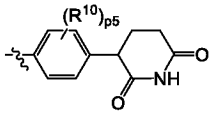
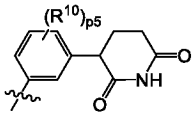
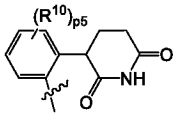
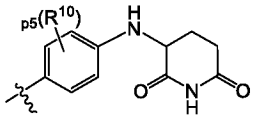
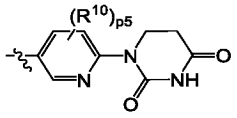
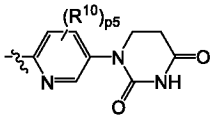
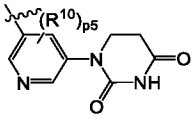
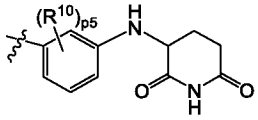
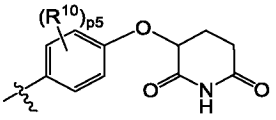
[0015] Аспект 6: Соединение по любому из Аспектов 3-5, отличающееся тем, что p3 равен 0, 1 или 2, и каждый R^7 независимо выбран из галогена, -C_{1-8}алкила или -C_{1-8}алкокси, предпочтительно F, Cl, Br, I, CH_3 или -OCH_3.

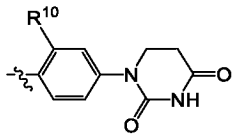
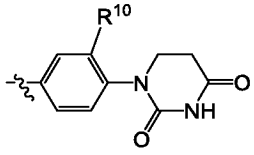
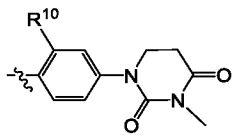
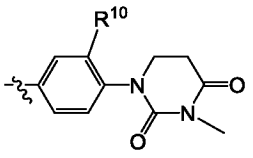
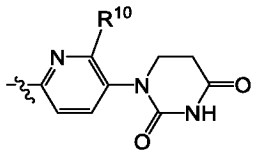
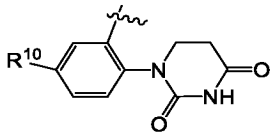
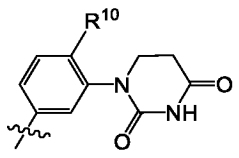
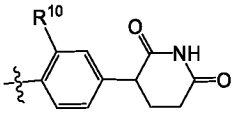
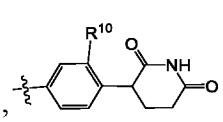
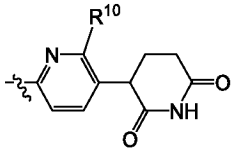
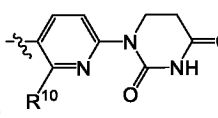
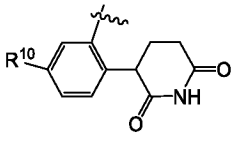
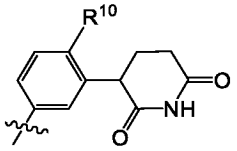
[0016] Аспект 7: Соединение согласно аспекту 1 или 2, отличающееся тем, что фрагмент Degron выбран из  .

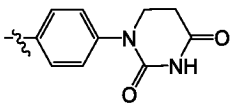
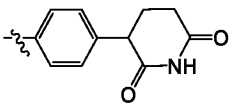
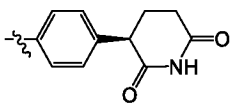
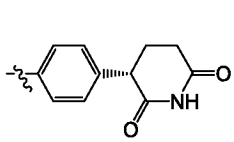
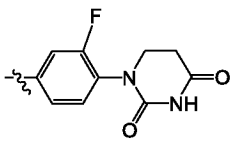
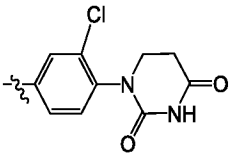
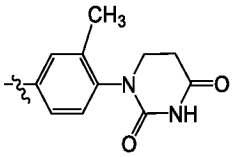
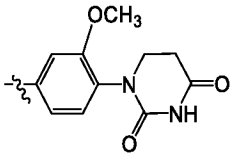
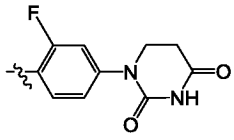
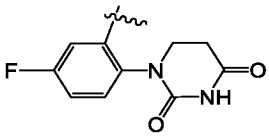
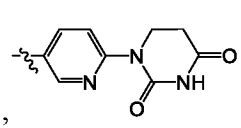
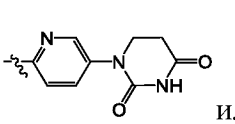
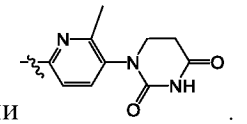
[0017] Аспект 8: Соединение согласно аспекту 7, отличающееся тем, что фрагмент Degron выбран из

[0018]  , R^{10} выбран из водорода или галогена; и p5 равен 0 или 1.

[0019] Аспект 9: Соединение согласно аспекту 8, отличающееся тем, что фрагмент Degron выбран из  ,  или  , R^{10} выбран из водорода, F, Cl, Br и I.

[0020] Аспект 10: Соединение согласно аспекту 1 или 2, отличающееся тем, что фрагмент Degron выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  , где R^{10} представляет собой водород, галоген, -C_{1-8}алкил, -OR_a; R_a представляет собой водород или -C_{1-8}алкил; и p5 равен 0 или 1.

[0021] Аспект 11: Соединение согласно аспекту 10, отличающееся тем, что фрагмент Degron выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ; где R^{10} представляет собой водород, галоген, -C_{1-8}алкил или -C_{1-8}алкокси; предпочтительно фтор, хлор, метил или метокси.

[0022] Аспект 12: Соединение согласно аспекту 11, отличающееся тем, что фрагмент Degron выбран из  ,  ,  или  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

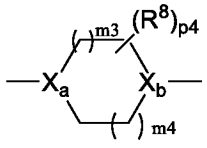
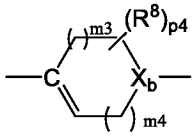
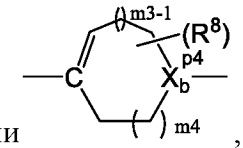
[0023] Аспект 13: Соединение согласно аспекту 1 или 2, где L_1 представляет собой связь или -O-, а L_2 представляет собой связь.

[0024] Аспект 14: Соединение согласно аспекту 1 или 2, отличающееся тем, что R_a и R_b независимо выбраны из водорода или CH_3; и n1 равен 1 или 2.

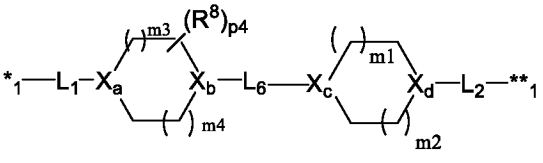
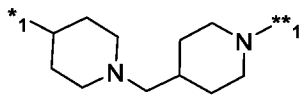
[0025] Аспект 15: Соединение согласно Аспекту 1 или 2, где X_a выбран из CH или N; X_b представляет собой N; X_c представляет собой CH, и X_d представляет собой N.

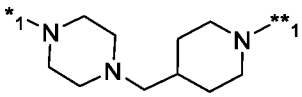
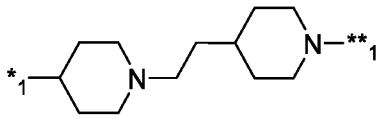
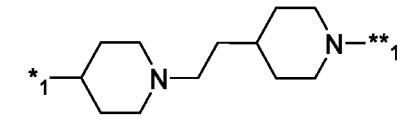
[0026] Аспект 16: Соединение согласно аспекту 1 или 2, отличающееся тем, что каждый из m1, m2, m3, m4 и m5 независимо выбран из 0, 1 или 2, предпочтительно 1.

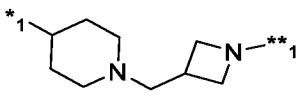
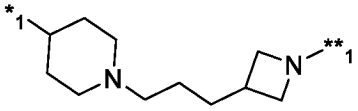
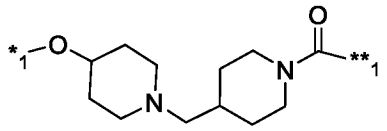
[0027] Аспект 17: Соединение согласно аспекту 1 или 2, где p4 равен 0 или 1, R^8 выбран из галогена, OH или -C_{1-8}алкила, предпочтительно CH_3.

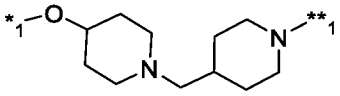
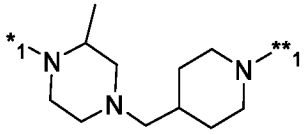
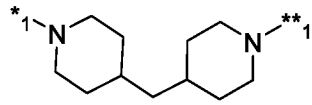
[0028] Аспект 18: Соединение согласно аспекту 1 или 2, отличающееся тем, что  представляет собой  , где каждый из м3 и m4 независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4, или  , где m3 равен 1, 2, 3 или 4, и m4 равен 0, 1, 2, 3 или 4.

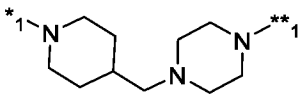
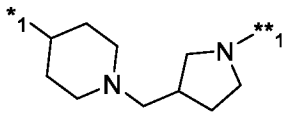
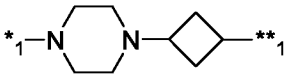
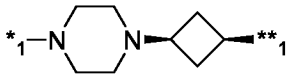
[0029] Аспект 19: Соединение согласно аспекту 1 или 2, где p4 равен 2, два несмежных R^8 образуют мостик, содержащий один или два или три CH_2.

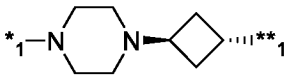
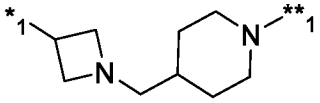
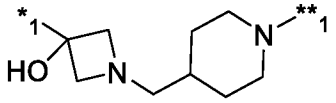
[0030] Аспект 20: Соединение в соответствии с Аспектом 1, отличающееся тем, что  выбрано из  ,

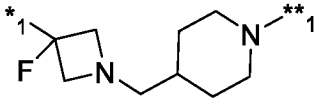
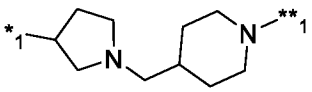
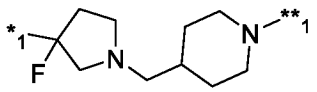
 ,  ,  ,

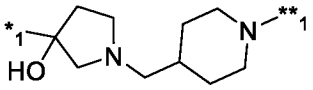
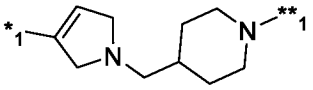
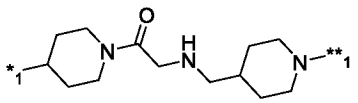
 ,  ,  ,

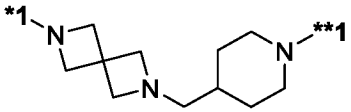
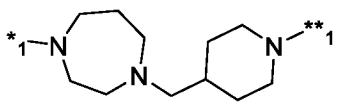
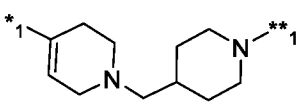
 ,  ,  ,

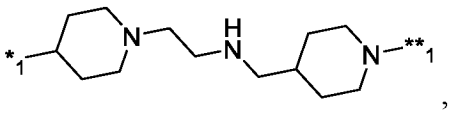
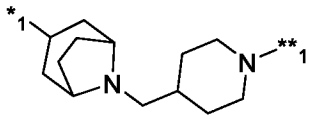
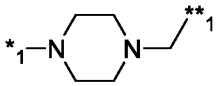
 ,  ,  (

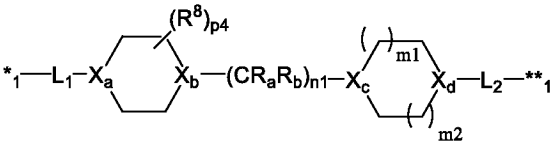
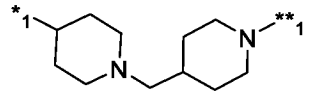
или ),  ,  ,

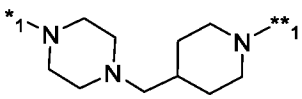
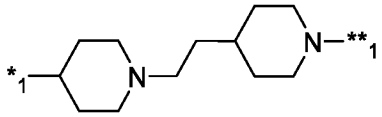
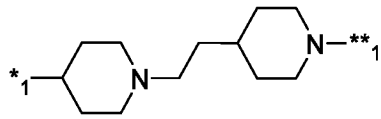
 ,  ,  ,

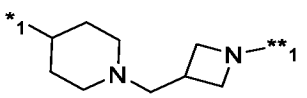
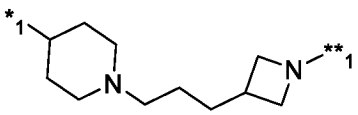
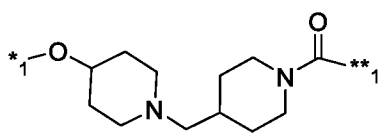
 ,  ,  ,

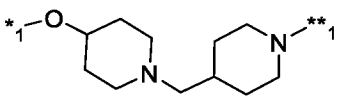
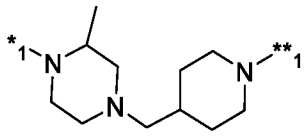
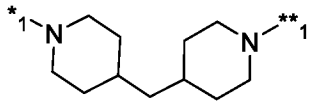
 .  ,  ,

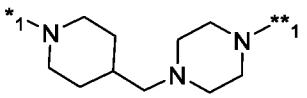
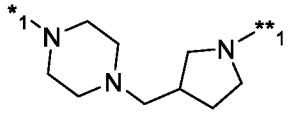
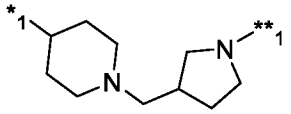
 ,  или  .

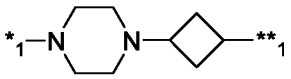
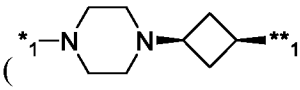
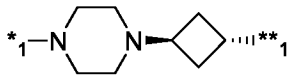
[0031] Аспект 21: Соединение согласно аспекту 2, отличающееся тем, что  выбрано из  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

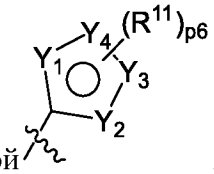
 ,  ,  или

 ( или ).

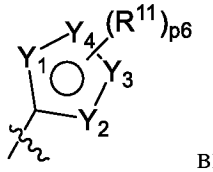
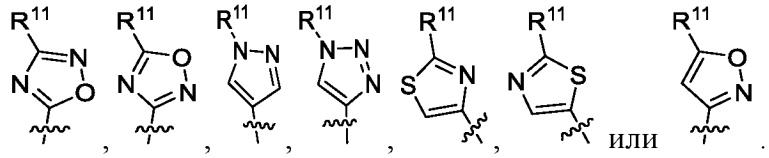
[0032] Аспект 22: Соединение в соответствии с любыми аспектами 1-21, где Z_1 представляет собой CH или N; и p2 равно 0.

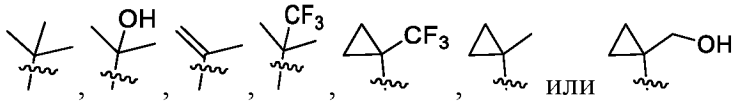
[0033] Аспект 23: Соединение в соответствии с любыми аспектами 1-22, где R^1 представляет собой метил, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2$ °CH_3 или галоген; p1 представляет собой 0 или 1, и R^2 представляет собой галоген.

[0034] Аспект 24: Соединение в соответствии с любыми аспектами 1-23, где R^3 представляет собой водород; R^4 и R^5 выбраны из водорода или метила.

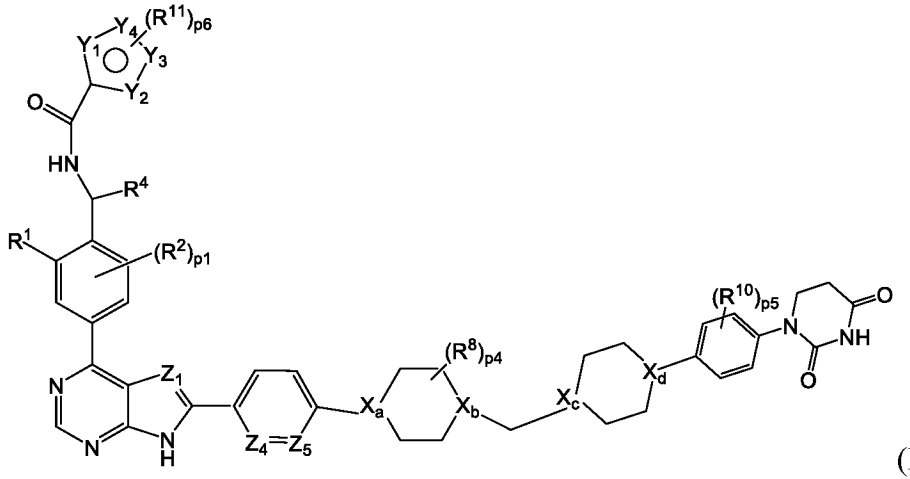
[0035] Аспект 25: Соединение в соответствии с любыми аспектами 1-24, где R^9 представляет собой  ; Y_1, Y_2, Y_3 и Y_4 выбраны из CH, O, S или N; R^{11} выбран из водорода, галогена, $-C_{1-8}$алкила, $-C_{1-8}$алкокси, $-C_{2-8}$алкенила, $-C_{2-8}$алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, -CN, $-NO_2$, $-OR_a$, $-SO_2R_a$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CONR_aR_b$, $-C(=NR_a)NR_bR_c$, $-NR_aR_b$, $-NR_aCOR_b$, $-NR_aCONR_bR_c$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_aSONR_bR_c$, $-NR_aSO_2NR_bR_c$ или $–NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$алкила, $-C_{2-8}$алкенила, $-C_{2-8}$алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -гелогенC1-8алкилом, $-C_{1-8}$алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом; и каждый из R_a, R_b и R_c независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; и p6 равен 0, 1, 2, 3 или 4.

[0036] Аспект 26: Соединение согласно аспекту 25, где Y_1 представляет собой CH, S, N или O; Y_2 представляет собой CH, O или N; Y_3 представляет собой O, S или N; и Y_4 представляет собой S, CH или N.

[0037] Аспект 27: Соединение согласно Аспектам 25 или 26, отличающееся тем, что  выбрано из  .

[0038] Аспект 28: Соединение согласно аспекту 27, отличающееся тем, что R^{11} выбран из  .

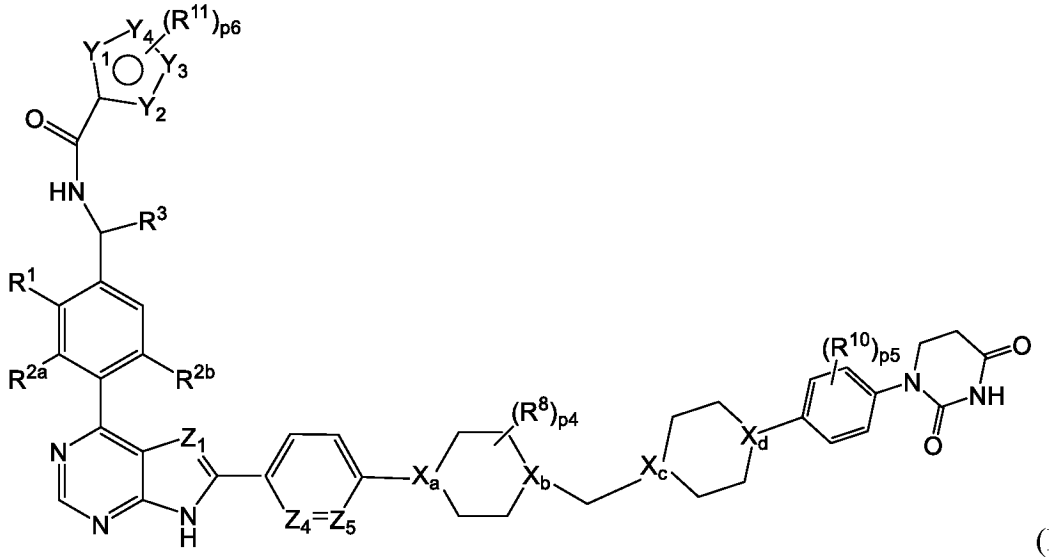
[0039] Аспект 29: Соединение согласно аспекту 1-28, отличающееся тем, что соединение представляет собой



(III),

где переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

[0040] В одном из вариантов реализации настоящего изобретения соединение представляет собой



(IIIA),

где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород, галоген, -C_{1-8}алкил, -C_{1-8}алкокси, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -

NR_aR_b, $-NR_aCOR_b$, $-NR_aCONR_bR_c$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_aSONR_bR_c$, $-NR_aSO_2NR_bR_c$ или $-NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$алкила, $-C_{2-8}$алкенила, $-C_{2-8}$алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галоген-C_{1-8}алкилом, $-C_{1-8}$алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

[0041] Аспект 30: Соединение согласно аспекту 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из Соединений 1-192.

[0042] Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0043] В третьем аспекте настоящего изобретения описан способ ингибирования активности BTK, который включает введение индивидууму соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, включая соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в настоящем документе в качестве примеров.

[0044] В четвертом аспекте настоящего изобретения описан способ лечения заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора киназы BTK, причем указанное соединение, раскрытое в настоящем документе, включает соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в настоящем документе в качестве примеров. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство связано с ингибированием BTK. Предпочтительно, заболевание или расстройство представляет собой рак.

[0045] В пятом аспекте настоящего изобретения описан способ снижения активности BTK путем ингибирования и/или деградации белка, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0046] Следующие термины имеют указанное значение во всем описании.

[0047] В данном контексте, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа включают их соответствующие формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[0048] Термин "или" используется для обозначения и используется взаимозаменяемо с термином "и/или", если из контекста явно не следует иное.

[0049] Термин "алкил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, дополнительно, например, от 1 до 10, дополнительно, например, от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C_{1-6} алкил), включают, без ограничения, группы метила, этила, 1-пропила или н-пропила ("n-Pr"), 2-пропила или изопропила ("i-Pr"), 1-бутилаа или н-бутила ("n-Bu"), 2-метил-1-пропила или изобутила ("i-Bu"), 1-метилпропила или втор-бутил ("s-Bu"), 1, 1-диметилэтила или трет-бутила ("t-Bu"), 1-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 2-метил-2-бутила, 3-метил-2-бутила, 3-метил-1-бутила, 2-метил-1-бутила, 1-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метил-2-пентила, 3-метил-2-пентила, 4-метил-2-пентила, 3-метил-3-пентила, 2-метил-3-пентила, 2,3-диметил-2-бутила, и 3,3-диметил-2-бутила.

[0050] Термин "пропил" относится к 1-пропилу или н-пропилу ("n-Pr"), 2-пропилу или изопропилу ("i-Pr").

[0051] Термин "бутил" относится к 1-бутил или н-бутил ("n-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("i-Bu"), 1-метилпропил или s-бутил ("s-Bu"), 1,1-диметилэтил или трет-бутил ("t-Bu").

[0052] Термин "пентил" относится к 1-пентилу, 2-пентилу, 3-пентилу, 2-метил-2-бутилу, 3-метил-2-бутилу, 3-метил-1-бутилу, 2-метил-1-бутилу.

[0053] Термин "гексил" относится к 1-гексилу, 2-гексилу, 3-гексилу, 2-метил-2-пентилу, 3-метил-2-пентилу, 4-метил-2-пентилу, 3-метил-3-пентилу, 2-метил-3-пентилу, 2,3-диметил-2-бутилу и 3,3-диметил-2-бутилу.

[0054] Термин "галоген" относится ко фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) и иоду (I).

[0055] Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и иод. Примеры галогеналкила включают, без ограничения, галогенC_{1-8}алкил, галогенC_{1-6}алкил или галогенC_{1-4}алкил, такие как $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CF_3$ и тому подобное.

[0056] Термин "алкенил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну

двойную связь C=C и от 2 до 18, например, от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6, атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например, C_{2-6}алкенила, включают, не ограничиваясь перечисленным, этенил или винил, проп-1-енил, проп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекса-1,3-диенильные группы.

[0057] Термин "алкинил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородной группы, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь C≡C и от 2 до 18, например, от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6, атомов углерода. Примеры алкинильной группы, например, C_{2-6}алкинил, включают, не ограничиваясь перечисленным, группы этинила, 1-пропинила, 2-пропинила (пропаргила), 1-бутинила, 2-бутинила и 3-бутинила.

[0058] Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированный, мостиковый или спироциклоалкил.

[0059] Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например, от 3 до 10, более того, например, от 3 до 8, более того, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Кроме того, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 10, более того, например, от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецильные группы. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C_{3-8}циклоалкила, включают, без ограничения, циклопропильные, циклобутильные, циклопентильные, циклогексильные, циклогептильные и циклооктильные группы. В предпочтительном варианте реализации циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C_{3-6}циклоалкил), включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, имеющие от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем, или в виде мостикового бициклического кольца, выбранного из бицикло[2,2,1]гептана, бицикло[2,2,2]октана и бицикло[3,2,2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, расположенные в виде бициклического кольца, выбранного из [5,6] и [6,6] кольцевых систем.

[0060] Термин "спироциклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и образована по меньшей мере двумя кольцами, имеющими один общий атом. Термин "7-12-членный спироциклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит 7-12 атомов углерода и образована по меньшей мере двумя кольцами, имеющими один общий атом.

[0061] Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в настоящем документе, которая является насыщенной и образована двумя или более кольцами, имеющих два общих соседних атома.

[0062] Термин "мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и образована двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не примыкают друг к другу. Термин "7-10-членный мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит 7-12 атомов углерода и образована двумя кольцами, разделяющими два атома, которые не примыкают друг к другу.

[0063] Термин "циклоалкенил" относится к неароматическим циклическим алкильным группам от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько колец и имеющим по меньшей мере одну двойную связь и предпочтительно от 1 до 2 двойных связей. В одном варианте реализации изобретения циклоалкенил представляет собой циклопентенил или циклогексенил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексадиенил, предпочтительно циклогексенил.

[0064] Термин "конденсированный циклоалкенил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в настоящем документе, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь и образована двумя или более кольцами, имеющими два общих соседних атома.

[0065] Термин "циклоалкинил" относится к неароматическим циклоалкильным группам от 5 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько колец и имеющим по меньшей мере одну тройную связь.

[0066] Термин "конденсированный циклоалкинил" относится к бициклической циклоалкильной группе, как определено в настоящем документе, которая содержит по меньшей мере одну тройную связь и образована двумя или более кольцами, имеющими два общих соседних атома.

[0067] Термин "бензоконденсированный циклоалкил" представляет собой бициклический конденсированный циклоалкил, в котором 4-8-членное моноциклическое

циклоалкильное кольцо конденсировано с бензольным кольцом. Например, бензоконденсированный циклоалкил представляет собой или , где волнистые линии обозначают точки присоединения.

[0068] Термин "бензоконденсированный циклоалкенил" представляет собой бициклический конденсированный циклоалкенил, в котором 4-8-членное моноциклическое циклоалкенильное кольцо конденсировано с бензольным кольцом.

[0069] Термин "бензоконденсированный циклоалкинил " представляет собой бициклический конденсированный циклоалкинил, в котором 4-8-членное моноциклическое циклоалкинильное кольцо конденсировано с бензольным кольцом.

[0070] Примеры конденсированного циклоалкила, конденсированного циклоалкенила или конденсированного циклоалкинила включают, но не ограничиваются ими, бицикло[1,1,0]бутил, бицикло[2,1,0]пентил, бицикло[3,1,0]гексил, бицикло[4,1,0]гептил, бицикло[3,3,0]октил, бицикло[4,2,0]октил, декалин, а также бензол-3-8-членный циклоалкил, бензол-C_{4-6} циклоалкенил, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1H-инденил, 1,2,3,4-тетралил, 1,4-дигидронафтил и т.д. Предпочтительными вариантами реализации изобретения являются 8-9-членные конденсированные кольца, которые относятся к циклическим структурам, содержащим 8-9 кольцевых атомов в вышеприведенных примерах.

[0071] Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе, включающей:

a) 5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, например, фенил;

b) бициклические кольцевые системы, такие как 7-12-членные бициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафтил и инданил; и

c) трициклические кольцевые системы, такие как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуоренилом.

[0072] Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" используются взаимозаменяемо в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое углеводородное кольцо имеет от 5 до 10 кольцеобразующих атомов углерода (т.е., C_{5-10} арил). Примеры моноциклического или бициклического ароматического углеводородного кольца включают, без ограничения, фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, антраценил, фенантренил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения ароматическое углеводородное кольцо представляет собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт--2-ил) или фенильное кольцо. В

некоторых вариантах реализации изобретения ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

[0073] В частности, термин "бициклический конденсированный арил" относится к бициклическому арильному кольцу, как определено в настоящем документе. Типичным бициклическим конденсированным арилом является нафталин.

[0074] Термин "гетероарил" относится к группе, выбранной из:

a) 5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах реализации изобретения, от 1 до 3, в некоторых вариантах реализации изобретения, от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод;

b) 7-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах реализации изобретения, от 1 до 3, или, в других вариантах реализации изобретения, 1 или 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

c) 11-14-членных трициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах реализации изобретения, от 1 до 3, или, в других вариантах реализации изобретения, 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

[0075] Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не примыкают друг к другу. В некоторых вариантах реализации изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах реализации общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного кольцевого члена, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов.

[0076] В частности, термин "бициклический конденсированный гетероарил" относится к 7-12-членному, предпочтительно 7-10-членному, более предпочтительно 9- или 10-членному конденсированному бициклическому гетероарильному кольцу, как определено в настоящем документе. Как правило, бициклический конденсированный

гетероарил является 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 6-членным/6-членным или 6-членным/7-членным бициклом. Группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любое кольцо.

[0077] Типичные примеры бициклического конденсированного гетероарила включают, не ограничиваясь перечисленным, следующие группы: бензизоксазолил, бензодиазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензофурил, бензоимидазолил, бензоизотиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензоксазолил, фуропиридинил, фуропирролил, имидазопиридинил, имидазопиридил, имидазотиазолил, индазолил, индолизинил, индолил, изобензофурил, изоиндолил, изохинолинил (или изохинолил), нафтиридинил, фалтазинил, птеридинил, пуринил, пиразинопиридазинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пиразолопиридил, пиразолотриазинил, пиридазолопиридил, пирролопиридинил, хиназолинил, хинолинил (или хинолил), хиноксалинил, тиазолопиридил, тиенопиразинил, тиенопиразолил, тиенопиридил, тиенопиролил, тиенотиенил или триазолопиридил.

[0078] Термин "бензоконденсированный гетероарил" представляет собой бициклический конденсированный гетероарил, в котором 5-7-членное (предпочтительно, 5- или 6-членное) моноциклическое гетероарильное кольцо, как определено в настоящем документе, конденсировано с бензольным кольцом.

[0079] Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" используются взаимозаменяемо в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10 кольцеобразующих членов с 1, 2, 3 или 4 гетероатомными кольцевыми членами, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O), а остальные кольцевые элементы представляют собой углерод. В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и имеет 1 или 2 члена гетероатомного кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является

бициклическим и имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

[0080] Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются этим, (в порядке нумерации от положения связи, которой присвоен приоритет 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, тиенил (например, тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (например, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (например, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, фуразанил (например, фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, бензотиазолил (например, бензо[d]тиазол-6-ил) и индазолил (например, 1H-индазол-5-ил).

[0081] "Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" являются взаимозаменяемыми и относятся к неароматической гетероциклильной группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, причем остальные члены кольца представляют собой углерод, включая моноциклическое, конденсированное, мостиковое и спиро-кольцо, т.е. содержат моноциклический гетероциклил, мостиковый гетероциклил, спирогетероциклил и конденсированные гетероциклические группы.

[0082] Термин "необязательно окисленная сера", используемый в настоящем документе, относится к S, SO или SO_2.

[0083] Термин "моноциклический гетероциклил" относится к моноциклическим группам, в которых по меньшей мере один кольцевой член (например, 1-3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома) представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода или необязательно окисленной серы. Гетероцикл может быть насыщенным или частично насыщенным.

[0084] Типичные моноциклические 4-9-членные гетероциклильные группы включают, без ограничения, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, морфолин-2-ил, морфолин-3 -ил, оксиранил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азокан-1-ил, азокан-2-ил, азокан-3-ил, азокан-4-ил, азокан-5-ил, тииранил, азетидин -1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, тиетанил, 1,2-дитиэтанил, 1,3-дитиэтанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатипанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепанил, 1,4-дитианил, 1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил или 1,1-диоксотиоморфолинил.

[0085] Термин "спирогетероциклил" относится к 5-20-членному полициклическому гетероциклилу с кольцами, соединенными через один общий атом углерода (называемый спироатомом), содержащему один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец спирогетероциклильной группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно спирогетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-12-членным. В соответствии с числом общих спироатомов спирогетероциклил может представлять собой моноспирогетероциклил, диспирогетероциклил или полиспирогетероциклил, и предпочтительно относится к моноспирогетероциклилу или диспирогетероциклилу, и более предпочтительно 4-членному/3-членному, 4-членному/4-членному, 3-членному/5-членному, 4-членному/5-членному, 4-членному/6-членному, 5-членному/5-членному или 5-членному/6-членному моноспирогетероциклилу. Типичные примеры спирогетероциклилов включают, без ограничения, следующие группы: 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин] (например, 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин]-1'-ил), 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин] (например, 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин]-1'-ил), азаспиро[2,4]гептан (например, 5-

азаспиро[2,4]гептан-5-ил), 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан (например, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил), азаспиро[3,4]октан (например, 6-азаспиро[3,4]октан-6-ил), 2-окса-6-азаспиро[3,4]октан (например, 2-окса-6-азаспиро[3,4]октан-6-ил), азаспиро[3,4]октан (например, 6-азаспиро[3,4]октан-6-ил), азаспиро[3,4]октан (например, 6-азаспиро[3,4]октан-6-ил), 1,7-диоксаспиро[4,5]декан, 2-окса-7-аза-спиро[4,4]нонан (например, 2-окса-7-аза-спиро[4,4]нон-7-ил), 7-окса-спиро[3,5]нонил и 5-окса-спиро[2,4]гептил.

[0086] Термин "конденсированный гетероциклил" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе, где каждое кольцо в системе имеет общую соседнюю пару атомов (атомов углерода и углерода или атомов углерода и азота) с другим кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец конденсированной гетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но конденсированная гетероциклическая группа не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно конденсированный гетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-12-членным или 7-10-членным. В зависимости от числа членных колец, конденсированный гетероциклил может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим или полициклическим конденсированным гетероциклилом. Группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любое кольцо.

[0087] В частности, термин "бициклический конденсированный гетероциклил" относится к 7-12-членному, предпочтительно 7-10-членному, более предпочтительно 9- или 10-членному конденсированному гетероциклилу, как определено в настоящем документе, содержащему два конденсированных кольца и содержащему от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. Как правило, бициклический конденсированный гетероарил является 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 6-членным/6-членным или 6-членным/7-членным бициклическим конденсированным гетероциклилом. Типичные примеры (бициклических) конденсированных гетероциклов включают, не ограничиваясь перечисленным, следующие группы: октагидроциклопента[c]пиррол, октагидропирроло[3,4-c]пирролил, октагидроизоиндолил, изоиндолинил, октагидробензо[b][1,4]диоксин, индолинил, изоиндолинил, бензопиранил, дигидротиазолопиримидинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил (или тетрагидроизохинолинил), дигидробензофуранил, дигидробензоксазинил,

дигидробензоимидазолил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, бензодиоксолил, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил, дигидробензодиоксинил, дигидробензоксезинил, дигидробензодиоксепинил, дигидротиенодиоксинил, дигидробензооксазепинил, тетрагидробензооксазепинил, дигидробензоазепинил, тетрагидробензоазепинил, изохроманил, хроманил или тетрагидропиразолопиримидинил (например. g., 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил).

[0088] Термин "бензоконденсированный гетероциклил" представляет собой бициклический конденсированный гетероциклил, в котором моноциклический 4-9-членный гетероциклил, как определено в настоящем документе (предпочтительно 5- или 6-членный), конденсирован с бензольным кольцом.

[0089] Термин "мостиковый гетероциклил" относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической алкильной группе, где каждые два кольца в системе имеют два общих не связанных атома, содержащих один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец мостиковой гетероциклильной группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно мостиковый гетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. По количеству членных колец мостиковый гетероциклил можно разделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероциклил, и предпочтительно представляет собой бициклический, трициклический или тетрациклический мостиковый гетероциклил, и более предпочтительно бициклический или трициклический мостиковый гетероциклил. Типичные примеры мостиковых гетероциклилов включают, без ограничения, следующие группы: 2-азабицикло[2,2,1]гептил, азабицикло[3,1,0]гексил, 2-азабицикло[2,2,2]октил и 2-азабицикло[3,3,2]децил.

[0090] Термин "по меньшей мере один заместитель", раскрытый в настоящем документе, включает, например, от 1 до 4, например, от 1 до 3, например, 1 или 2 заместителя, при условии соблюдения теории валентности. Например, "по меньшей мере один заместитель R^{6d}", раскрытый в настоящем документе, включает от 1 до 4, например, от 1 до 3, например, 1 или 2, заместителя, выбранных из списка R^{6d}, раскрытого в настоящем документе.

[0091] Соединения, описанные в настоящем описании, могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров.

Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются зеркальными отображениями друг друга, не совпадающими при наложении. Если соединения, раскрытые в настоящем документе, имеют два или более асимметричных центра, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Все такие возможные стереоизомеры, как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров включены в объем настоящего изобретения. Все стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, и/или их фармацевтически приемлемые соли включены в объем настоящего изобретения. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Всякий раз, когда изомерная композиция не уточнена, это включает все возможные изомеры.

[0092] Термин "по существу чистый" в данном контексте означает, что целевой стереоизомер содержит не более 35%, например, не более 30%, дополнительно, например, не более 25%, даже дополнительно, например, не более 20 % относительно массы любого другого стереоизомера(ов). В некоторых вариантах осуществления термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10%, например, не более 5%, например, не более 1% относительно массы любого другого стереоизомера(ов).

[0093] Когда соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, такие двойные связи включают геометрические изомеры E и Z.

[0094] Когда соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат дизамещенную циклическую кольцевую систему, заместители, найденные в такой кольцевой системе, могут принимать цис- и транс-форму. Форма цис означает, что оба заместителя находятся на верхней стороне расположения 2 заместителей на углероде, в то время как транс означает, что они находятся на противоположных сторонах. Например, дизамещенная циклическая кольцевая система может представлять собой циклогексильное или циклобутильное кольцо.

[0095] Предпочтительным может быть отделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Целевые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают до желаемой степени гомогенности с помощью методов, общепринятых в данной области техники. Как правило, такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать в себя любое количество способов, включая, например: обращенно-фазовую и нормально-

фазовую; эксклюзионную; ионообменную; методы и аппараты жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; мелкомасштабную аналитическую; с псевдодвижущимся слоем ("SMB") и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также методы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники будет применять методы, с его точки зрения наиболее подходящие для достижения желаемого разделения.

[0096] "Диастереомеры" относятся к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но которые не являются зеркальным отражением друг друга. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических или химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть разделены с помощью хиральной колонки для ВЭЖХ.

[0097] Отдельный стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен путем разделения рацемической смеси с использованием способа, такого как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. StereoChemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; LoChmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение путем фракционной кристаллизации или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См.: Wainer, Irving W., Ed. Drug StereoChemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

[0098] "Фармацевтически приемлемые соли" относятся к тем солям, которые в пределах разумной медицинской оценки пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и

тому подобного и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена in situ во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой или путем взаимодействия кислотной группы с подходящим основанием.

[0099] Кроме того, если соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем ощелачивания раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, то аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора с кислотой в соответствии с обычными методиками получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области техники будут известны различные методы синтеза, которые могут быть использованы без чрезмерного экспериментирования для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

[0100] Как определено в настоящем документе, "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения Формулы (I) и соли стереоизомеров соединения Формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

[0101] Термины "введение", "вводить", "лечение" и "обработка" в настоящем документе, когда они применяются к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости, означают контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки включает в себя приведение реагента в контакт с клеткой, а также приведение реагента в контакт с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой. Термин "введение" и "обработка" также означает обработку in vitro и ex vivo, например, клетки, реагентом, диагностическим агентом, связывающим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в настоящем документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку и кролика) и наиболее предпочтительно человека.

[0102] Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение,

которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства является достаточным для воздействия на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может изменяться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено с помощью рутинных экспериментов. В некоторых вариантах реализации "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, эффективное для "лечения", как определено в настоящем документе, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству объектов комбинации для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

[0103] Фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, пероральным, ингаляционным, ректальным, парентеральным или местным путем. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычный твердый состав, такой как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и тому подобное, жидкий состав, такой как вода или масляная суспензия, или другой жидкий состав, такой как сироп, раствор, суспензия или тому подобное; для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или тому подобное. Предпочтительно состав фармацевтической композиции выбирают из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может представлять собой единичную лекарственную форму с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция также может содержать дополнительные активные ингредиенты.

[0104] Все составы фармацевтической композиции, описанные в настоящем документе, могут быть получены обычными способами в фармацевтической области. Например, активный ингредиент может быть смешан с одним или более вспомогательными веществами для получения желаемого состава. "Фармацевтически

приемлемое вспомогательное вещество" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемого фармацевтического состава, например: разбавителю, носителю, такому как вода, различные органические растворители и т.д., наполнителю, такому как крахмал, сахароза и т.д., связующему веществу, такому как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП); смачивающему агенту, такому как глицерин; дезинтегрирующему агенту, такому как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия; усилителю абсорбции, такому как четвертичное соединение аммония; поверхностно-активному веществу, такому как гексадеканол; абсорбционному носителю, такому как каолин и мыльная глина; смазывающему веществу, такому как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как децентрализованный агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматическое вещество, подсластитель, краситель и т.д.

[0105] Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, заболеванию, симптомам или показаниям и может быть взаимозаменяем с термином "расстройство" или "состояние".

[0106] Во всем настоящем описании и последующей формуле изобретения, если из контекста не следует иное, термин "содержит" и варианты, такие как "включает" и "содержащий", предназначены для указания наличия после него признаков, но не исключают наличие или добавление одного или более других признаков. При использовании в настоящем документе термин "содержащий" может быть заменен термином "охватывающий", "включающий" или иногда "имеющий".

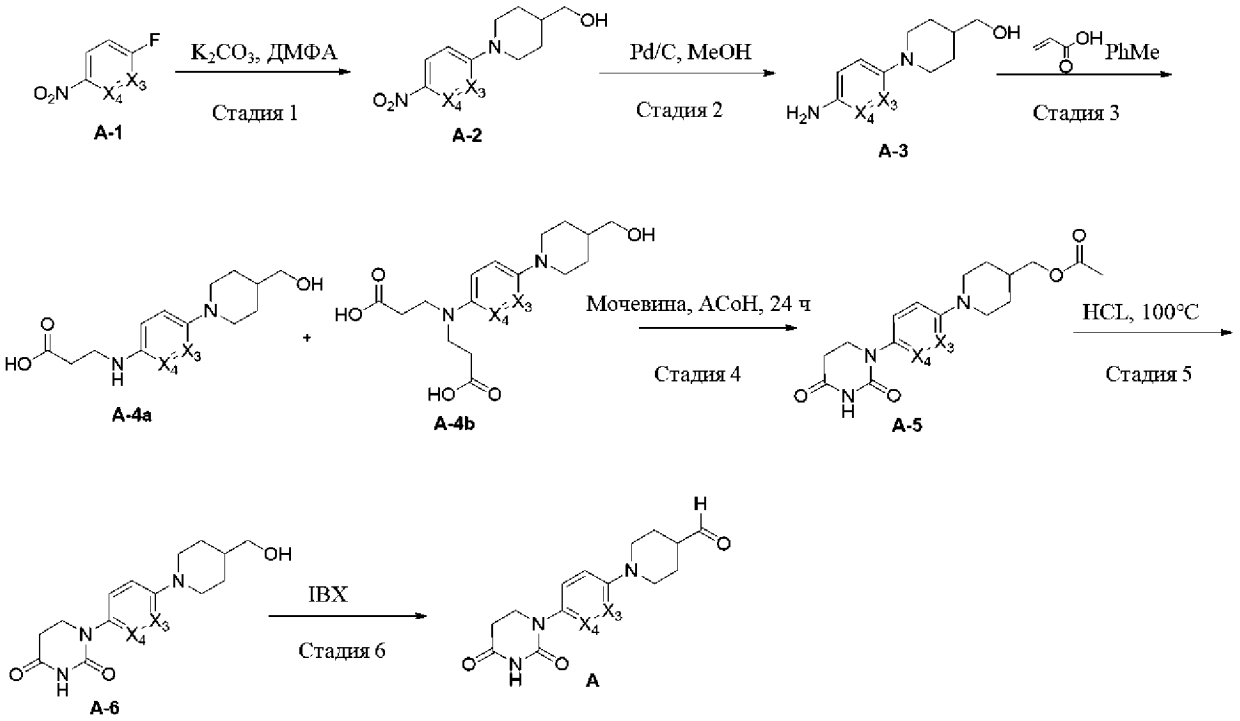
[0107] В настоящем описании и последующей формуле изобретения термин "Cn-m" обозначает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-8}, C_{1-6} и тому подобное.

[0108] Если иное не определено в настоящем документе, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[0109] ОБЩАЯ СХЕМА РЕАКЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ

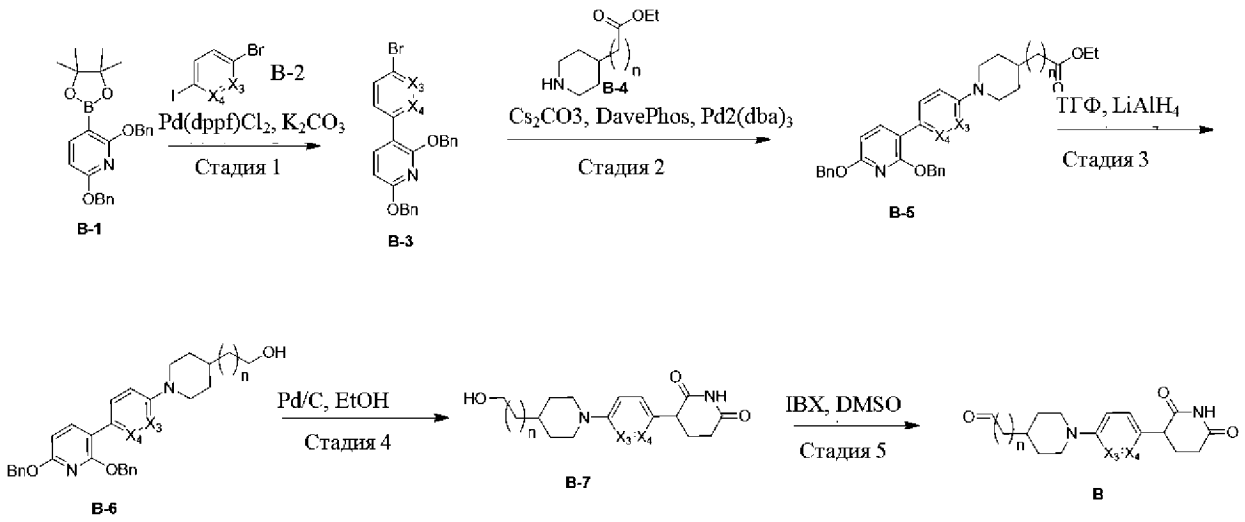
[0110] Рассматриваемые соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из (a) коммерчески доступных исходных материалов, (b) известных исходных материалов, которые могут быть получены с помощью методик, описанных в литературе, (c) новых промежуточных продуктов, описанных в схемах и экспериментальных методиках в настоящем документе. При получении соединений по изобретению порядок стадий синтеза может быть изменен для увеличения выхода целевого продукта. Некоторые соединения в настоящем изобретении могут быть получены способами, показанными на следующих схемах реакции и их описании.

Схема A



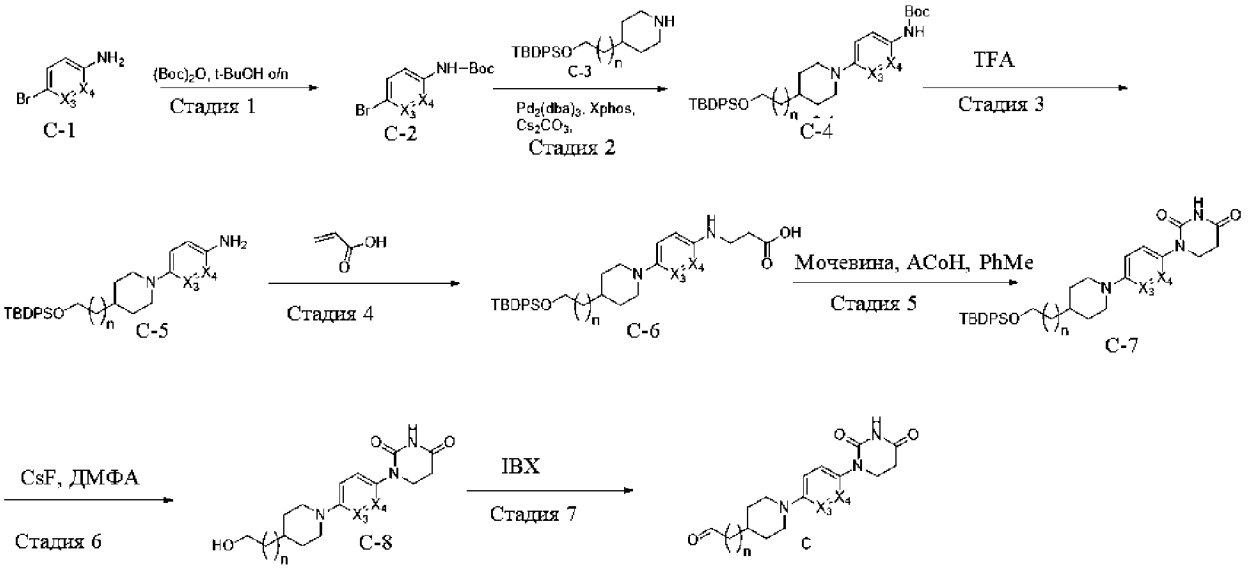
[0111] При этом X_3 соответствует Z_2 в Формуле (I), а X_4 соответствует Z_3 в Формуле (I). A-2 может быть синтезирован из A-1 и пиперидин-4-илметанола в основном состоянии, затем нитрогруппу в A-2 восстанавливали до формы A-3, которую смешивали с акриловой кислотой с получением смеси A-4a и A-4b. Затем A-4a и A-4b нагревают в присутствии мочевины с получением A-5, который гидролизуют в кислотном состоянии с получением A-6. Конечный промежуточный продукт A получают путем окисления A-6 с использованием окислительных реагентов, таких как IBX и так далее.

Схема B



[0112] Где n соответствует n1 в Формуле (I), X_3 соответствует Z_2 в Формуле (I), и X_4 соответствует Z_3 в Формуле (I). B-3 может быть синтезирован из B-1 и B-2 с использованием Pd в качестве катализатора, затем B-3 соединяют с B-4 в присутствии металлического катализатора с получением B-5. Сложноэфирная группа в B-5 может быть восстановлена до спирта B-6 с помощью восстановителя, такого как $LiAlH_4$ и так далее. B-6 может быть дополнительно восстановлен Pd/C в присутствии водорода с получением B-7, который затем окисляется с получением промежуточного соединения B с использованием окислительного реагента, такого как IBX и так далее.

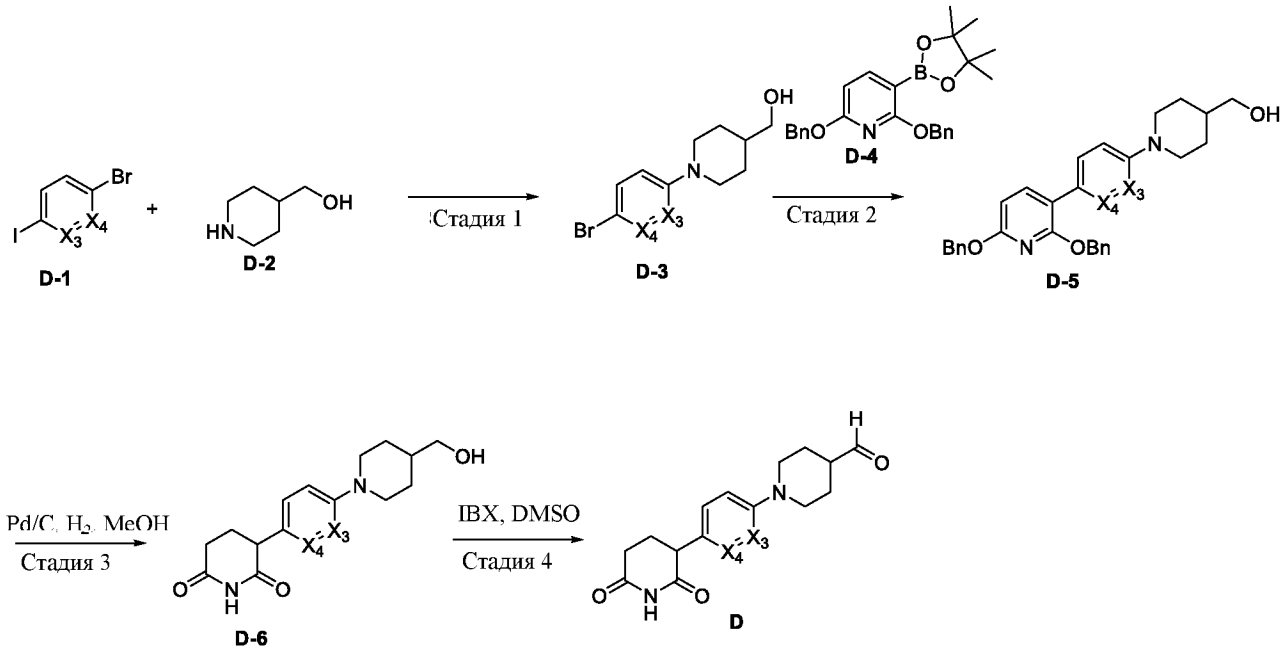
Схема C



[0113] Где n соответствует n1 в Формуле (I), X_3 соответствует Z_2 в Формуле (I), и X_4 соответствует Z_3 в Формуле (I). C-2 может быть синтезирован из C-1 и $(Boc)_2O$, затем C-2 и C-3 связаны с Pd в качестве катализатора с получением промежуточного C-4. Boc-группа может быть удалена в кислотном состоянии с образованием C-5, который смешивают с акриловой кислотой и нагревают с получением C-6. C-7 может быть

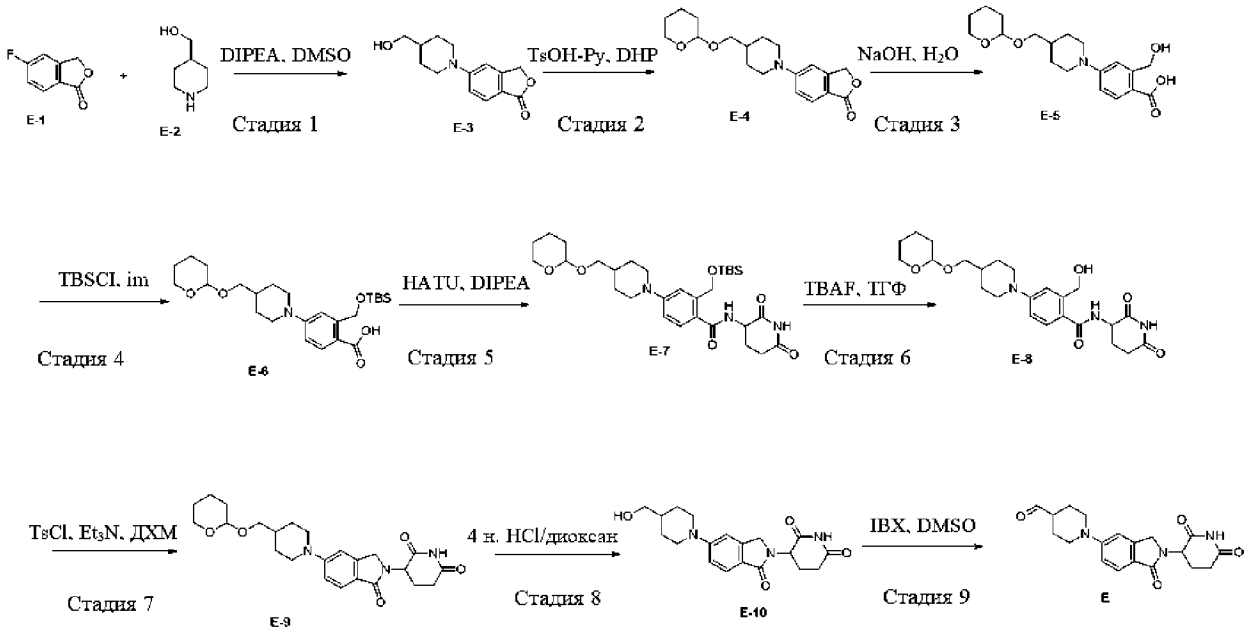
синтезирован из C-6 и мочевины в нагретом состоянии, а затем группа TBS в C-7 может быть удалена с помощью TBAF или CsF с получением промежуточного соединения C-8, которое окисляется до промежуточного соединения C с помощью окислительного реагента, такого как IBX и так далее.

Схема D



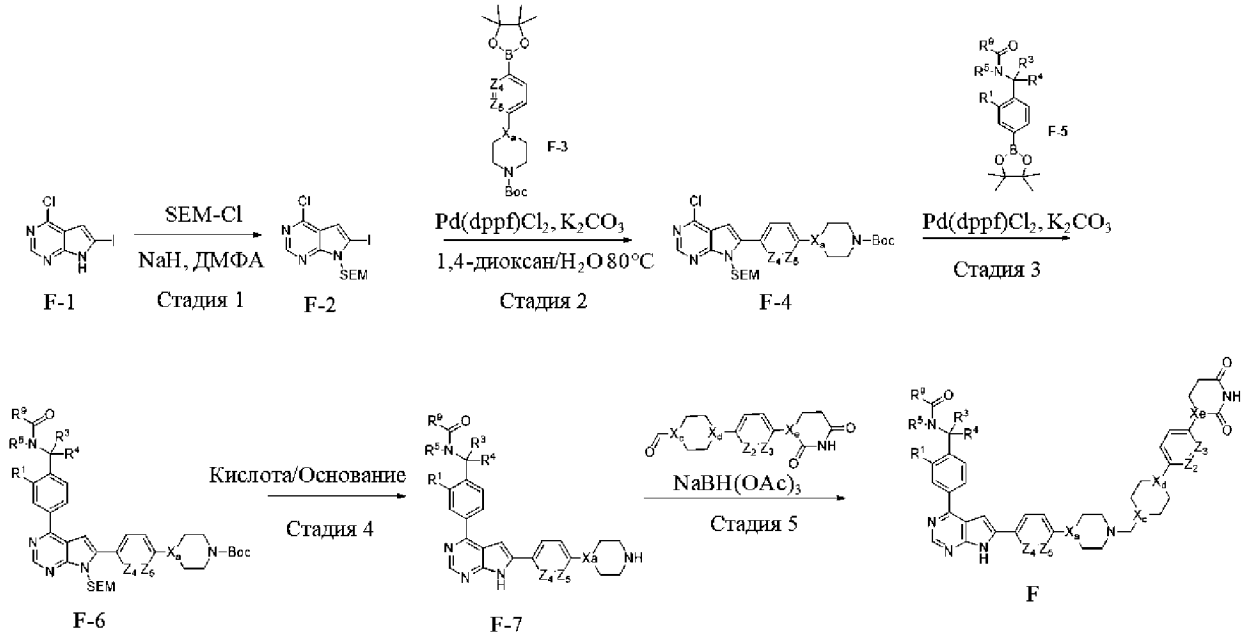
[0114] При этом X_3 соответствует Z_2 в Формуле (I), а X_4 соответствует Z_3 в Формуле (I). D-1 и D-2 могут быть соединены в металлическом катализаторе (CuI, Pd и так далее) для получения D-3, который соединен с D-4 с помощью Pd в качестве катализатора для получения D-5. Бис(бензилокси)пиридиновая группа в D-5 может быть восстановлена до пиперидин-2,6-диона в D-6 водородом с Pd/C в качестве катализатора, затем конечный промежуточный продукт D может быть окислен окислительным реагентом, таким как IBX и так далее.

Схема E



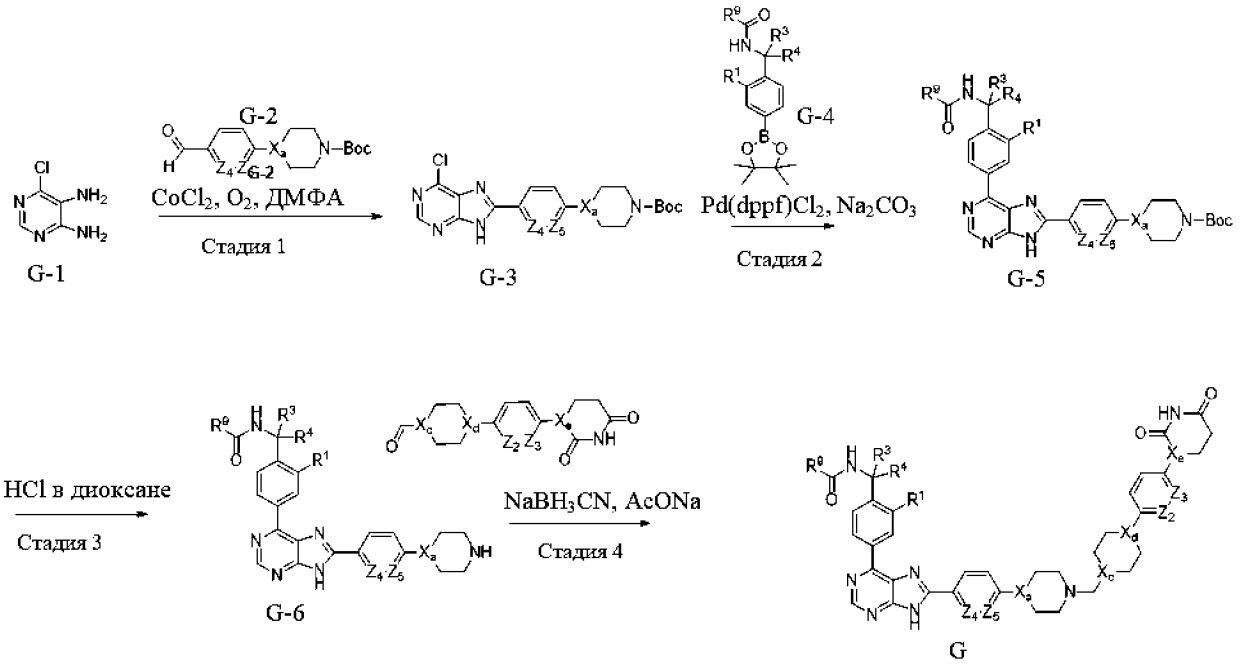
[0115] E-3 может быть синтезирован из E-1 и E-2 в базовом состоянии, а гидроксигруппа может быть защищена ТГП в кислотном состоянии с получением E-4. Изобензофуран-1(3H)-он в E-4 может быть гидролизован $NaOH/H_2O$ с получением E-5, который смешивают с TBSCl и основанием с образованием промежуточного соединения E-6. E-6 соединяли с 3-аминопиперидин-2,6-дионом с HATU с получением E-7, и группу TBS может быть удалена с помощью TBAF или CsF с образованием E-8. E-9 может быть синтезирован из E-8 и TsCl в базовом состоянии, затем группа THP может быть удалена в кислотном состоянии, который может быть окислен окислительным реагентом с получением конечного промежуточного соединения E.

Схема F



[0116] При этом R^1, R^3, R^4, R^5, R^9, X_a, X_c, X_d, X_e, Z_2, Z_3, Z_4 и Z_5 определены как в Формуле (I), (II) или (III). F-2 синтезируют из F-1 и SEMCl в основном состоянии, который дополнительно связывают с F-3 в Pd в качестве катализатора с образованием F-4. F-4 соединяют с F-5 в Pd в качестве катализатора с получением F-6, удаляют группу Boc и SEM в кислотном или основном состоянии с получением F-7, который смешивают с альдегидом в присутствии восстановительного реагента, такого как $NaBH(OAc)_3$ с образованием F.

Схема G



[0117] При этом R^1, R^3, R^4, R^9, X_a, X_c, X_d, X_e, Z_2, Z_3, Z_4 и Z_5 определены как в Формуле (I). G-1 и G-2 смешивают с $COCl_2$ в качестве катализатора с образованием G-3, который затем соединяют с G-4 с Pd в качестве катализатора с получением G-5. Группа Boc может быть удалена в кислоте с образованием G-6, которая смешивается с альдегидом в присутствии восстановителя, такого как $NaBH(OAc)_3$ с образованием G.

[0118] ПРИМЕРЫ

[0119] Приведенные ниже примеры носят только иллюстративный характер и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие. Предприняты меры для обеспечения точности в отношении применяемых чисел (например, количеств, температуры и т.д.), но следует учитывать наличие некоторых экспериментальных погрешностей и отклонений. Если не указано иное, температура указана в градусах Цельсия. Реагенты закупали у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar или TCI, и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Если не

указано иное, реакции, изложенные ниже, проводили при положительном давлении азота или аргона или с помощью сушильной трубки в безводных растворителях; реакционные колбы оснащали резиновыми перегородками для введения субстратов и реагентов через шприц; и стеклянную посуду сушили в печи и/или сушили при нагревании.

[0120] Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали на приборе Agilent, работающем на частоте 400 МГц, или на приборе Bruker, работающем на частоте 500 МГц.

[0121] Спектры 1НЯМР получали с использованием $CDCl_3$, $CD2Cl_2$, CD3OD, D2O, d_6-DMSO, d_6-ацетона или $(CD3)_2CO$ в качестве растворителя и тетраметилсилана (0,00 ppm) или остаточного растворителя ($CDCl_3$: 7,25 ppm; CD3OD: 3,31 ppm; D2O: 4,79 ppm; d_6-DMSO: 2,50 ppm; d_6-ацетон: 2,05; $(CD3)_3CO$: 2,05) в качестве эталонного стандарта. При отражении пиковых кратностей используются следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), qn (квинтуплет), sx (секступлет), m (мультиплет), br (расширенный), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов). Константы взаимодействия, если они приведены, указаны в герцах (Гц).

[0122] ЖХМС-1: спектрометр ЖХ-МС (Agilent 1260 Infinity) Детектор: MWD (190-400 нм), Масс-детектор: 6120 SQ Подвижная фаза: A: вода с 0,1% муравьиной кислоты, B: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты Колонка: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 мм, 2,7 мкм Градиентный метод: поток: 1,8 мл/мин Время (мин) A (%) B (%)

Время (мин)	A (%)	B (%)
0,00	95	5
1,5	5	95
2,0	5	95
2,1	95	5
3,0	95	5

[0123] ЖХМС, ЖХМС-3: спектрометр ЖХ-МС (Agilent 1260 Infinity II) Детектор: MWD (190-400 нм), Масс-детектор: G6125C SQ Подвижная фаза: A: вода с 0,1% муравьиной кислоты, B: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты Колонка: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 мм, 2,7 мкм Градиентный метод: поток: 1,8 мл/мин Время (мин) A (%) B (%)

Время (мин)	A (%)	B (%)
0,00	95	5
1,5	5	95
2,0	5	95

2,1	95	5
3,0	95	5

[0124] ЖХМС-2: спектрометр ЖХ-МС (Agilent 1290 Infinity II) Детектор: MWD (190-400 нм), Масс-детектор: G6125C SQ Подвижная фаза: A: вода с 0,1% муравьиной кислоты, B: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты Колонка: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 мм, 2,7 мкм Градиентный метод: поток: 1,2 мл/мин Время (мин) A (%) B (%)

Время (мин)	A (%)	B (%)
0,00	90	10
1,5	5	95
2,0	5	95
2,1	90	10
3,0	90	10

[0125] Препаративную ВЭЖХ проводили на колонке (150 × 21,2 мм ID, 5 пм, Gemini NXC 18) при скорости потока 20 мл/мин, объеме инъекции 2 мл, при комнатной температуре и УФ-детекции при 214 нм и 254 нм.

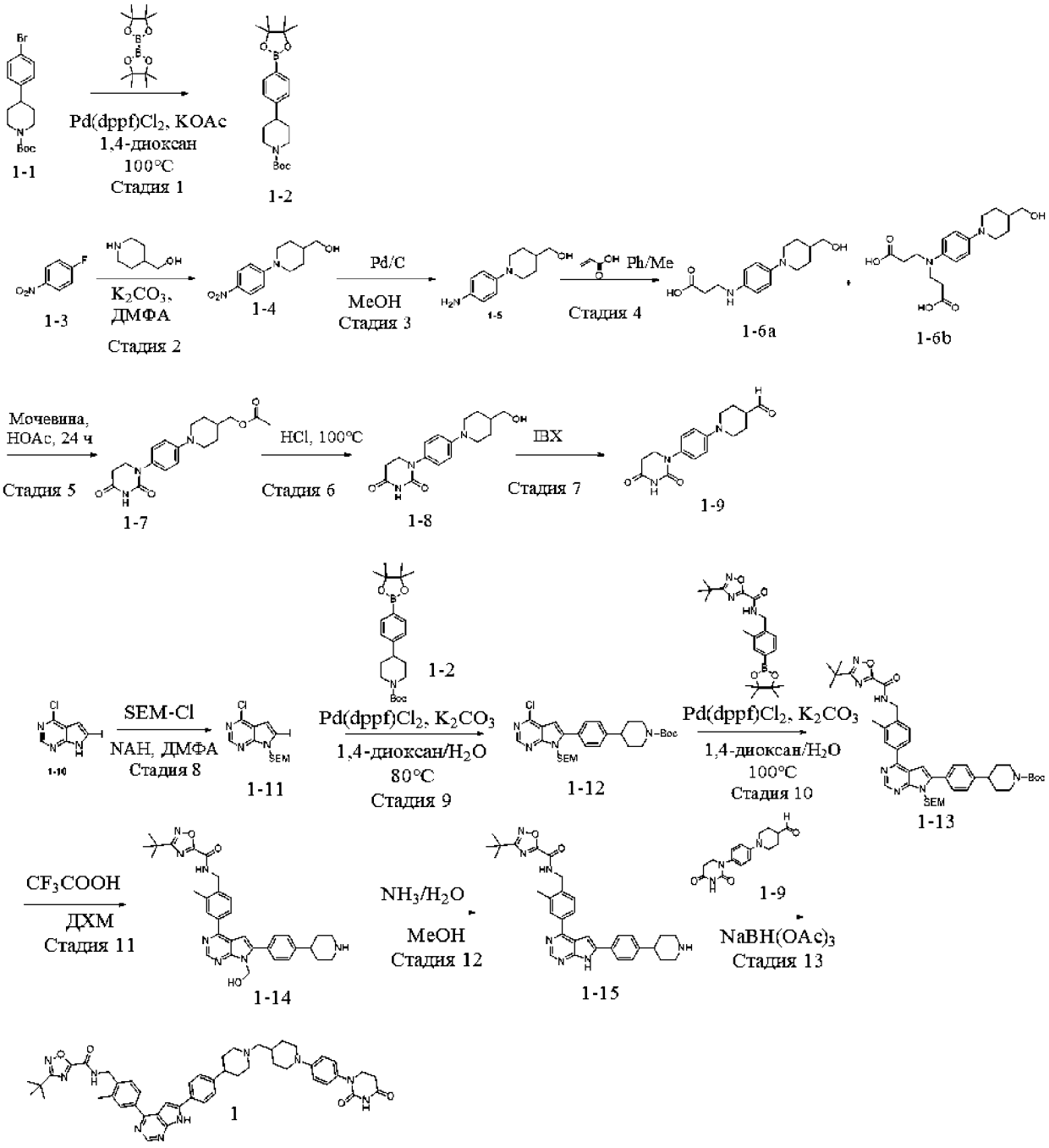
[0126] В следующих примерах используются следующие сокращения:

AcOH	Уксусная кислота
Aq	Водный
ACN	Ацетонитрил
Солевой раствор	Насыщенный водный раствор хлорида натрия
Bn	Бензил
BnBr	Бензилбромид
Boc	Трет-бутилоксикарбонил
BrettPhos	Дициклогексил[3,6-диметокси-2',4',6'-трис(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфин
Cbz	бензилоксикарбонил
CH_2Cl_2	Дихлорметан
$COCl_2$	Хлорид кобальта
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
DavePhos	2'-(дициклогексилфосфино)-N,N-диметил-2-бифениламин
DCE	Дихлорэтан
DHP	3,4-дигидро-2H-пиран
ДМФА	N,N-диметилформамид

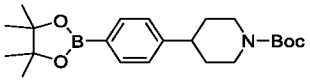
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
DBU	1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен
ДХМ	Дихлорметан
DIEA или DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DIBAL-H	Гидрид диизобутилалюминия
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
ДМФА	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EA или EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et_2O или эфир	Диэтиловый эфир
FA	Муравьиная кислота
г	Граммы
ч	Час
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HBTU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HCl	Соляная кислота
Hex	Гексан
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-иодоксибензойная кислота
IPA	2-пропанол
LDA	Диизопропиламид лития
i-PrOH	Изопропиловый спирт
мг	Миллиграмм
мл	Миллилитры
ммоль	Миллимоль
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
Мин	Минуты
мс или МС	Масс-спектр
MsCl	Метансульфонилхлорид
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир

Na_2SO_4	Сульфат натрия
т/н	в течение ночи
PE Ph3PO	Петролейный эфир Трифенилфосфор оксид
PPA	Полифосфорная кислота
R_t	Время удержания
STAB	Триацетоксиборгидрид натрия
TsOH,Py	Пиридиний толуол-4-сульфонат
К.т.	Комнатная температура
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
TBSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
TEA	Триэтаноламин
TFA Tf_2O	Трифторуксусная кислота Трифлатный ангидрид
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMSOK	Триметилсиланолат калия
Tc	пара-толуолсульфонил
TsCl	4-толуолсульфонилхлорид
TsOH	4-Толуолсульфоновая кислота
TBS	Трет-бутилдиметилсилил
TBDPS	Трет-бутилдифенилсилил
мкл	микролитры
Xphos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

[0127] Пример 1: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



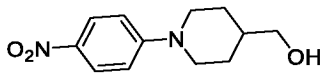
Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



[0128] Смесь трет-бутил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 29,4 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (9 г, 5,0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,12 г, 10,6 ммоль) и KOAc (4,55 г, 22,75 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью

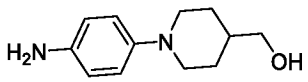
колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 90:10 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (11 г, 90%). [M+H]+ = 388,0.

Стадия 2: (1-(4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанол



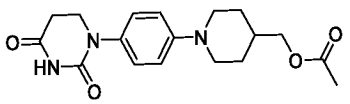
[0129] К раствору 1-фтор-4-нитробензола (100,0 г, 710,0 ммоль) и 4-пиперидинметанола (98,0 г, 850 ммоль) в ДМФА (1400,0 мл) добавляли K_2CO_3 (196,0 г) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 15 часов. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь выливали в ледяную воду (6000,0 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (500,0 мл x 2), сушили с получением продукта (140,0 г, 83,8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 8,03 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 4,54 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 3H), 1,21-1,11 (m, 2H); [M+H]+ = 237,2.

Стадия 3: (1-(4-аминофенил)пиперидин-4-ил)метанол



[0130] В атмосфере N2 к раствору (1-(4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанола (140,0 г, 592,7 ммоль) в MeOH (1680,0 мл) добавляли 10% Pd/C (28,0 г) при 25 °C. Затем смесь два раза заменяли H_2 и перемешивали в атмосфере H_2 при 25 °C в течение 15 ч. Реакцию контролировали методом ВЭЖХ. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (140,0 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением продукта (113,0 г, 92,0%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 6,77-6,61 (m, 2H), 6,54-6,38 (m, 2H), 4,53 (brs, 2H), 4,45 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3,32-3,27 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 1H), 1,27-1,08 (m, 2H); [M+H]+ = 207,2.

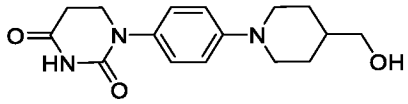
Этапы 4 и 5: (1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1 (2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метилацетат



[0131] К раствору (1-(4-аминофенил)пиперидин-4-ил)метанола (25,0 г, 121,2 ммоль) в PhMe (183,0 мл) добавляли акриловую кислоту (13,0 г, 181,8 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 15 часов. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C, затем добавляли HOAc (183,0 мл) и мочевину (36,4 г, 606,2 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 часов.

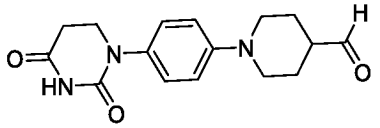
Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли с помощью EtOAc (500,0 мл), а затем доводили pH до 7 с помощью насыщенного $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали 2 × 200,0 мл EtOAc и объединяли органические слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, а остаток очищали на силикагеле (PE:EtOAc = 1:1) с получением продукта (17,5 г, 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 10,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 3,98 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,80-3,66 (m, 4H), 2,74-2,72 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,80 (d, J = 13,8 Гц, 4H), 1,37 (dd, J = 12,1, 2,8 Гц, 3H); [M+H]+ = 346,2.

Стадия 6: 1-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[0132] (1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метилацетат (35,0 г, 121,2 ммоль) добавляли к 2 н. HCl (260,0 мл) при 25 °С. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 15 часов. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 10 °С и затем доводили до pH 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Твердое вещество собирали фильтровали, промывали водой (50,0 мл) и сушили с получением продукта (16,9 г, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 10,26 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,78-3,61 (m, 4H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 4H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 2H); [M+H]+ = 304,2.

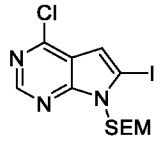
Стадия 7: 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид



[0133] К раствору 1-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (15,0 г, 46,8 ммоль) в DMSO (120,0 мл) порциями добавляли IBX (32,7 г, 117,1 ммоль) при 25 °С (предостережение: экзотермическая реакция до 40 °С). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 часов. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ. К реакции добавляли воду (300,0 мл) при 25 °С. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (100,0 мл), а затем EtOAc (100,0 мл). Полученный раствор экстрагировали 4 х 200,0 мл EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением

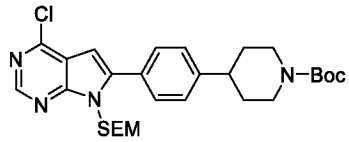
неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением продукта (3,1 г, 22,1%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO) δH 10,26 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 3,71-3,51 (m, 4H), 2,86-2,57 (m, 4H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 1H); [M+H]+ = 302,1.

Стадия 8: 4-хлор-6-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



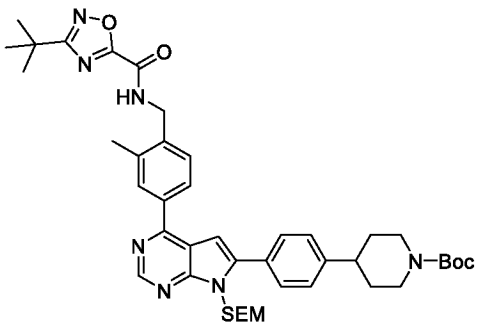
[0134] К смеси 4-хлор-6-иод-7H-пирроло [2,3-d]пиримидина (50 г, 179,2 ммоль) в ДМФА (1 л) добавляли NaH (8,6 г, 215 ммоль). Смеси давали перемешиваться при 0 °C в течение 20 мин. Затем добавляли SEM-Cl (62 г, 232 ммоль). ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который разделяли ДХМ и H_2O. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и добавляли МТБЭ (300 мл) с получением продукта (55 г, 80%). [M+H]+ = 410,0.

Стадия 9: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



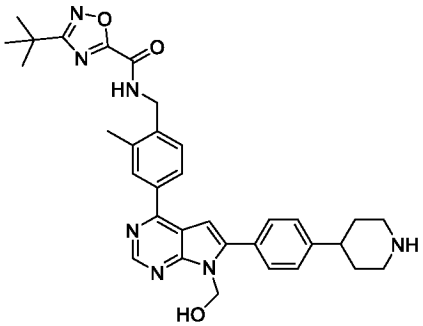
[0135] Смесь 4-хлор-6-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (6,42 г, 11,8 ммоль), трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (5,18 г, 4,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,862 г, 0,75 ммоль) и K_2CO_3 (3,25 г, 23,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 80 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 3:1 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (5 г, 70%). [M+H]+ = 543,4.

Стадия 10: трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



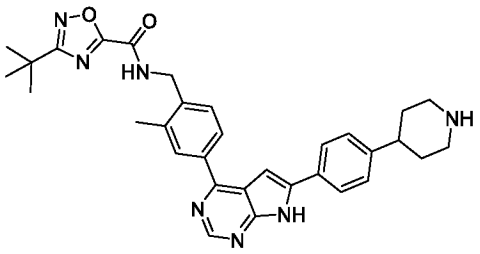
[0136] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (6,42 г, 11,8 ммоль), 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (5,18 г, 4,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,862 г, 0,75 ммоль) и K_2CO_3 (3,25 г, 23,6 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:0 ~ 3:1 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (5 г, 70%). [M+H]+ = 780,4.

Стадия 11: 3-(трет-бутил)-N-(4-(7-(гидроксиметил)-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



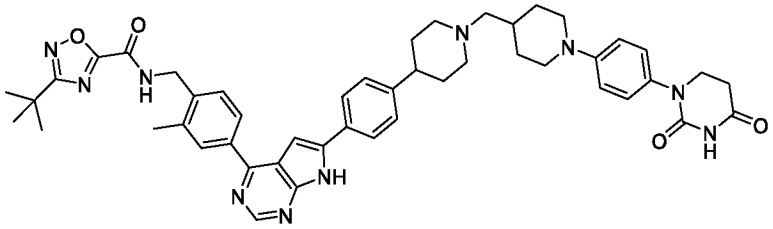
[0137] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 8,9 ммоль) и трифторуксусной кислоты (20 мл) в дихлорметане (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (5 г, 81%), который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ =580,4.

Стадия 12: 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



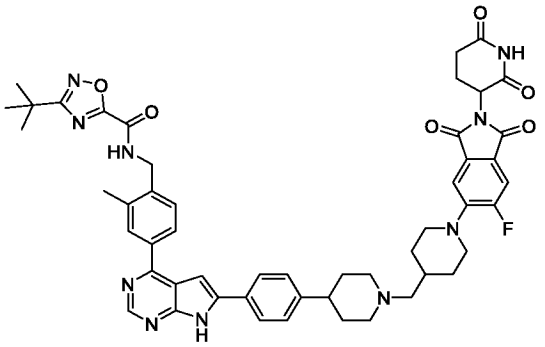
[0138] К перемешиваемому раствору 3-(трет-бутил)-N-(4-(7-(гидроксиметил)-6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (5,0 г, 8,6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NH_3/H_2O (25-30%, 10 мл). Смеси давали перемешиваться при 0 °C в течение 30 мин. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 10:0 ~ 2:1 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (3 г, 60%). [M+H]+ = 550,4.

Стадия 13: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



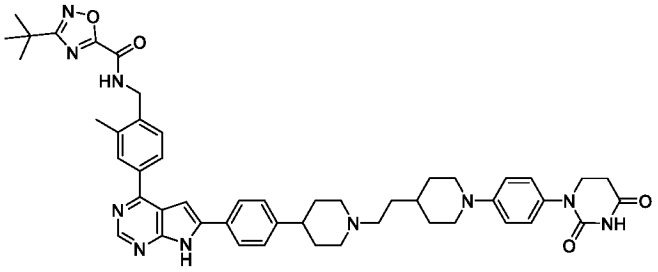
[0139] Смесь 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (3 г, 5,45 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (1,64 г, 5,45 ммоль) в 1,2-дихлорметане (150 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,3 г, 10,84 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 80:20 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (3,2 г, 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,76 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,06 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 3H), 7,21 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,77 (d, J = 5,6 Гц, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,76-2,74 (m, 4H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,93-1,70 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 3H); [M+H]+ = 835,5.

[0140] Пример 2: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0141] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,68 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,98 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,72 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Гц, 3H), 5,11 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,62 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 2,98-2,90 (m, 6H), 2,57 (t, J = 15,0 Гц, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,02 (s, 4H), 1,88-1,65 (m, 8H), 1,38 (s, 9H), 1,34-1,17 (m, 3H); [M+H]+ = 921,8.

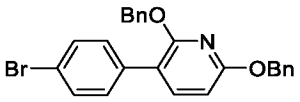
[0142] Пример 3: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0143] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,72 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,02 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,39 (s, 3H), 7,14 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 3,78-3,63 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,49-2,48 (s, 3H), 1,95 (s, 4H), 1,78 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,51 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,28 (m, 2H); [M+H]+ = 849,9.

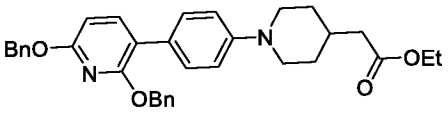
[0144] Пример 4: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бромфенил)пиридин



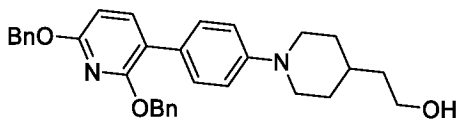
[0145] К перемешиваемой смеси 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (25 г, 59,908 ммоль) и 4-бромиодбензола (20,3 г, 71,897 ммоль) в диоксане (250 мл) и H_2O (50 мл) добавляли K_2CO_3 (16,6 г, 119,822 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (4,4 г, 5,986 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C в атмосфере азота. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (10:1) с получением указанного продукта (23 г, 86%). [M+H]+ = 446,2.

Стадия 2: этил-2-(1-[4-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]фенил]пиперидин-4-ил)ацетат



[0146] К перемешиваемому раствору 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бромфенил)пиридина (15 г, 33,606 ммоль) и этил-2-(пиперидин-4-ил)ацетата (8,6 г, 50,410 ммоль) в 2-метил-ТГФ(150 мл) и H_2O (15 мл) добавляли $Cs2CO_3$ (32,9 г, 100,819 ммоль), DavePhos (2,7 г, 6,721 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (3,1 г, 3,361 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100 °C в атмосфере азота. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл), промывали водой (3 x 200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1:1) с получением указанного продукта (14 г, 78%). [M+H]+ = 537,3.

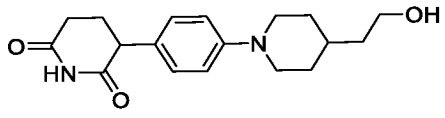
Стадия 3: 2-(1-[4-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]фенил]пиперидин-4-ил)этанол

[0147] 

[0148] К перемешиваемому раствору этил-2-(1-[4-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]фенил]пиперидин-4-ил)ацетата (13 г, 24,223 ммоль) в ТГФ (130 мл) порциями

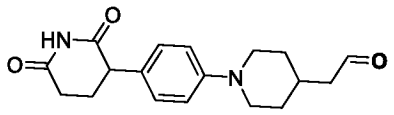
добавляли $LiAlH_4$ (1 г, 26,646 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением воды/льда (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1:2) с получением указанного продукта (11 г, 92%). [M+H]+ = 495,3.

Стадия 4: 3-[4-[4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]фенил]пиперидин-2,6-дион

[0149] 

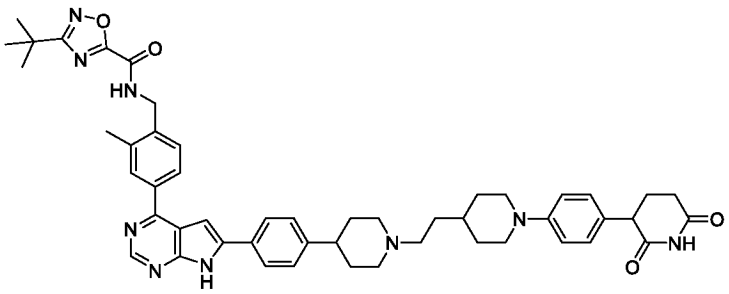
[0150] К перемешиваемому раствору 2-(1-[4-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]фенил]пиперидин-4-ил)этанола (10,5 г, 21,228 ммоль) в EtOH (100 мл), EtOAc (100 мл) и ДХМ (20,00 мл) добавляли Pd/C (влажный, 10%) (5 г, 46,984 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ДХМ/CH_3OH (10:1, 200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1:10) с получением указанного продукта (5,1 г, 76%). [M+H]+ = 317,1.

Стадия 5: 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид

[0151] 

[0152] Смесь 3-[4-[4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]фенил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,32 ммоль) и IBX (132 мг, 0,47 ммоль) в DMSO (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь EtOAc, тройным промыванием насыщенным водным NaCl и дважды насыщенным водным $NaHCO_3$. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением продукта (70 мг, 70%). [M+H]+ = 315,2.

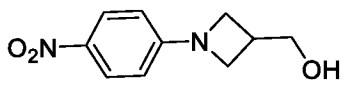
Стадия 6: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0153] Смесь 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (20 мг, 0,036 ммоль) и 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (14 мг, 0,044 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли $NaBH(AcO)_3$ (15 мг, 0,073 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили водой и смесь промывали один раз насыщенным водным $NaHCO_3$, затем экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью предварительной ВЭЖХ с получением продукта (13,3 мг, 43%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,80 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,96-9,92 (m, 1H), 9,16 (brs, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 4H), 7,52-7,36 (m, 4H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,79-3,61 (m, 5H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 3H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,23-2,02 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,88 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,81 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,24-1,22 (m, 1H); [M+H]+ = 848,8.

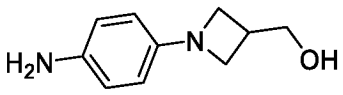
[0154] Пример 5: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: (1-(4-нитрофенил)азетидин-3-ил)метанол



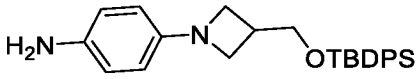
[0155] Смесь соли азетидин-3-илметанола HCl (8,00 г, 65,041 ммоль), 4-фторнитробензола (9,17 г, 65,041 ммоль) и Na_2CO_3 (17,95 г, 130,082 ммоль) в DMSO (40 мл) перемешивали в течение 2 часов при 60 °C. Реакцию гасили водой. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (1-(4-аминофенил)азетидин-3-ил)метанол



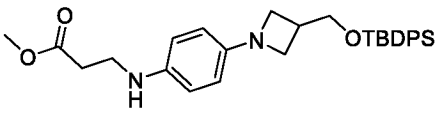
[0156] К перемешиваемой смеси (1-(4-нитрофенил)азетидин-3-ил)метанола (15,20 г, 73,001 ммоль) в MeOH (50,00 мл) добавляли Pd/C (10% масс., 8,00 г). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (12,5 г, 96,07%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)анилин



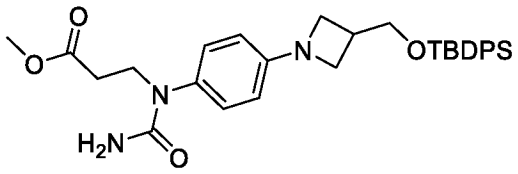
[0157] К перемешиваемой смеси (1-(4-аминофенил)азетидин-3-ил)метанола (12,50 г, 70,132 ммоль) и имидазола (9,55 г, 140,264 ммоль) в ДМФА (50,00 мл) добавляли TBDPSCl (45,59 мл, 165,875 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1:1) с получением продукта (21,5 г, 73,58%).

Стадия 4: метил-3-((4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)фенил)амино)пропаноат



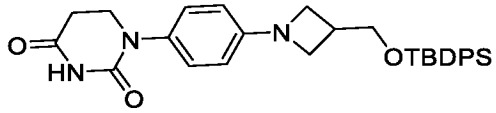
[0158] Смесь 4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)анилина (10,00 г, 24,002 ммоль) и метилакрилата (2,07 г, 24,002 ммоль) в H_2O (50,00 мл) и ТГФ (50,00 мл) перемешивали в течение ночи при 50 °C. Реакцию гасили водой. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1:1) с получением продукта (2,1 г, 17,40%).

Стадия 5: метил-3-(1-(4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)фенил)уреидо)пропаноат



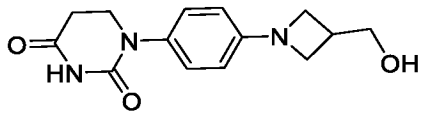
[0159] Смесь метил-3-((4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)фенил)амино)пропаноата (2,10 г, 4,177 ммоль) и цианата натрия (543,09 мг, 8,354 ммоль) в AcOH (20,00 мл) и H_2O (4,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (2,7 г) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 6: 1-(4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



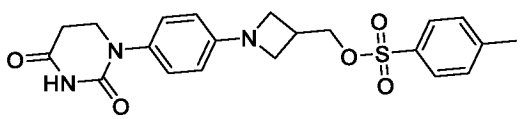
[0160] Смесь метил-3-(1-(4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)фенил)уреидо)пропаноата (2,70 г, 4,947 ммоль) и TMSOK (0,76 г, 5,937 ммоль) в ТГФ (30,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением продукта (1,1 г, 43,28%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7: 1-(4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



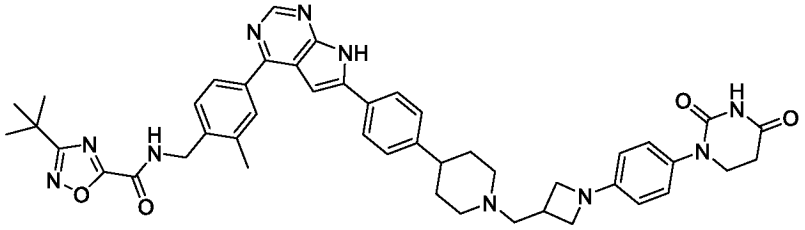
[0161] Смесь 1-(4-(3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)азетидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4 (1H,3H)-диона (3,00 г, 5,840 ммоль) и CsF (2,66 г, 17,520 ммоль) в ДМФА (30,00 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ДМФА. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали суспензией в воде. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой. Осадок на фильтре сушили in vacuo с получением продукта (1,1 г, 68,42%).

Стадия 8: (1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)азетидин-3-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



[0162] К перемешиваемой смеси 1-(4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4 (1H,3H)-диона (2,2 г, 7,991 ммоль), TEA (2,77 мл) и TsCl (4,57 г, 23,973 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) добавляли DMAP (3,9 г, 31,884 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 50 °C. Реакцию гасили водой. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали лимонной кислотой (водн.) и насыщенным солевым раствором, затем сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и элюировали CH_2Cl_2/MeOH (12:1) с получением продукта (995,4 мг, 29,00%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 10,23 (s, 1H), 7,94-7,72 (m, 2H), 7,61-7,39 (m, 2H), 7,32-6,94 (m, 2H), 6,50-6,26 (m, 2H), 4,25 (d, J = 4 Гц, 2H), 3,83 (t, J = 8 Гц, 2H), 3,67 (t, J = 4 Гц, 2H), 3,47 (d, J = 4 Гц, 2H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,68 (t, J = 4 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H); [M+H]+ = 430,0.

Стадия 9: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

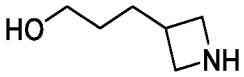


[0163] Смесь (1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)азетидин-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (50,00 мг, 0,116 ммоль), 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (63,99 мг, 0,116 ммоль) и DIEA (0,06 мл, 0,471 ммоль) в DMSO (1,00 мл) перемешивали в течение 3 часов при 80 °C. Реакцию гасили водой. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (46% фаза B до 52% за 8 мин); детектор, УФ 254 мм. Это привело к получению продукта (2,6 мг, 2,77%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 10,22 (s, 1H), 9,89 (d, J = 4 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,38-7,36 (m, 4H), 7,11 (d, J = 8 Гц, 2H), 6,43 (d, J = 8 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 4 Гц, 2H), 3,96 (t, J = 8 Гц, 1H), 3,68 (t, J = 8 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,97 (d, J = 12 Гц, 3H), 2,70 (t, J = 8,0 Гц, 2H),

2,61 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,08-2,05 (m, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,71 (d, J = 16 Гц, 3H), 1,40-1,38 (m, 12H), 1,24 (s, 1H), 0,88 (s, 4H); [M+H]+ = 807,0.

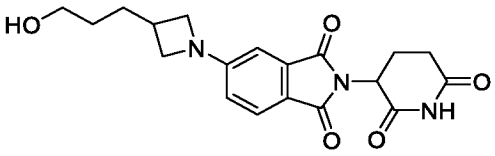
[0164] Пример 6: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)пропил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ол



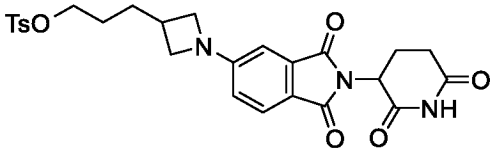
[0165] В 25 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-карбоксилат (950,00 мг, 4,413 ммоль), ДХМ (4,0 мл) и ТФУ (2,0 мл, 2,693 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением продукта (1,4 г, неочищенный).

Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



[0166] В 50 мл круглодонную колбу помещали 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ол (1,40 г, 3,647 ммоль), DMSO (10,00 мл), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (1,21 г, 4,376 ммоль) и DIEA (2,83 г, 21,880 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 80 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли EtOAc. Полученный раствор экстрагировали H_2O и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (8:1) с получением продукта (550 мг, 40,61%).

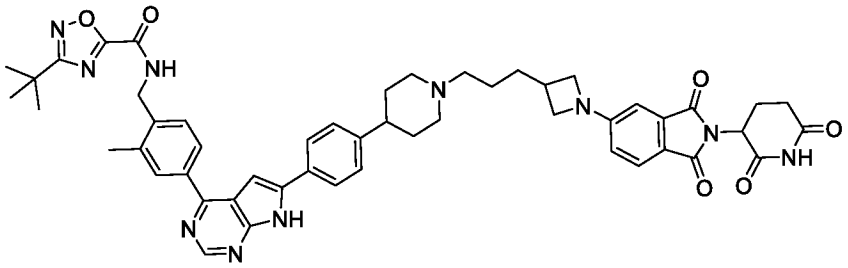
Стадия 3: 3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)пропил-4-метилбензолсульфонат



[0167] В 25 мл круглодонную колбу помещали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (480,00 мг, 1,292 ммоль), ДХМ (10,00 мл), TEA (262,00 мг, 2,589 ммоль), TsCl (493,00 мг, 2,586 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь

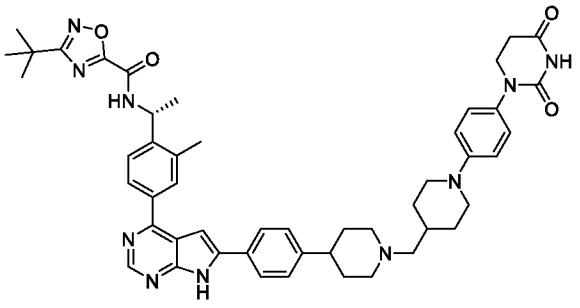
концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (7:1) с получением продукта (400 мг, 58,89%).

Стадия 4: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)пропил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



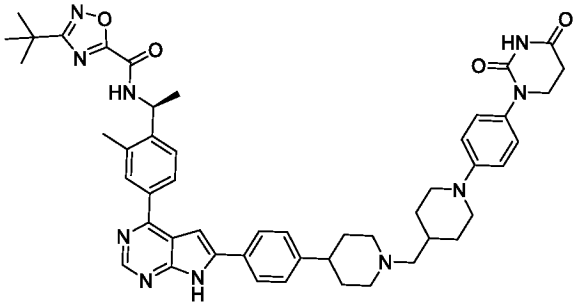
[0168] В 25 мл круглодонную колбу помещали 3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)пропил-4-метилбензолсульфонат (50,00 мг, 0,095 ммоль), ACN (5,00 мл), 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (52,00 мг, 0,095 ммоль), KI (3,00 мг, 0,018 ммоль), DIEA (0,05 мл, 0,385 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70 °C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). Неочищенный продукт (35 мг) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (40% фаза B до 52% за 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Это привело к получению продукта(5,3 мг, 6,17%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO) δH 12,66 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,98 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Гц, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,07-5-05 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (t, J = 7,8 Гц, 3H), 3,68 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 2,57 (d, J = 16,3 Гц, 10H), 2,04-1,37 (m, 18H), 1,23 (s, 2H); [M+H]+ = 903,42.

[0169] Пример 7: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



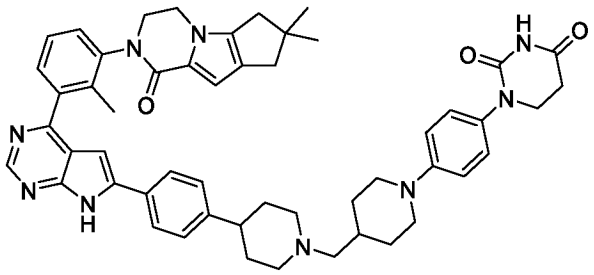
[0170] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,68 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17-7,96 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,14 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,67 (dd, J = 14,9, 8,6 Гц, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,66-1,86 (m, 7H), 1,55 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,18-1,28 (m, 2H); [M+H]+ = 849,5.

[0171] Пример 8: (S)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0172] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,68 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,01 (s, 2H), 2,72-2,61 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,85-1,65 (m, 7H), 1,55 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 10H), 1,30-1,15 (m, 3H); [M+H]+ =849,8.

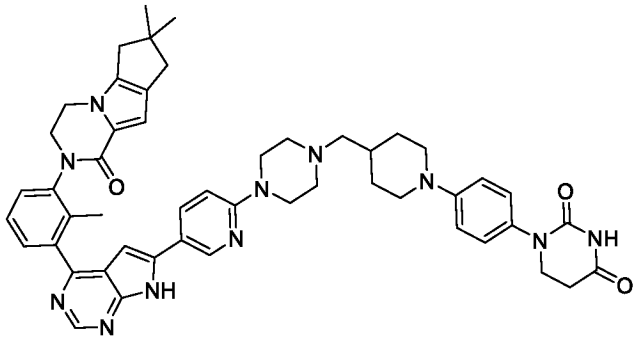
[0173] Пример 9: 1-(4-(4-((4-(4-(4-(3-(7,7-диметил-1-оксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-2-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[0174] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,71 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 17,7 Гц, 3H), 7,36 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,69 (d, J

= 6,7 Гц, 4H), 2,97 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 2,72-2,62 (m, 5H), 2,17 (d, J = 19,8 Гц, 6H), 1,87-2,10 (m, 3H), 1,85-1,63 (m, 8H), 1,15-1,25 (m, 9H); [M+H]+ = 856,5.

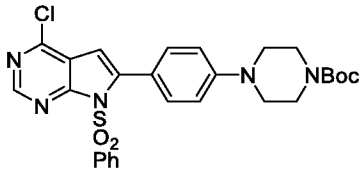
[0175] Пример 10: 1-(4-(4-((4-(5-(4-(3-(7,7-диметил-1-оксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-2-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[0176] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 18,9 Гц, 3H), 7,13 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,17 (d, J = 8,7 Гц, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,68 (d, J = 6,8 Гц, 4H), 3,58 (s, 4H), 2,67 (dd, J = 13,8, 9,1 Гц, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,41 (s, 2H), 2,22 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,82 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,21 (s, 8H); [M+H]+ = 858,4.

[0177] Пример 11: 1-(4-(4-((4-(4-(3-(7,7-диметил-1-оксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-2-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

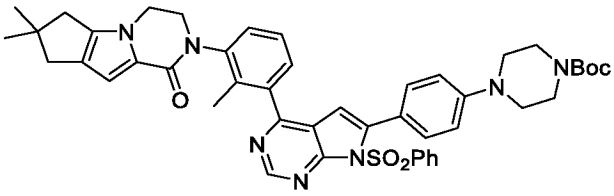
[0178] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



[0179] К раствору 4-хлор-6-иод-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (2,5 г, 14,4 ммоль) в диоксане (35 мл) и H_2O (7 мл) добавляли трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,2 ммоль), K_2CO_3 (1,6 г, 12 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,3 г, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. Смесь концентрировали, растворяли в H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Органическую фазу концентрировали и очищали

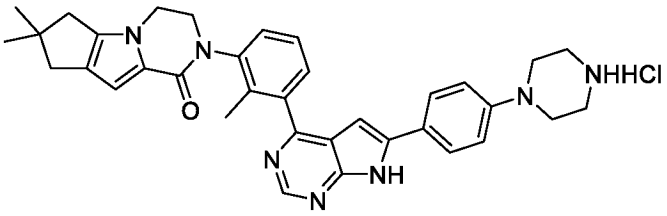
с помощью флэш-хроматографии с PE/EA (от 100:1 до 7:3) с получением продукта (1,9 г, 86,4%).

[0180] Стадия 2: трет-бутил-4-(4-(4-(3-(7,7-диметил-1-оксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-2-метилфенил)-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



[0181] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,9 г, 3,4 ммоль) в диоксане (30 мл) и H_2O (6 мл) добавляли 7,7-диметил-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3,4,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-1(6H)-он (1,4 г, 3,4 ммоль), K_2CO_3 (1,4 г, 10,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,3 г, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере N2 в течение 18 часов. Растворитель выпаривали, добавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Органическую фазу объединяли, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с PE/EA (от 100:1 до 1:100) с получением продукта (1,1 г, неочищенный).

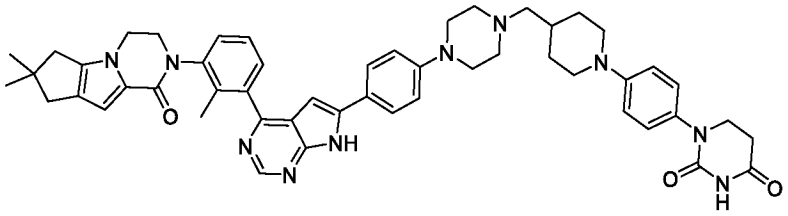
[0182] Стадия 3: 7,7-диметил-2-(2-метил-3-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-3,4,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-1(6H)-он гидрохлорид



[0183] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-(3-(7,7-диметил-1-оксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-2-метилфенил)-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaOH в MeOH (4%, 3 мл). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 1 часа, концентрировали и суспендировали с H_2O (30 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали H_2O (30 мл). Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении. Твердое вещество переносили в колбу и добавляли HCl/MeOH (4 н., 30 мл). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали и суспендировали с MeOH, фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (30 мл) и MTBE (20 мл). Осадок на фильтре высушивали и использовали непосредственно для следующей стадии. ^{1}H ЯМР

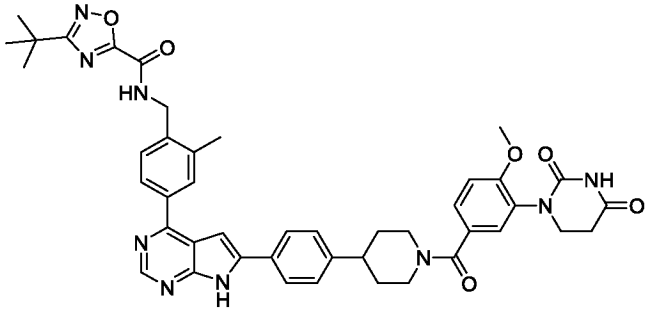
(400 МГц, DMSO) δH 12,54 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,57-7,39 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,18 (br, 3H), 3,84 (br, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,84 (s, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,50 (br, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,21 (s, 6H). [M+H]+ = 572,3.

[0184] Стадия 4: 1-(4-(4-((4-(4-(4-(3-(7,7-диметил-1-оксо-1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-2-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[0185] К раствору 7,7-диметил-2-(2-метил-3-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-3,4,7,8-тетрагидро-2H-циклопента[4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-1(6H)-она (114 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ/EtOH (5:1, 30 мл) добавляли 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (60 мг, 0,2 ммоль) HOAc (1 капля) и NaOAc (32,8 мг, 0,4 ммоль). После перемешивания при 20-30 °C в течение 60 минут добавляли $NaBH(OAc)_3$ (127 мг, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали, добавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ДХМ/iPrOH (10:1, 30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, концентрировали и очищали с помощью предварительной ТСХ с ДХМ/MeOH (10:1) с получением продукта (53 мг, 31%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,55 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,18 (br, 3H), 3,84 (br, 1H), 3,74-3,67 (m, 4H), 3,24 (br, 4H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,55-2,50 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,30-2,06 (m, 5H), 1,87-1,65 (m, 3H), 1,21 (s, 9H); [M+H]+ = 857,5.

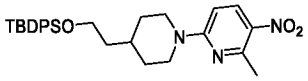
[0186] Пример 12: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0187] Смесь 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (26 мг, 0,1 ммоль) и HATU (38 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. После добавления к смеси 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (62 мг, 0,1 ммоль) и DIPEA (39 мг, 0,3 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в вода:ацетонитрил = 60:40 ~ 20:80 градиентное элюирование) с получением продукта (40 мг, 50%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,69 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 8,00 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50-7,35 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,38 (s, 10H); [M+H]+ = 796,4.

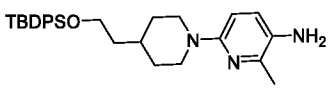
[0188] Пример 13: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0189] Стадия 1: 6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метил-3-нитропиридин



[0190] Смесь 4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидина (5,00 г, 3,601 ммоль), 6-фтор-2-метил-3-нитропиридина (2123,40 г, 13,601 ммоль) и DIEA (5,27 г, 40,804 ммоль) в DMSO (60 мл) перемешивали в течение 1 часа при 60 °C в атмосфере воздуха. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и элюировали PE/EA (5:1) с получением продукта (5,6 г, 81,74%).

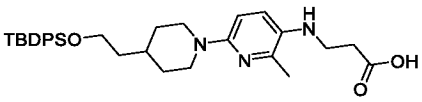
[0191] Стадия 2: 6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилпиридин-3-амин



[0192] К перемешиваемой смеси 6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метил-3-нитропиридина (5,40 г, 10,720 ммоль) и 10% Pd/C (2,00 г) в DCM (25 мл) и MeOH (25 мл) добавляли AcOH (0,20 мл,

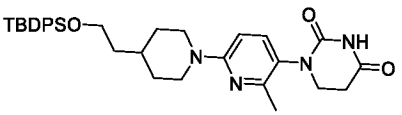
3,490 ммоль) и перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (5 г, 98,45%).

[0193] Стадия 3: 3-((6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)амино)пропановая кислота



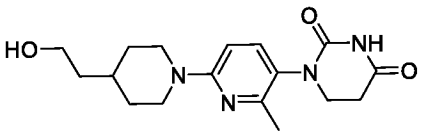
[0194] Смесь 6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилпиридин-3-амина (5,00 г, 10,554 ммоль) и акриловой кислоты (988,76 мг, 13,721 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали в течение 12 часов при 90 °C в атмосфере азота. ЖХМС и ТСХ показали, что большая часть исходного материала была превращена в продукт. Смесь (6,1 г, 105,89%) использовали непосредственно для следующего этапа после концентрирования.

[0195] Стадия 4: 1-(6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[0196] Смесь 3-((6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)амино)пропановой кислоты (6,10 г, 11,176 ммоль) и мочевины (2,01 г, 33,529 ммоль) в AcOH (30 мл) и толуоле (100 мл) перемешивали в течение 12 часов при 105 °C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE/EA 1:3) с получением продукта (3 г, 47,03%).

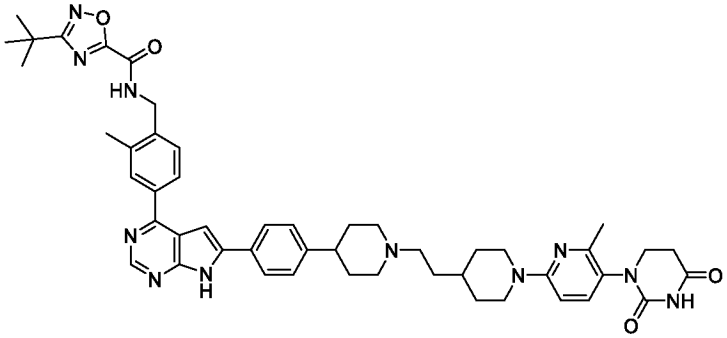
[0197] Стадия 5: 1-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[0198] Смесь 1-(6-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3,00 г, 5,256 ммоль) и CsF (3,19 г, 21,023 ммоль) в ДМФА перемешивали в течение ночи при 35 °C в атмосфере воздуха. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE/EtOAc

1:3) с получением продукта (1,08 г, 61,82%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO) δH 10,27 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 9 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 15 Гц, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,51-3,41 (m, 3H), 2,73 (t, J = 15Гц, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,70 (d, J = 12 Гц, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,37 (q, J = 6 Гц, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,17-1,03 (m, 2H); [M+H]+ = 333,0.

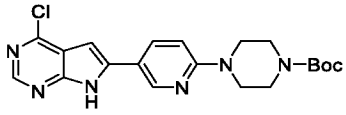
[0199] Стадия 6: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0200] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,73 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,03 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (s, 4H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,40-4,25 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 3H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,95-2,63 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 4H), 1,81-1,55 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,10 (m, 3H); [M+H]+ = 865,5.

[0201] Пример 14: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

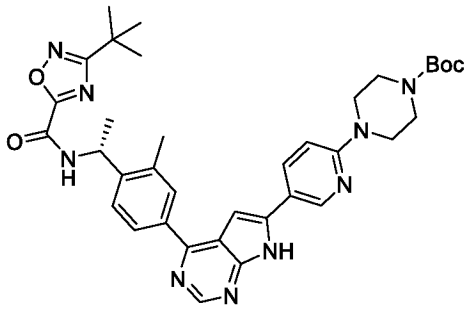
[0202] Стадия 1: трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0203] Смесь 4-хлор-6-иод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (3 г, 10,73 ммоль), трет-бутил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,18 г, 10,73 ммоль), Na_2CO_3 (1,25 г, 11,80 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,39 г, 0,537 ммоль) в диоксане (120 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали в герметичной пробирке при 85 °C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и твердое

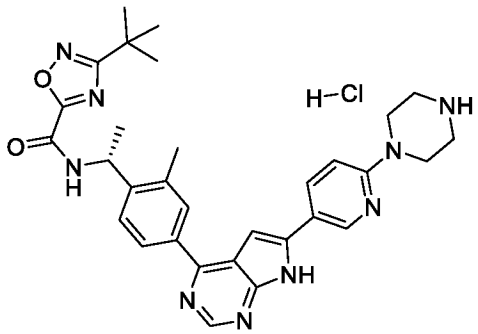
вещество промывали 20 мл MeOH и сушили под вакуумом с получением продукта (4,05 г, 91%). [M+H]+ = 415,0.

[0204] Стадия 2: трет-бутил(R)-4-(5-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0205] Смесь трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,17 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,94 г, 2,28 ммоль), Na_2CO_3 (0,46 г, 4,34 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (79,3 мг, 0,108 ммоль) в диоксане (60 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали в герметичной пробирке при 100 °C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали 5 мл MeOH и сушили под вакуумом с получением продукта (1,02 г, 70,6%). [M+H]+ = 666,0.

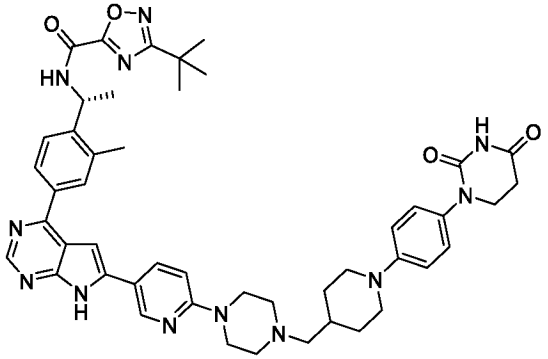
[0206] Стадия 3: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид, соль хлороводородной кислоты.



[0207] К раствору трет-бутил(R)-4-(5-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,02 г, 1,53 ммоль) в ДХМ (50 мл) в круглодонной колбе добавляли HCl в диоксане (4 н., 35 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 20 °C. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением продукта (0,92 г, 100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,53 (s, 1H), 10,06 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H),

7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,50-5,28 (m, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,20 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H). [M+H]+ = 566,3.

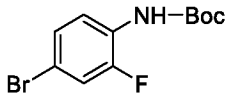
[0208] Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0209] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида, соли хлороводородной кислоты (0,06 г, 0,1 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,033 г, 0,11 ммоль) и NaOAc (8,2 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ/EtOH (30 мл/10 мл) перемешивали в круглодонной колбе в течение 1 часа при 20 °C. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (12,6 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 20 °C. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в ДХМ от 0% до 12% градиентного элюирования) с получением продукта (0,049 г, 57,8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,97 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 18,7 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6,97-6,92 (m, 3H), 5,41-5,34 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,64-3,56 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 4H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,56 (t, J = 9,1 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,18 (m, 2H).

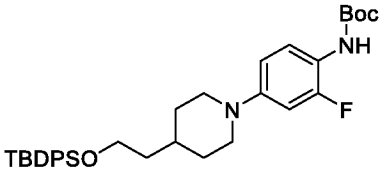
[0210] Пример 15: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0211] Стадия 1: трет-бутил(4-бром-2-фторфенил)карбамат



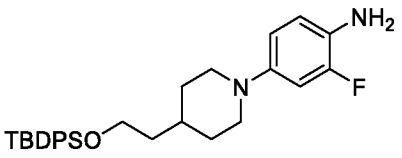
[0212] В 500 мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-2-фторанилин (20,00 г) и $(Boc)_2O$ (49,80 г) в t-BuOH (250,00 мл) при 50 °C в течение ночи. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C в атмосфере воздуха. Водный слой экстрагировали EtOAc. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (50:1) с получением указанного продукта (20 г, 65,7%).

[0213] Стадия 2: трет-бутил(4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)карбамат



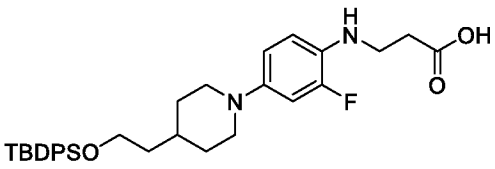
[0214] В 500 мл круглодонную колбу смеси трет-бутил(4-бром-2-фторфенил)карбамата (5,00 г) и 4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидина (10,00 г) добавляли Xphos (1,65 г), $Cs2CO_3$ (16,90 г), диоксан (300,00 мл) и $Pd_2(dba)_3$ (1,80 г) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C в атмосфере воздуха. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (5:1) с получением указанного продукта (8,0 г, 80,6%).

[0215] Стадия 3: 4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторанилин



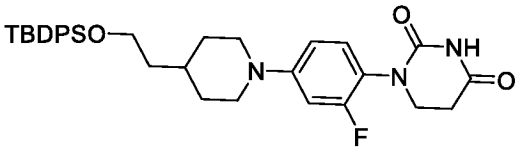
[0216] К перемешиваемой смеси трет-бутил (4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)карбамата (8,00 г) в ДХМ (40,00 мл) по каплям добавляли ТФУ (10,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0217] Стадия 4: 3-((4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)амино)пропановая кислота



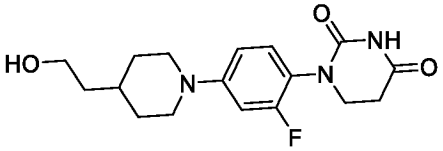
[0218] К перемешиваемой смеси 4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторанилина (3,80 г) и акриловой кислоты (2,00 г) в толуоле (100,00 мл) дегазировали в вакууме и промывали азотом 3 раза, затем смесь нагревали до 100 °C на масляной бане в течение 12 часов. Смесь использовали непосредственно для следующего этапа.

[0219] Стадия 5: 1-(4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



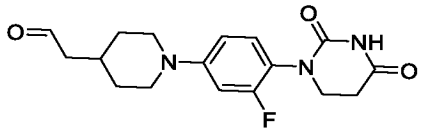
[0220] К смеси 3-((4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)амино)пропановой кислоты добавляли мочевину (1,17 г) и AcOH (30,00 мл), затем реакционную смесь нагревали при 105 °C в атмосфере азота в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя CH_2Cl_2/ MeOH (20:1) с получением продукта (3 г, 65,6%).

[0221] Стадия 6: 1-(2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



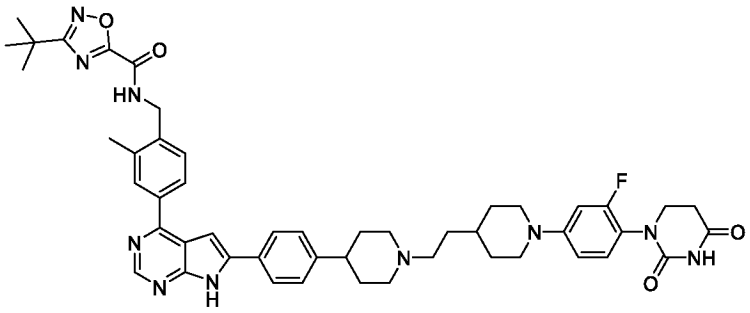
[0222] В 50 мл круглодонную колбу добавляли 1-(4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (1 г) и CsF (1 г) в ДМФА (20,00 мл) при 35 °C. Конечную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 35 °C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/MeOH = 8:1) с получением продукта (206,7 мг, 35,5%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO) δH 10,35 (s, 1H), 7,18 (d, J = 9 Гц, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (t, J = 5 Гц, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,24 (m, 2H); [M+H]+ = 336,0.

[0223] Стадия 7: 2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид



[0224] К раствору 1-(2-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (200 мг, 0,6 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли IBX (338 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. После определения с помощью ЖХМС, что реакция завершена, смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл × 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (100 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 334,1.

[0225] Стадия 8: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

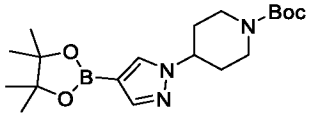


[0226] К раствору 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (100 мг, 0,182 ммоль) в ДХМ (20 мл) и MeOH (5 мл) добавляли 2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид (61 мг, 0,182 ммоль) и AcOH (3 капли). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл × 2). Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением продукта (22 мг, 13,9%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,69 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,93-9,91 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,07 (s, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38-7,36 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 2H), 4,56 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 5H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,39-2,37 (m,

2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 6H), 1,46-1,44 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,24-1,21 (m, 2H); [M+H]+ = 867,5.

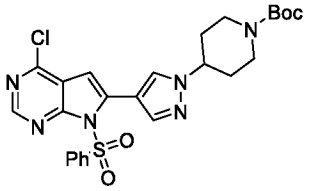
[0227] Пример 16: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0228] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)$_1$H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



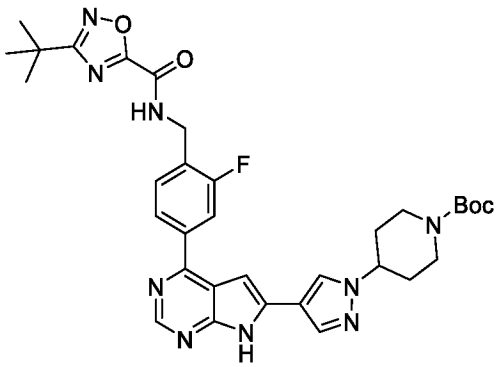
[0229] Смесь трет-бутил-4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,03 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,54 г, 6,06 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (0,25 г, 0,303 ммоль) и KOAc (0,89 г, 9,09 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при N2 при 90 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 90:10 градиентное элюирование) для получения продукта (1,01 г, 90%). [M+H]+ = 378,2.

[0230] Стадия 2: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



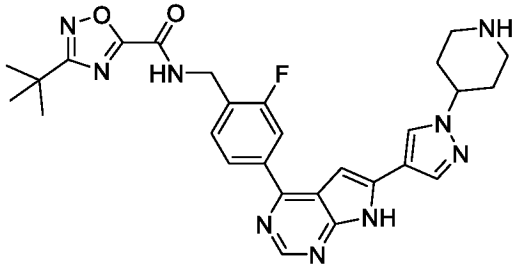
[0231] Смесь 4-хлор-6-иод-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,6 г, 1,43 ммоль), трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,01 г, 1,72 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (0,12 г, 0,14 ммоль) и K_2CO_3 (0,393 г, 2,86 ммоль) в смеси диоксана (20 мл) и воды (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 80 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 1:1 градиентное элюирование) для получения продукта (0,7 г, 90%). [M+H]+ = 543,1.

[0232] Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-фторфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



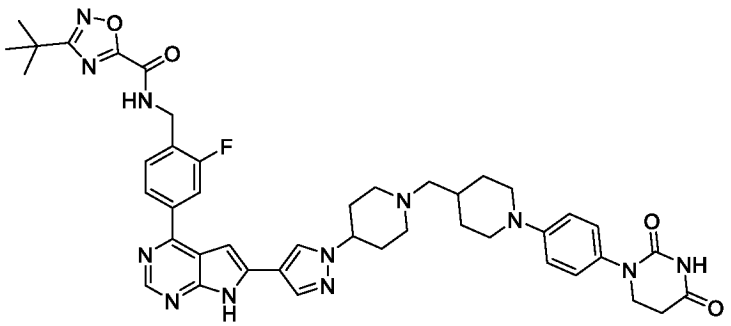
[0233] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 1,29 ммоль), 3-(трет-бутил)-N-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,521 г, 1,28 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,105 г, 0,13 ммоль) и K_2CO_3 (0,357 г, 2,58 ммоль) в смеси диоксана (20 мл) и воды (7 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 90 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 0:100 градиентное элюирование) для получения продукта (0,12 г, 15%). [M+H]+ = 644,0.

[0234] Стадия 4: 3-(трет-бутил)-N-(2-фтор-4-(6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0235] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-фторфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,18 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1,25 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта (0,052 г, 53,1%). [M+H]+ =544,0.

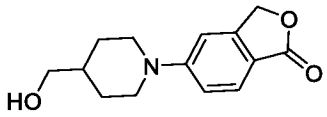
[0236] Стадия 5: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0237] Смесь 3-(трет-бутил)-N-(2-фтор-4-(6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,025 г, 0,046 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,018 г, 0,060 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) и MeOH (0,5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,005 г, 0,069 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM:MeOH = 15:1 градиентное элюирование) с получением продукта (0,0283 г, 74,3%).^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,59 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 6,95 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 5H), 3,21-2,85 (m, 4H), 2,72-2,65 (m, 5H), 2,20-1,75 (m, 9H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 829,5.

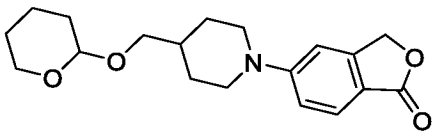
[0238] Пример 17: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0239] Стадия 1: 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)изобензофуран-1(3H)-он



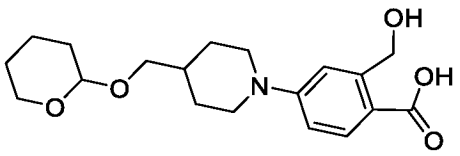
[0240] Раствор 5-фторизобензофуран-1(3H)-она (5,0 г, 33 ммоль), пиперидин-4-илметанола (5,0 г, 43 ммоль) и DIPEA (10,0 г, 78 ммоль) в DMSO (60 мл) нагревали при 130 °C в течение 3 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (7,0 г, 85%). [M+H]+ = 248,0.

[0241] Стадия 2: 5-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)изобензофуран-1(3H)-он



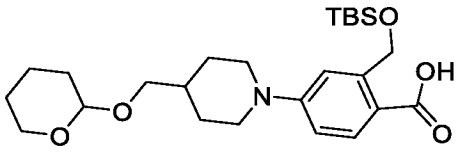
[0242] Раствор 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)изобензофуран-1(3H)-она (6,0 г, 24 ммоль), толуол-4-сульфоната пиридиния (700 мг, 2,8 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (6,5 г, 77 ммоль) в ДХМ (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (7,1 г, 87%). [M+H]+ = 332,3.

[0243] Стадия 3: 2-(гидроксиметил)-4-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота



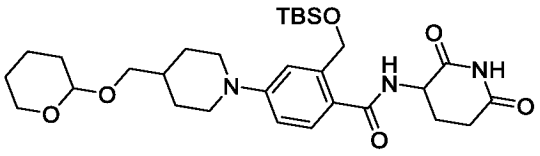
[0244] Раствор 5-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)изобензофуран-1(3H)-она (7,1 г, 21 ммоль) и NaOH (2,5 г, 62,5 ммоль) в MeOH (100 мл)/H_2O (100 мл)/ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и значение pH остатка доводили до 6 с помощью 1 н. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (6,6 г). [M+H]+ = 350,4.

[0245] Стадия 4: 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензойная кислота



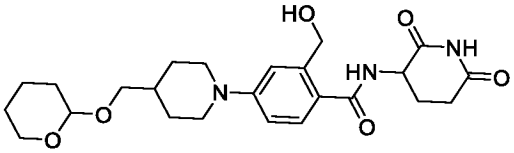
[0246] Смесь 2-(гидроксиметил)-4-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (6,6 г, 19 ммоль), TBSCl (5,0 г, 33 ммоль) и имидазола (5,0 г, 74 ммоль) в DCM (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (8,0 г, 89%). [M+H]+ = 464,5.

[0247] Стадия 5: 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензамид



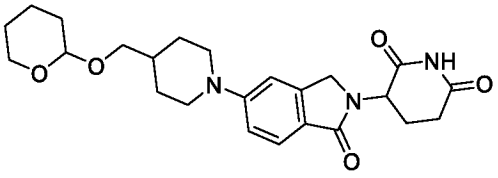
[0248] Раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (8,0 г, 17 ммоль), HATU (7,6 г, 20 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (3,7 г, 22 ммоль) и DIPEA (14 мл, 80 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (5,6 г, 57%). [M+H]+ = 574,4.

[0249] Стадия 6: N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-4-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензамид



[0250] Раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензамида (5,6 г, 9,8 ммоль) и TBAF (1 М в ТГФ, 2,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (2,5 г, 55%). [M+H]+ = 460,4.

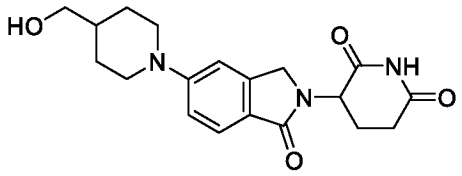
[0251] Стадия 7: 3-(1-оксо-5-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



[0252] Раствор N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-4-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензамида (2,5 г, 5,4 ммоль), TsCl (1,5 г, 7,9 ммоль) и Et3N (6 мл, 43 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при 40 °C в

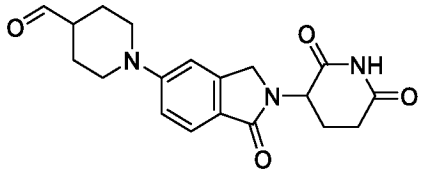
течение 16 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь ДХМ. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (1,9 г, 80%). [M+H]+ = 442,2.

[0253] Стадия 8: 3-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



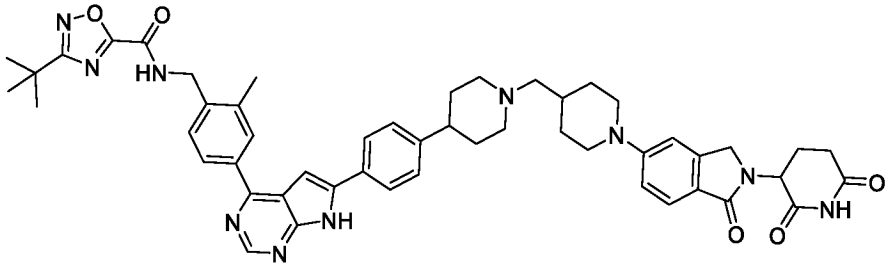
[0254] Раствор 3-(1-оксо-5-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,8 г, 4,1 ммоль) в HCl/диоксане (4 н., 5 мл)/ДХМ (100 мл)/MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (1,7 г). [M+H]+ = 358,3.

[0255] Стадия 9: 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегид



[0256] Смесь 3-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 0,51 ммоль) и IBX (200 мг, 0,71 ммоль) в DMSO (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (180 мг). [M+H]+ = 356,2.

[0257] Стадия 10: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

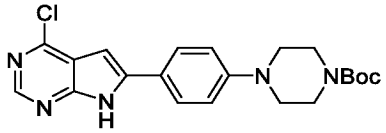


[0258] Смесь 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегида (180 мг, 0,51 ммоль), 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-

ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (50 мг, 0,091 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (100 мг, 0,47 ммоль) в дихлорэтане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (15 мг, 10%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,69 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,00 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 3H), 7,06 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,57 (s, 3H), 3,90 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 11,7 Гц, 3H), 2,72-2,57 (m, 4H), 2,05-1,94 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 5H), 1,38 (s, 9H); [M+H]+ =889,5.

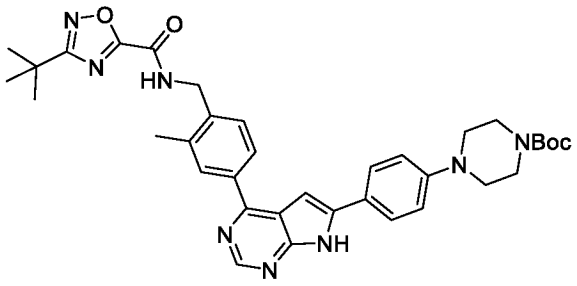
[0259] Пример 18: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0260] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



[0261] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaOH в MeOH (4%, 3 мл). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 1 часа. Растворитель выпаривали и добавляли H_2O (20 мл). Смесь фильтровали и промывали H_2O. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении и использовали непосредственно на следующей стадии.

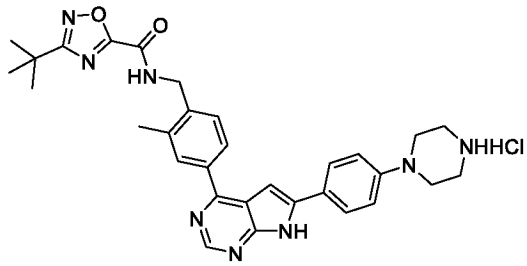
[0262] Стадия 2: трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



[0263] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) добавляли 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

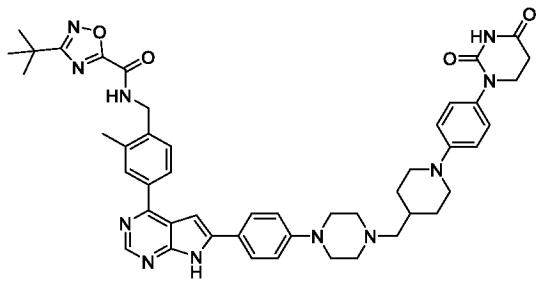
ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (120 мг, 0,3 ммоль), K_2CO_3 (124 мг, 0,9 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (22 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °C в атмосфере N2 в течение 5 часов. Растворитель выпаривали, добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ/iPrOH (20:1, 30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью предварительной ТСХ с ДХМ/MeOH (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением продукта (110 мг, неочищенный).

[0264] Стадия 3: 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида гидрохлорид



[0265] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 н., 20 мл). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 4 часов, концентрировали до 5 мл, фильтровали. Осадок на фильтре промывали с получением неочищенного продукта, который непосредственно использовали для следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,53 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,59 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,22 (s, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); [M+H]+ = 551,3.

[0266] Пример 4: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

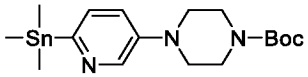


[0267] К раствору гидрохлорида 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (140 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ/EtOH (10:1, 33 мл) добавляли 1-(4-(4-

оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (71 мг, 0,24 ммоль), HOAc (1 капля) и NaOAc (40 мг, 0,48 ммоль). После перемешивания при 20-30 °C в течение 60 минут добавляли $NaBH(OAc)_3$ (102 мг, 0,48 ммоль). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 5 часов. Растворитель выпаривали, добавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ДХМ/iPrOH (20:1, 30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, концентрировали и очищали с помощью предварительной ТСХ с ДХМ/MeOH (10:1) с получением продукта (100 мг, 49,8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,91 (br, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,77-3,60 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,23 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,89-1,64 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 3H); [M+H]+ =836,5.

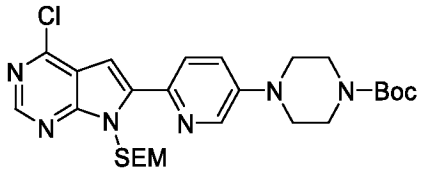
[0268] Пример 19: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0269] Стадия 1: трет-бутил-4-(6-(триметилстаннил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0270] Смесь трет-бутил-4-(6-бромпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,71 г, 5 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистаннана (1,8 г, 5,5 ммоль), $Pd(PPh3)_4$ (0,289 г, 0,25 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали в герметичной пробирке при 100 °C в течение 6 часов. ЖХМС показала, что исходный материал был полностью преобразован в целевой продукт. Полученную смесь использовали непосредственно на следующей стадии. [M+H]+ = 428,1.

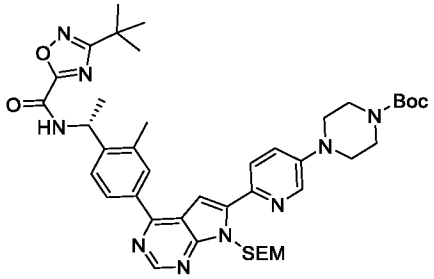
[0271] Стадия 2: трет-бутил-4-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0272] К смеси трет-бутил-4-(6-(триметилстаннил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата в диоксане с предыдущей стадии добавляли раствор 4-хлор-6-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (2,05 г, 5 ммоль) и $Pd(PPh3)_2Cl_2$ (0,178 г, 0,25 ммоль) в диоксане 30 мл. Полученную смесь перемешивали в

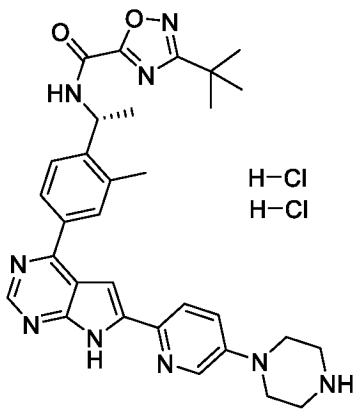
герметичной пробирке при 100 ° С в течение 24 часов. После охлаждения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc в ДХМ от 0% до 60% градиентного элюирования) с получением продукта (0,31 г, 11,4%). [M+H]+ = 545,3.

[0273] Стадия 3: трет-бутил-(R)-4-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



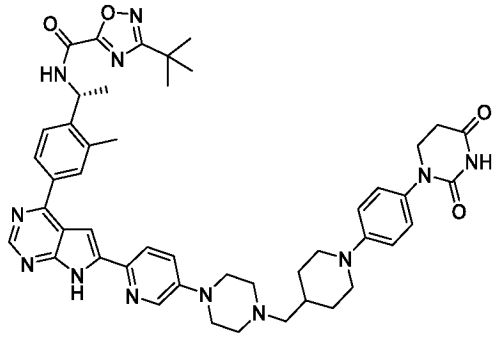
[0274] Смесь трет-бутил-4-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,31 г, 0,569 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,235 г, 0,569 ммоль), Na_2CO_3 (90 мг, 0,853 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20,8 мг, 0,028 ммоль) в диоксане (50 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали в герметичной пробирке при 100 °С в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в ДХМ от 0% до 60% градиентное элюирование) с получением продукта (0,28 г, 61,9%). [M+H]+ = 796,0.

[0275] Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид, гидрохлоридная соль



[0276] К раствору трет-бутил-(R)-4-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,28 г, 0,352 ммоль) в ДХМ (50 мл) в круглодонной колбе добавляли HCl в диоксане (4 н., 20 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 48 часов при 20 °C. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из MeOH/ацетонитрила с получением продукта (0,15 г, 67%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,65 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 16,1, 8,6 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 566,3.

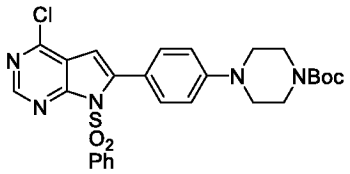
[0277] Стадия 5: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0278] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида, гидрохлоридной соли (0,06 г, 0,094 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,033 г, 0,1 ммоль) и NaOAc (16,4 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ/EtOH (50/10 мл) перемешивали в круглодонной колбе в течение 1 часа при 20 °C. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (12,6 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 8 ч при 20 °C. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в ДХМ от 0% до 10% градиентное элюирование) с получением продукта (0,028 г, 35,0%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,96 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10-8,12 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,40-5,34 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,32-3,28 (m, 4H), 2,73-2,66 (m, 4H), 2,54-2,52 (m, 7H), 2,24 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,27-1,20 (m, 2H); [M+H]+ = 851,5.

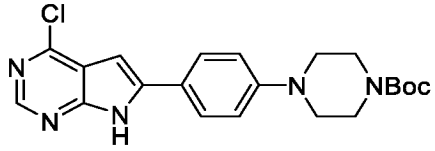
[0279] Пример 20: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0280] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



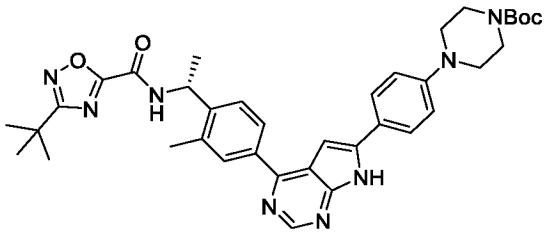
[0281] К раствору 4-хлор-6-иод-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (2,5 г, 14,4 ммоль) в диоксане (35 мл) и H_2O (7 мл) добавляли трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,2 ммоль), K_2CO_3 (1,6 г, 12 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,3 г, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов и концентрировали досуха. В остаток добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с PE/EtOAc (от 100:1 до 7:3) с получением продукта (1,9 г, 86,4%).

[0282] Стадия 2: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



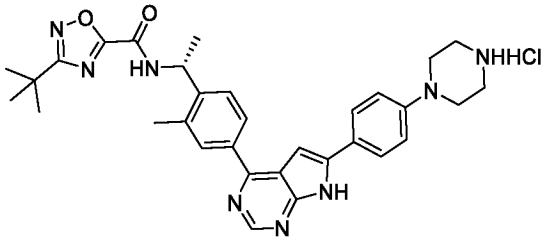
[0283] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (4,0 г, 7,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaOH в MeOH (4%, 5 мл). После перемешивания при 20-30 °C в течение 1 часа растворитель выпаривали и добавляли H_2O (20 мл). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали H_2O. Продукт (3 г, неочищенный) выделяли после сушки при пониженном давлении и использовали непосредственно на следующей стадии.

[0284] Стадия 3: трет-бутил(R)-4-(4-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



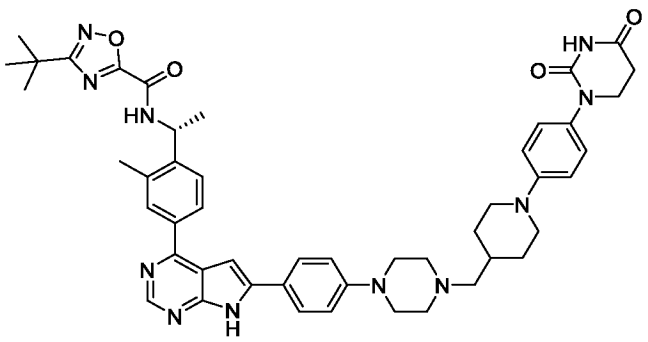
[0285] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (413 мг, 1 ммоль) в диоксане/H_2O (5:1, 45 мл) добавляли (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (413 мг, 1,0 ммоль), K_2CO_3 (414 мг, 3,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (82 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере N2 в течение 6 часов. После выпаривания растворителя добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (30 мл × 2). Органическую фазу объединяли, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ с ДХМ/MeOH (от 100:1 до 20:1) с получением продукта (600 мг, 90,2%).

[0286] Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида гидрохлорид



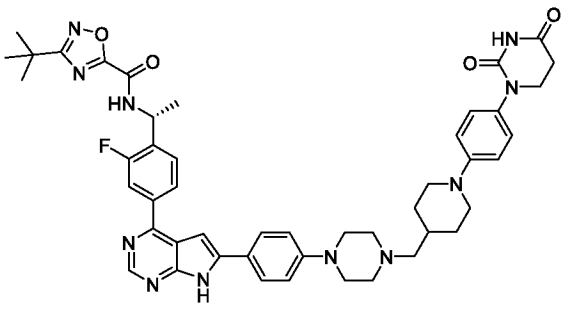
[0287] К раствору трет-бутил-(R)-4-(4-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 1,6 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 н., 30 мл). Смесь концентрировали до 10 мл после перемешивания при 20-30 °C в течение 3 часов. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали диоксаном (10 мл). Продукт (1 г, 100%) выделяли после сушки при пониженном давлении. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,43 (s, 1H), 10,06 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 9,34 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,19-7,92 (m, 4H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,38 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,55 (s, 4H), 3,22 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H); [M+H]+ = 565,3.

[0288] Стадия 5: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0289] К раствору (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида гидрохлорида (0,8 г, 1,33 ммоль) в ДХМ/EtOH (5:1, 60 мл) добавляли 1-(4-(4-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (0,4 г, 1,33 ммоль) и NaOAc (0,33 г, 4,0 ммоль). $NaBH(OAc)_3$ (0,85 г, 4,0 ммоль) добавляли после перемешивания при 20-30 °C в течение 60 минут. Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле с ДХМ/MeOH (от 100: 1 до 20: 1) с получением продукта (400 мг, 35,4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,38 (br, 1H), 3,69 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,69-2,67 (m, 5H), 2,60-2,50 (m, 5H), 2,24 (br, 2H), 1,89-1,67 (m, 3H), 1,55 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (br, 3H); [M+H]+ = 850,4.

[0290] Пример 21: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

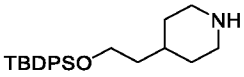


[0291] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 19. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,03 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,58-5,38 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,72-2,65 (m, 5H), 2,60-2,50

(m, 2H), 2,22 (br, 2H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (br, 3H); [M+H]+ = 854,4.

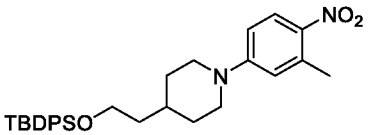
[0292] Пример 22: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0293] Стадия 1: 4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин



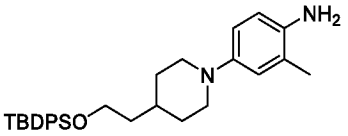
[0294] В 1000 мл круглодонную колбу помещали 4-пиперидинэтанол (20,00 г, 154,795 ммоль), ДМФА (300,00 мл), трет-бутил(хлор)дифенилсилан (85,10 г, 309,612 ммоль), имидазол (26,35 г, 386,988 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли H_2O. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:7) с получением продукта (22 г, 38,66%).

[0295] Стадия 2: 4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-1-(3-метил-4-нитрофенил)пиперидин



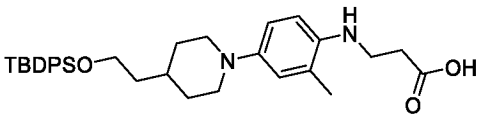
[0296] В 100 мл круглодонную колбу помещали 4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин (5,00 г, 13,601 ммоль), DMSO (50,00 мл), 4-фтор-2-метил-1-нитробензол (2,11 г, 13,601 ммоль), ДИЭА (6,80 мл, 39,040 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 60 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли H_2O. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1:8) с получением продукта (5,2 г, 76,05%).

Стадия 3: 4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метиланилин



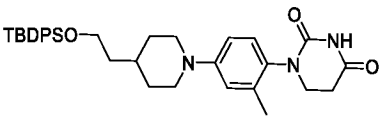
[0297] В 100 мл круглодонную колбу помещали 4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-1-(3-метил-4-нитрофенил)пиперидин (5,20 г, 10,344 ммоль), метанол (50,00 мл), уксусную кислоту (0,20 мл), Pd/C (1,00 г, 9,397 ммоль). К вышеуказанной смеси добавляли H_2 (g). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Твердые частицы отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением продукта (5 г, неочищенный).

Стадия 4: 3-((4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)амино)пропановая кислота



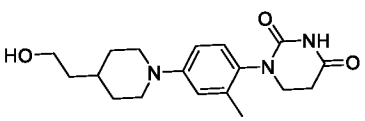
[0298] В 100 мл круглодонную колбу, продутую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метиланилин (2,50 г, 5,288 ммоль), толуол (20,00 мл), акриловую кислоту (0,65 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением продукта (2,85 г, 74,19%).

Стадия 5: 1-(4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[0299] В 100 мл круглодонную колбу помещали 3-((4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)амино)пропановую кислоту (2,85 г, 5,231 ммоль), толуол (25,00 мл), AcOH (12,00 мл) и мочевину (1,00 г, 16,651 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 105 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с этилацетатом/петролейным эфиром (3:1) с получением продукта (1,65 г, 55,35%).

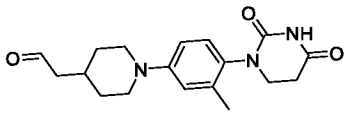
Стадия 6: 1-(4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



[0300] В 50 мл круглодонную колбу помещали 1-(4-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,37 г, 2,404 ммоль), ДМФА (10,00 мл), CsF (1,82 г, 11,981 ммоль).

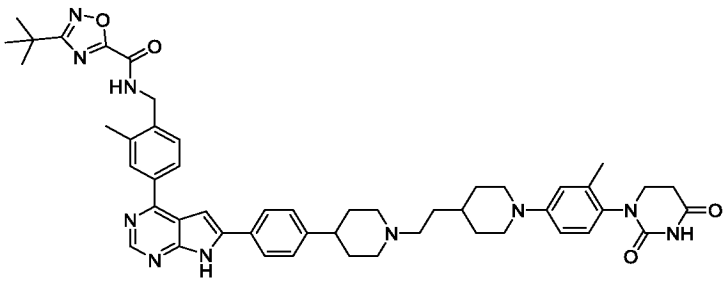
Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 64 °C. Полученный раствор разбавляли H_2O. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ дихлорметаном/метанолом (10:1) с получением продукта (379,2 мг, 47,59%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO) δH 10,22 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 4,35 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 3,73-3,58 (m, 3H), 3,52-3,38 (m, 3H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 12,3, 9,8 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,72 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,38 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 1,31-1,13 (m, 3H); [M+H]+ = 332,19.

[0301] Стадия 7: 2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид



[0302] К раствору 1-(4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (200 мг, 0,6 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли IBX (338 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали в круглодонной колбе в течение ночи. После определения с помощью ЖХМС, что реакция завершена, смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (100 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 330,1.

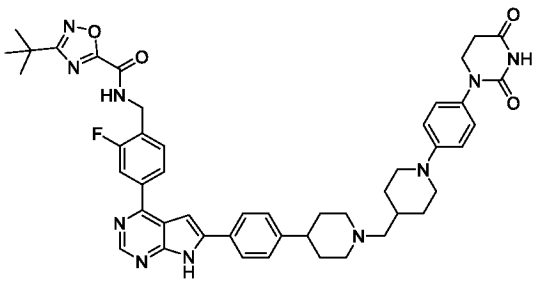
[0303] Стадия 8: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0304] К раствору 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (100 мг, 0,182 ммоль) в ДХМ (20 мл) и MeOH (5 мл) добавляли 2-(1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид (60 мг, 0,182 ммоль) и AcOH (3 капли). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при

комнатной температуре. К смеси добавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл × 2). Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта (32 мг, 20,4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,68 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,93-9,91 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,07 (s, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38-7,37 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81-6,76 (m, 2H), 4,56 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 5H), 2,40-2,39 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 6H), 1,47-1,45 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,26-1,24 (m, 2H); [M+H]+ = 863,5.

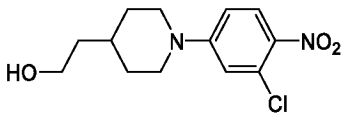
[0305] Пример 23: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0306] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 22. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,79 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,87-8,16 (m, 1H), 8,25-8,03 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 4H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 6H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 3H), 1,86-1,82 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,28-1,26 (m, 3H); [M+H]+ = 839,5.

[0307] Пример 24: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(3-хлор-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

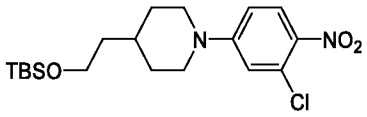
[0308] Стадия 1: 2-(1-(3-хлор-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол



[0309] К раствору 2-хлор-4-фтор-1-нитробензола (141,0 г, 0,8 моль) и K_2CO_3 (278 г, 2,01 моль) в ДМФА (300 мл) добавляли 2-(пиперидин-4-ил)этан-1-ол (147 г, 0,89 моль). Затем полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) показала, что исходный материал был полностью израсходован.

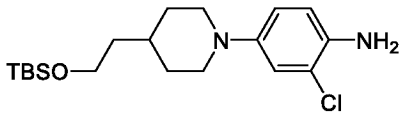
Смесь выливали в H_2O (300 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта (255 г, неочищенный).

[0310] Стадия 2: 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(3-хлор-4-нитрофенил)пиперидин



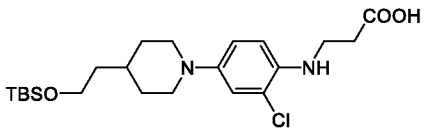
[0311] К раствору 2-(1-(3-хлор-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)этан-1-ола (255,0 г, 0,90 моль) и имидазола (91,5 г, 1,343 моль) в ТГФ (1280 мл) добавляли TBSCl (202 г, 1,343 моль). Затем полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Смесь выливали в H_2O (765 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (765 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта (320 г, 89,5%).

[0312] Стадия 3: 4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-хлоранилин



[0313] К раствору 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(3-хлор-4-нитрофенил)пиперидина (320,0 г, 0,8 моль) и Fe (224 г, 4,01 моль) в MeOH (1920 мл) добавляли HOAc (289 г, 4,81 моль) при 25 °C. Затем полученную смесь перемешивали при 65 °C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 50:1 до 10:1) с получением продукта (138,0 г, 46,6%).

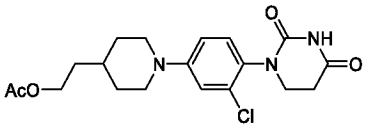
[0314] Стадия 4: 3-((4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-хлорфенил)амино)пропановая кислота



[0315] К раствору 4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-хлоранилина (80,0 г, 0,217 моль) в толуоле (400 мл) добавляли акриловую кислоту (80 мл), смесь перемешивали при 110 °C в атмосфере N2 в течение 5 часов. ТСХ

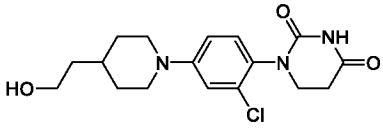
(дихлорметан:метанол = 10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (120,0 г, неочищенный).

[0316] Стадия 5: 2-(1-(3-хлор-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этилацетат



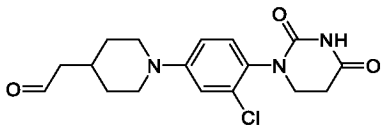
[0317] К раствору 3-((4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-2-хлорфенил)амино)пропановой кислоты (120,0 г, 0,272 моль) в HOAc (600 мл) добавляли мочевину (32,7 г, 0,544 моль) при 25 °C. Затем полученную смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 часов. ТСХ (дихлорметан:метанол = 10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1) с получением продукта (30 г, 28,0%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 7,23 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 2,80 Гц, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 4H), 2,83-2,81 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,82 (d, J = 0,80 Гц, 2H), 1,62-1,60 (m, 3H), 1,35-1,33 (m, 2H); [M+H]+ =394,1.

[0318] Стадия 6: 1-(2-хлор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



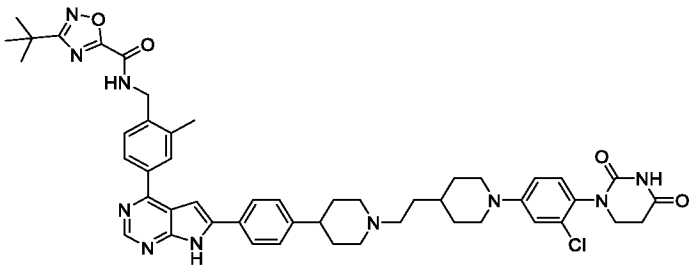
[0319] К раствору 2-(1-(3-хлор-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этилацетата (40,0 г, 0,102 моль) в MeOH (120 мл)/ТГФ (120 мл) добавляли K_2CO_3 (42,1 г, 0,305 моль) при 25 °C. Затем полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. ТСХ (дихлорметан:метанол = 10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1) с получением продукта (30,0 г, 83,9%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 10,4 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,40 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 4,40 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,73 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,53-3,51 (m, 4H), 2,70-2,68 (m, 4H), 1,72 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,40-1,38 (m, 3H), 1,20-1,18 (m, 2H); [M+H]+ =352,1.

[0320] Стадия 7: 2-(1-(3-хлор-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид



[0321] 1-(2-хлор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил) дигидропиримидин-2,4 (1H,3H)-диона (1,5 г, 4,26 ммоль) растворяли в DMSO (15 мл) и добавляли IBX (1,79 г, 6,39 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение ночи до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Для гашения реакции добавляли EtOAc (30 мл) и воду (30 мл). Смесь фильтровали с получением продукта (1 г, 70%), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. [M+H]+ =350,2.

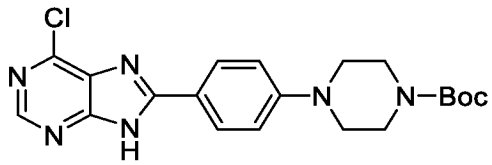
[0322] Стадия 8: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(1-(3-хлор-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0323] К раствору соединения 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,15 г, 0,273 ммоль) и 2-(1-(3-хлор-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (0,153 г, 0,436 ммоль) в DCE/MeOH (18 мл, 5/1) добавляли каплю HOAc. Смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,116 г, 0,546 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта (167,55 мг, 69,47%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,72 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 5H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,25 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,79 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,68-3,48 (m, 4H), 3,21-2,81 (m, 5H), 2,79-2,62 (m, 5H), 2,14-1,43 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 2H); [M+H]+ = 883,5.

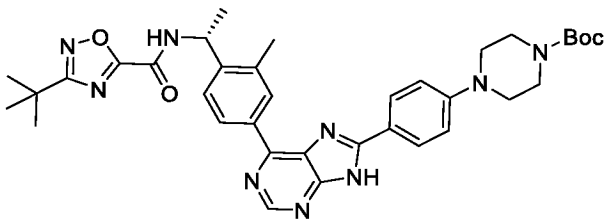
[0324] Пример 25: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0325] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(6-хлор-9H-пурин-8-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



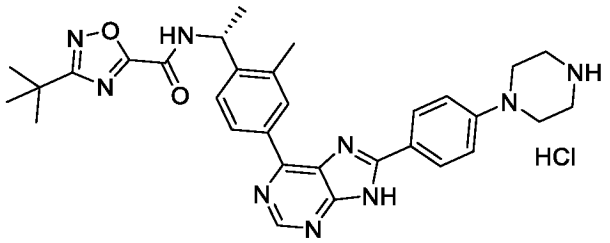
[0326] Смесь 6-хлорпиримидин-4,5-диамина (1 г, 6,9 ммоль), трет-бутил-4-(4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 6,9 ммоль) и $COCl_2$ (0,089 г, 0,69 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 85 °C в течение ночи в атмосфере O_2. После охлаждения реакционную смесь выливали в 100 мл ледяной воды. Осадок собирали фильтрованием и промывали водой. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением продукта (2,64 г, 91,9%). [M+H]+ = 415,0.

[0327] Стадия 2: трет-бутил-(R)-4-(4-(6-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-9H-пурин-8-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



[0328] Смесь трет-бутил-4-(4-(6-хлор-9H-пурин-8-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,415 г, 1 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,413 г, 1 ммоль), Na_2CO_3 (0,212 г, 2 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (36,5 мг, 0,05 ммоль) в диоксане (50 мл) и H_2O (8 мл) перемешивали в герметичной пробирке при 100 °C в течение 48 часов. После охлаждения растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc в ДХМ, от 0% до 100%) с получением продукта (0,48 г, 72,2%). [M+H]+ = 666,0.

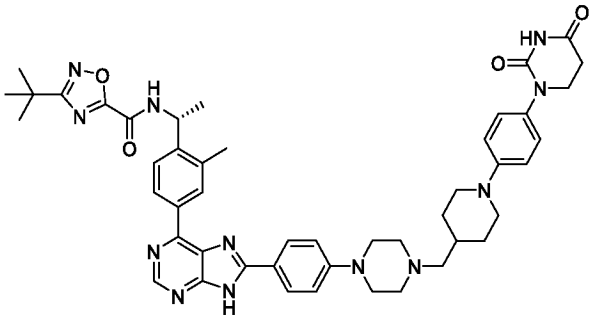
[0329] Стадия 3: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(8-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-9H-пурин-6-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида гидрохлорид



[0330] К раствору трет-бутил (R)-4-(4-(6-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-9H-пурин-8-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,3 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 20 мл) при 0 °C. Смесь

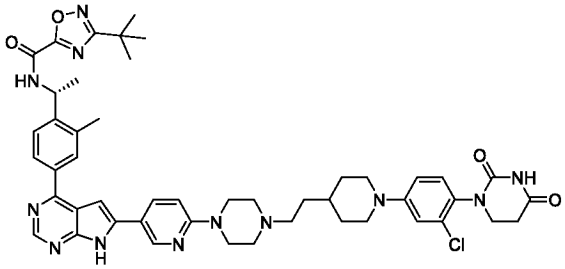
перемешивали в течение 4 часов при 20 °C. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением продукта (0,14 г, 77,8%).

[0331] Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0332] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(8-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-9H-пурин-6-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида гидрохлорида (0,14 г, 0,232 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,07 г, 0,232 ммоль) и NaOAc (38 мг, 0,465 ммоль) в ДХМ/EtOH (100 мл/50 мл) перемешивали в круглодонной колбе в течение 1 часа при 20 °C. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (29 мг, 0,465 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 20 °C. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH в ДХМ от 0% до 10% градиентное элюирование) с получением продукта (92,6 г, 46,7%).^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,76 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,83 (d, J = 18,7 Гц, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,15 (s, 4H), 6,95 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,36 (s, 4H), 2,70 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,47 (m, 4H), 2,26 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,39 (d, J = 5,3 Гц, 9H), 1,26 (s, 2H); [M+H]+ = 851,5.

[0333] Пример 26: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-(2-(1-(3-хлор-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

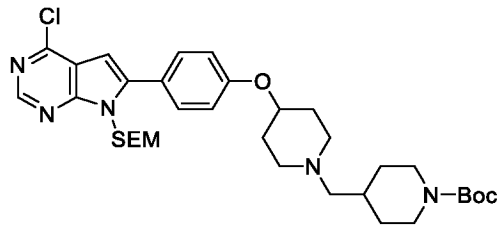


[0334] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H),

7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 3,75 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,34 (s, 2H), 2,72 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,39 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,47 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,25 (s, 2H); [M+H]+ = 899,5.

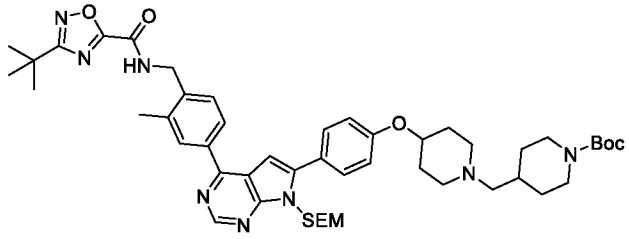
[0335] Пример 27: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((1-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибезоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0336] Стадия 1: трет-бутил-4-((4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



[0337] Смесь 4-хлор-6-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (409 мг, 1,0 ммоль), трет-бутил-4-((4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 1,1 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (73 мг, 0,1 ммоль) и K_2CO_3 (276 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 80 °C в течение ночи. Смесь использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 656,6.

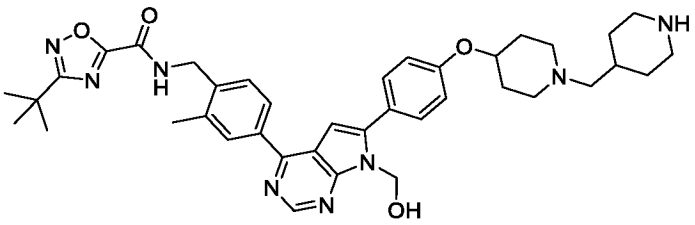
[0338] Стадия 2: трет-бутил-4-((4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенкоси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



[0339] Раствор смеси с последней стадии добавляли 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (399 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (73 мг, 0,1 ммоль) и $Cs2CO_3$ (650 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в круглодонной колбе при 110 °C в течение ночи. Затем смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 20:80

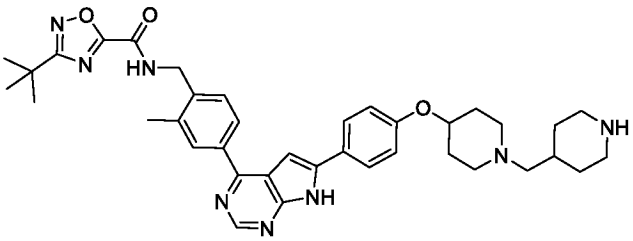
градиентное элюирование) с получением продукта (493 мг, 55%, две стадии). [M+H]+ = 893,5.

[0340] Стадия 3: 3-(трет-бутил)-N-(4-(7-(гидроксиметил)-6-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0341] Смесь трет-бутил-4-((4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (493 мг, 0,55 ммоль) и трифторуксусной кислоты (3 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (516 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 693,6.

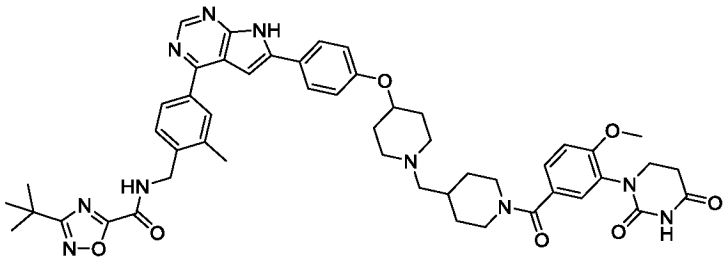
[0342] Стадия 4: 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0343] Смесь 3-(трет-бутил)-N-(4-(7-(гидроксиметил)-6-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (516 мг, 0,55 ммоль) и гидроксида аммония (2 мл) в метаноле (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в воде:ацетонитрил = 90:10 ~ 60:40 градиентное элюирование) с получением продукта (303 мг, 80%). [M+H]+ = 663,6.

[0344] Стадия 5: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((1-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибезоил)пиперидин-4-

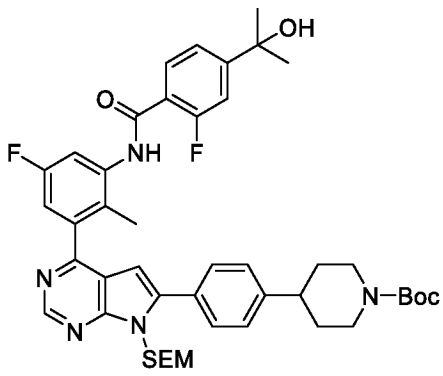
ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0345] Смесь 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (37 мг, 0,15 ммоль) и HATU (57 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (56 мг, 0,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в вода:ацетонитрил = 60:40 ~ 20:80 градиентное элюирование) с получением продукта (57мг, 45%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,99 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,65-4,52 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,09-2,84 (m, 4H), 2,78-2,63 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,19-1,06 (m, 2H); [M+H]+ = 909,8.

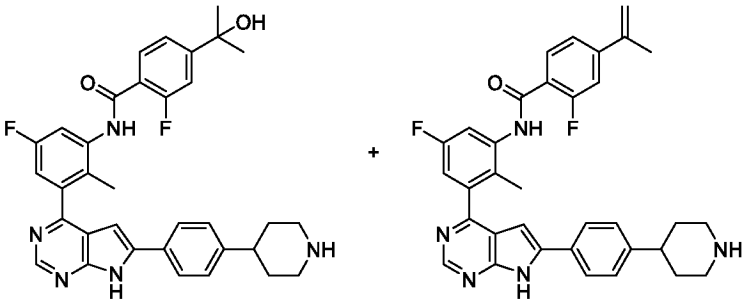
[0346] Пример 28: N-(3-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид

[0347] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4-(5-фтор-3-(2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамидо)-2-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



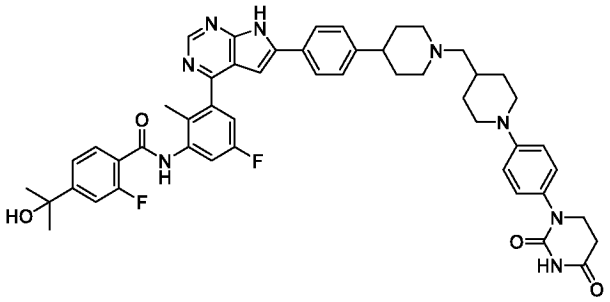
[0348] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (560 мг, 1,0 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид (480 мг, 1,1 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (73 мг, 0,1 ммоль) и $Cs2CO_3$ (850 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в круглодонной колбе при 110 °C в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 0:100 градиентное элюирование) для получения продукта (570 мг, 70%). [M+H]+ = 812,5.

[0349] Стадия 2: 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид и 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)бензамид



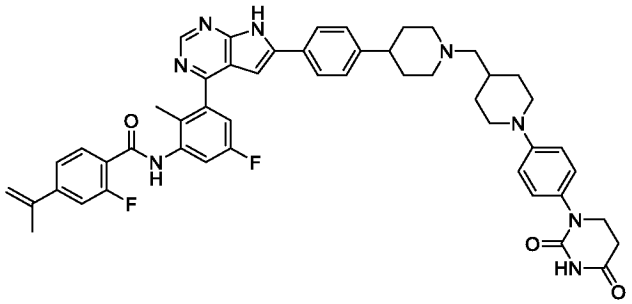
[0350] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-(5-фтор-3-(2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамидо)-2-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (570 мг, 0,70 ммоль) и трифторуксусной кислоты (3 мл) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Смесь неочищенного продукта и гидроксида аммония (2 мл) в метаноле (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в воде:ацетонитрил = 85:15 ~ 40:60 градиентное элюирование) с получением 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамида (160 мг, 39%). [M+H]+ = 582,4 и 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)бензамид (100 мг, 25%). [M+H]+ = 564,4.

[0351] Стадия 3: N-(3-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид



[0352] Смесь 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамида (86 мг, 0,14 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (60 мг, 0,20 ммоль) в дихлорэтане (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (212 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в вода:ацетонитрил = 80:20 ~ 40:60 градиентное элюирование) с получением продукта (61 мг, 50%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,74 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,90-8,75 (m, 1H), 8,24-8,04 (m, 1H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,78-7,59 (m, 2H), 7,47-7,30 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,85-6,75 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,75-3,58 (m, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,77-2,61 (m, 5H), 2,26-2,09 (m, 5H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,86-1,58 (m, 7H), 1,54-1,30 (m, 6H), 1,28-1,13 (m, 2H); [M+H]+ = 867,8.

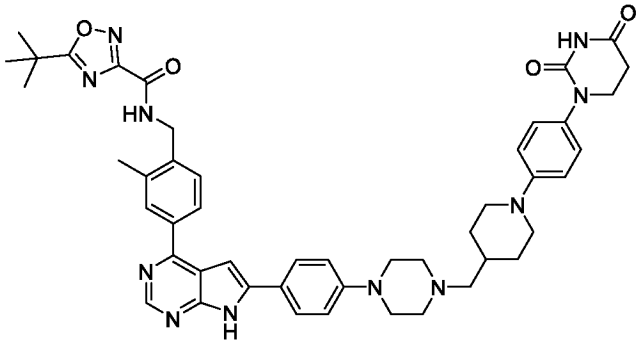
[0353] Пример 29: N-(3-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-2-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)бензамид



[0354] Смесь 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)-4-(проп-1-ен-2-ил)бензамида (10 мг, 0,17 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (60

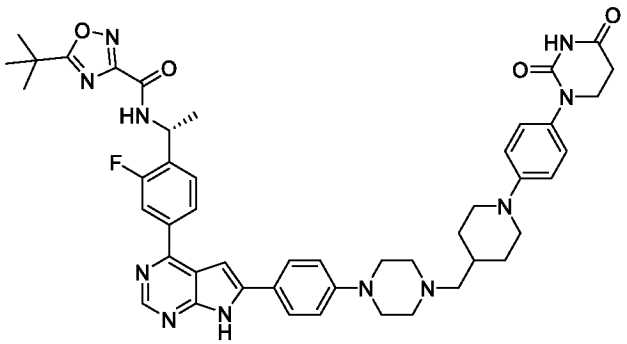
мг, 0,20 ммоль) в дихлорэтане (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (212 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в вода:ацетонитрил = 75:25 ~ 30:70 градиентное элюирование) с получением продукта (50мг, 34%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,76 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,76-3,61 (m, 4H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 8H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,85-1,63 (m, 7H), 1,30-1,16 (m, 2H); [M+H]+ = 849,5.

[0355] Пример 30: 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



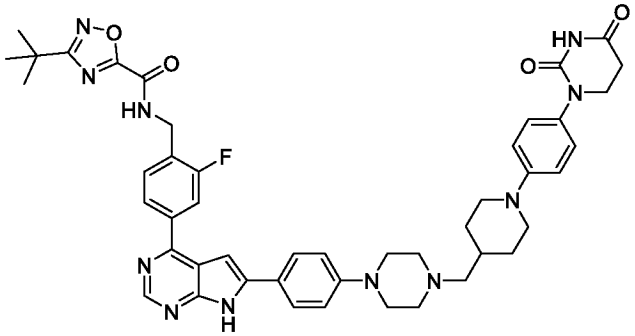
[0356] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,54 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,93 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,66 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 3,28 (s, 4H), 2,71-2,65 (m, 5H), 2,55-2,45 (m, 5H), 2,26 (br, 2H), 1,84-1,70 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (br, 3H); [M+H]+ = 836,5.

[0357] Пример 31: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



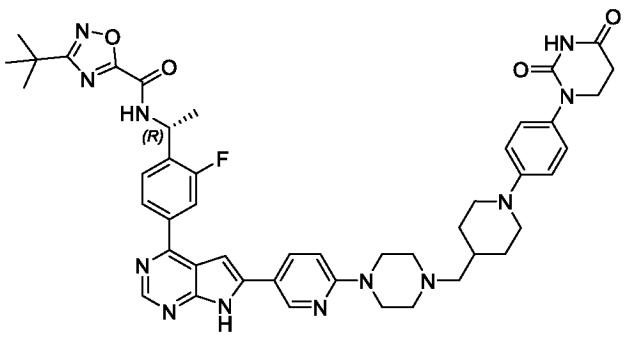
[0358] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,70 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,47 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,69 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,30 (s, 4H), 2,70-2,55 (m, 7H), 2,29 (br, 2H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (br, 3H); [M+H]+ = 854,9.

[0359] Пример 32: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



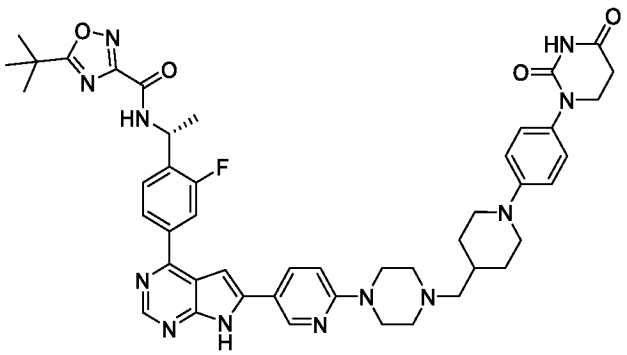
[0360] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,01-9,98 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,64-4,63 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,28 (s, 4H), 2,71-2,65 (m, 4H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,26-1,24 (m, 3H); [M+H]+ = 840,8.

[0361] Пример 33: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



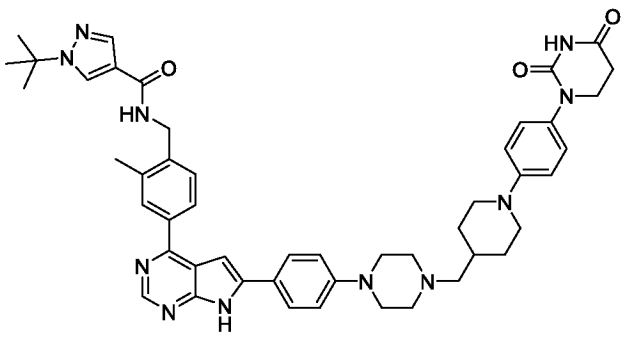
[0362] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,66 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,79-8,77 (m, 2H), 8,19-8,11 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11-7,10 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 3H), 5,45-5,43 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 8H), 2,68-2,65 (m, 7H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 3H), 1,59-1,56 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,23-1,21(m, 3H); [M+H]+ = 855,5.

[0363] Пример 34: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0364] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,65 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,59 (d, J = 8,0Гц, 1H), 8,79-8,76 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,95-6,89 (m, 3H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 8H), 2,67-2,65 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 3H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,54 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,22-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 855,5.

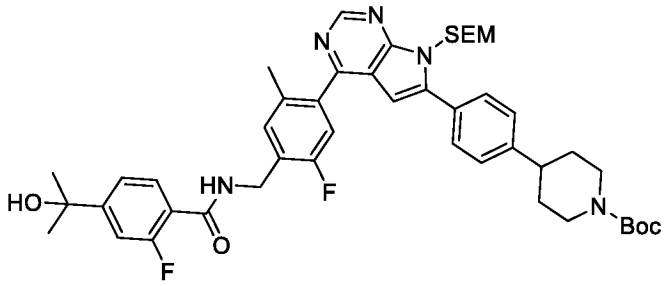
[0365] Пример 35: 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



[0366] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,49 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (br, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,48 (br, 2H), 3,66 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 3,23 (s, 4H), 2,70-2,60 (m, 5H), 2,60-2,40 (m, 5H), 2,22 (br, 2H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,21 (br, 3H); [M+H]+ = 834,5.

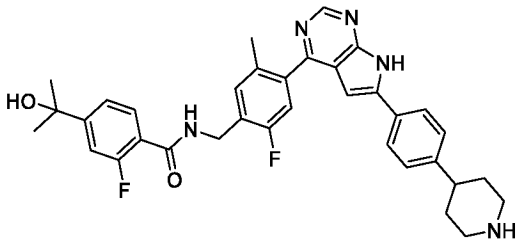
[0367] Пример 36: N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид

[0368] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4-(5-фтор-4-((2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамидо)метил)-2-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



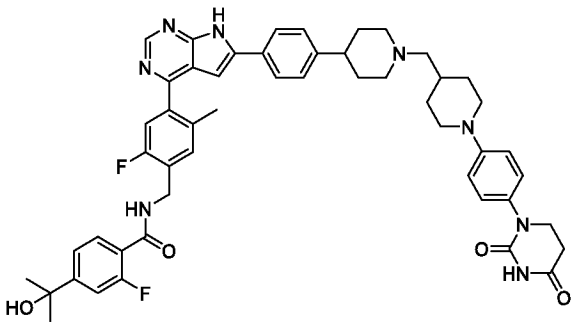
[0369] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (542 мг, 1,0 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли 2-фтор-N-(5-фтор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид (445 мг, 1,1 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (73 мг, 0,1 ммоль) и $Cs2CO_3$ (650 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в круглодонной колбе при 110 °C в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 0:100 градиентное элюирование) для получения продукта (341 мг, 38%). [M+H]+ = 826,4.

[0370] Стадия 2: 2-фтор-N-(2-фтор-5-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид



[0371] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-(5-фтор-4-((2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамидо)метил)-2-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (340 мг, 0,38 ммоль) и трифторуксусной кислоты (3 мл) в дихлорметане (12 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Смесь неочищенного продукта и гидроксида аммония (2 мл) в метаноле (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в вода:ацетонитрил = 85:15 ~ 40:60 градиентное элюирование) с получением продукта (160 мг, 42%). [M+H]+ = 596,6.

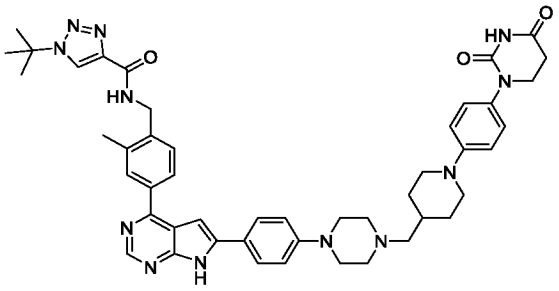
[0372] Стадия 3: N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-2-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамид



[0373] Смесь 2-фтор-N-(2-фтор-5-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензамида (90 мг, 0,15 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (60 мг, 0,20 ммоль) в дихлорэтане (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (212 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 80:20 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (49 мг, 37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H),

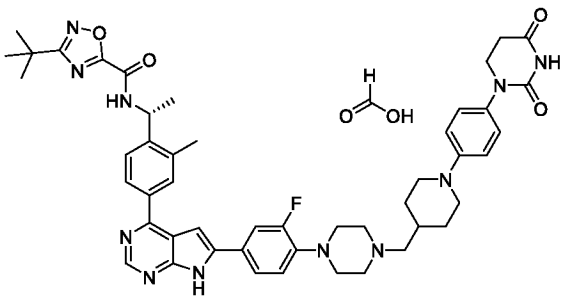
8,95-8,79 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,72-7,59 (m, 1H), 7,46-7,28 (m, 6H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01-6,81 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,77-3,63 (m, 4H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,87-1,67 (m, 5H), 1,44 (s, 6H), 1,32-1,15 (m, 4H); [M+H]+ = 881,8.

[0374] Пример 37: 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



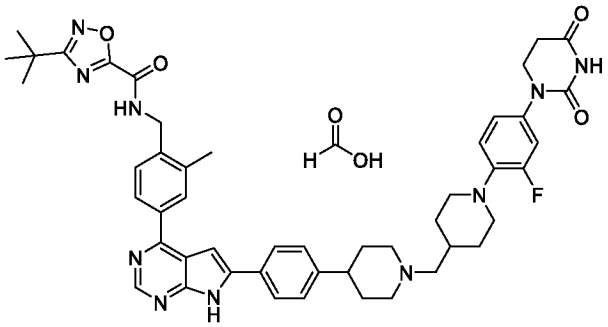
[0375] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,49 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,03 (s, 2H), 7,88 (br, 2H), 7,40 (br, 1H), 7,26-6,82 (m, 7H), 4,52 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,70-2,50 (m, 10H), 2,30 (br, 2H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,63 (s, 9H), 1,20 (br, 3H). [M+H]+ = 835,5.

[0376] Пример 38: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида формиат



[0377] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,64 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 3H), 6,94 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,67 (s, 4H), 2,54 (s, 7H), 2,24 (s, 2H), 1,82 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,23 (d, J = 9,8 Гц, 2H); [M+H]+ = 868,8.

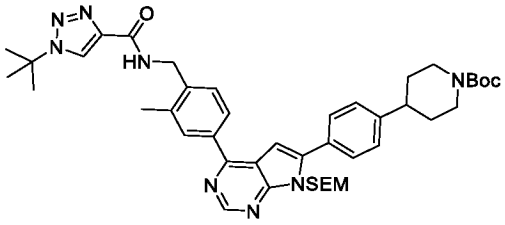
[0378] Пример 39: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида формиат



[0379] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,68 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,97 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (s, 3H), 7,17 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,75 (dd, J = 34,4, 12,2 Гц, 7H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (s, 3H); [M+H]+ = 853,8.

[0380] Пример 40: 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

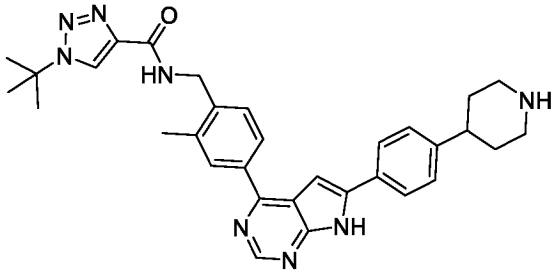
[0381] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



[0382] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (166 мг, 0,4 ммоль) в диоксане/H_2O (5:1, 50 мл) добавляли 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (150 мг, 0,4 ммоль), K_2CO_3 (166 мг, 1,2 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (33 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °C в атмосфере N2 в течение 5 часов. Растворитель выпаривали и добавляли H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ/iPrOH (20:1, 30 мл × 3) и органическую фазу объединяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором,

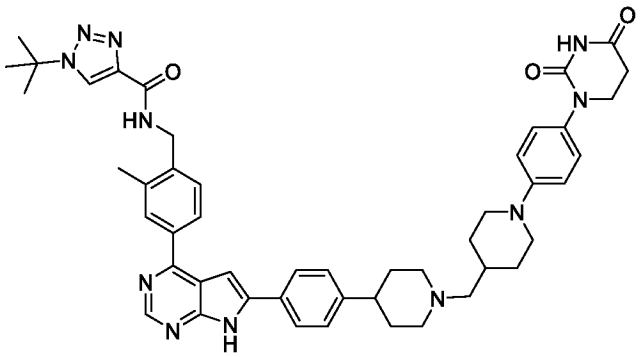
концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ с помощью ДХМ/MeOH с получением продукта (160 мг, неочищенный).

[0383] Стадия 2: 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



[0384] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (30 мл) и добавляли K_2CO_3 (230 мг). Реакционную смесь концентрировали после перемешивания при 20-30 °C в течение 2 часов. Добавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали смесь ДХМ/iPrOH (10:1, 30 мл). Органическую фазу отделяли, концентрировали и использовали непосредственно для следующей стадии.

[0385] Стадия 3: 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

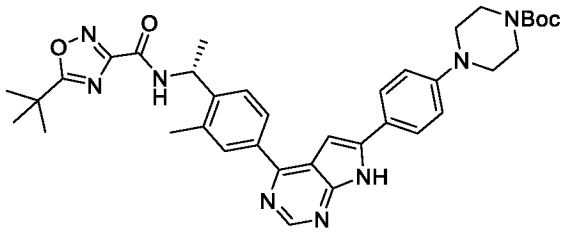


[0386] К раствору 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (200 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ/EtOH (5:1, 30 мл) добавляли 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (109 мг, 0,36 ммоль), HOAc (1 капля) и NaOAc (88 мг, 1,1 ммоль). $NaBH(OAc)_3$ (233 г, 1,1 ммоль) добавляли после перемешивания при 20-30 °C в течение 60 минут. Смесь выпаривали после перемешивания при 20-30 °C в течение

еще 5 часов. К остатку добавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали смесь ДХМ/iPrOH (20:1, 30 мл × 3). Органическую фазу объединяли и очищали с помощью препаративной ТСХ с ДХМ/MeOH (10:1) с получением продукта (32 мг, 10,7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,66 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,98 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,76-3,66 (m, 4H), 2,98 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,75-2,52 (m, 7H), 2,22 (br, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,88-1,58 (m, 16H), 1,25-1,15 (m, 2H); [M+H]+ =834,6.

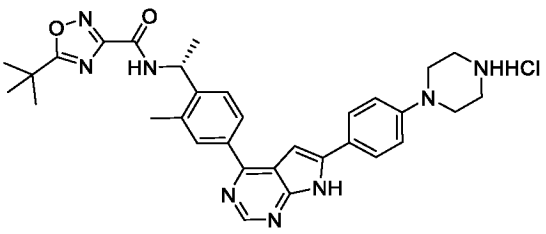
[0387] Пример 41: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

[0388] Стадия 1: трет-бутил(R)-4-(4-(4-(4-(1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



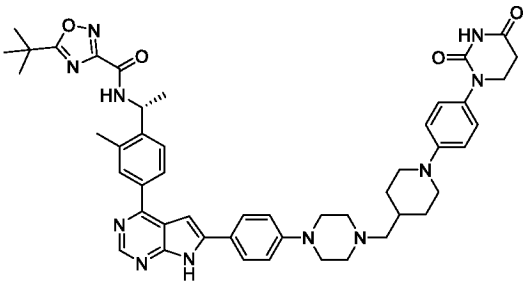
[0389] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (271 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (25 мл) и H_2O (5 мл) добавляли (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (207 мг, 0,5 ммоль), K_2CO_3 (207 мг, 1,5 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (41 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °C в атмосфере N2 в течение 18 часов. После выпаривания растворителя добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ/iPrOH (10:1, 20 мл × 2). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ с помощью ДХМ/MeOH с получением продукта (160 мг, неочищенный).

[0390] Стадия 2: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида гидрохлорид



[0391] К раствору трет-бутил-(R)-4-(4-(4-(4-(1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 0,24 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 н., 30 мл). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 3 часов, концентрировали до 5 мл и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с получением неочищенного продукта, который непосредственно использовали для следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,41 (s, 1H), 9,64 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 9,32 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,14-7,97 (m, 4H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,40 (br, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,23 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,61-1,39 (m, 12H); [M+H]+ = 565,4.

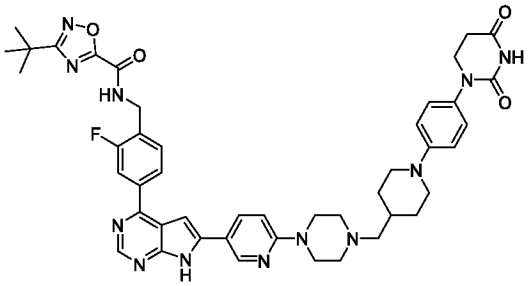
[0392] Стадия 3: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0393] К раствору (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида гидрохлорида (150 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ/EtOH (5:1, 30 мл) добавляли 1-(4-(4-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (75 мг, 0,25 ммоль) и NaOAc (62 мг, 0,75 ммоль). После перемешивания при 20-30 °C в течение 60 минут добавляли $NaBH(OAc)_3$ (160 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при 20-30 °C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали и добавляли H_2O (30 мл). Смесь экстрагировали ДХМ/iPrOH (20:1, 30 мл × 3). Органическую фазу объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с помощью ДХМ/MeOH (10:1) с получением продукта (85,7 мг, 40,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H),

7,03 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 5,39 (br, 1H), 3,70 (br, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,68-2,50 (m, 10H), 2,24 (s, 2H), 1,85-1,69 (m, 3H), 1,54-1,39 (m, 12H), 1,24 (br, 3H); [M]+ 850,8.

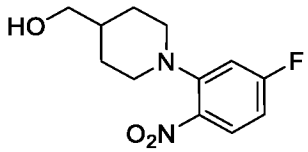
[0394] Пример 42: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0395] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,70 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,82-8,79 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,98-6,92 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 3,70-3,68 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 4H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,49-2,47 (m, 4H), 2,23-2,21 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,25-1,22 (m, 2H); [M+H]+ = 841,8.

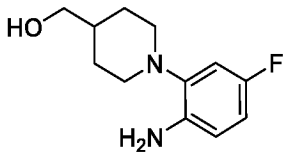
[0396] Пример 43: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(2-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0397] Стадия 1: (1-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанол



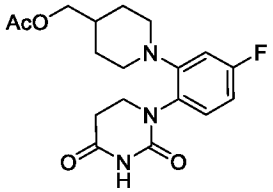
[0398] К раствору 2,4-дифтор-1-нитробензола (20,0 г, 142,0 ммоль) и 4-пиперидинметанола (19,6 г, 170 ммоль) в ДМФА (200,0 мл) добавляли K_2CO_3 (39,2 г, 284 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (600,0 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (500,0 мл × 2) и сушили с получением продукта (28,0 г, 84,0%). [M+H]+ = 255,1.

[0399] Стадия 2: (1-(2-амино-5-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанол



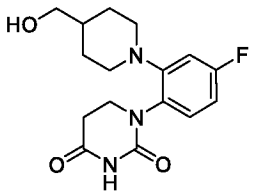
[0400] В атмосфере N2 к раствору (1-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанола (28,0 г, 118,5 ммоль) в MeOH (300,0 мл) добавляли 10% Pd/C (2,80 г) при 25 °C. Затем смесь дважды обменяли на H_2 и перемешивали в атмосфере H_2 при 25 °C в течение 15 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (140,0 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением продукта (22,6 г, 85,1%). [M+H]+ = 225,1.

[0401] Стадия 3: (1-(2-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фторфенил)пиперидин-4-ил)метилацетат



[0402] К раствору (1-(2-амино-5-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (22,6 г, 101 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли акриловую кислоту (10,9 г, 151,5 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 15 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и добавляли HOAc (200 мл) и мочевину (30,3 г, 505 ммоль). Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли с помощью EtOAc (500,0 мл), а затем доводили pH до 7 с помощью насыщенного $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали 2 × 200,0 мл EtOAc и объединяли органические слои. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле с получением продукта (12,5 г, 34,1%). [M+H]+ = 364,2.

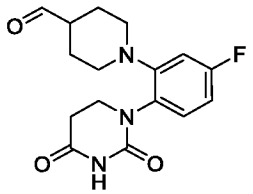
[0403] Стадия 4: 1-(4-фтор-2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[0404] (1-(2-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фторфенил)пиперидин-4-ил)метилацетат (12,5 г, 34,4 ммоль) добавляли к 4 н. HCl (100,0 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Реакцию контролировали

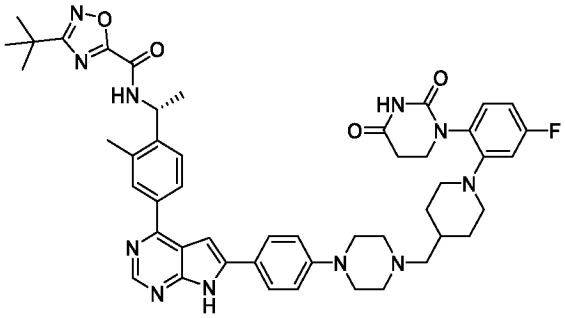
с помощью ЖХ-МС. Реакцию охлаждали до 10 °С, а затем доводили до pH 7 с помощью насыщенного $NaHCO_3$. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (50,0 мл) и сушили с получением продукта. [M+H]+ = 322,1.

[0405] Стадия 5: 1-(2-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид



[0406] Смесь 1-(4-фтор-2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (650 мг, 2,6 ммоль) и IBX (2,3 г, 1,71 ммоль) в DMSO (12 мл) перемешивали при 55 °С в течение 1 часа. После добавления EtOAc (50 мл) раствор промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) 3 раза. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (350 мг, 54%).

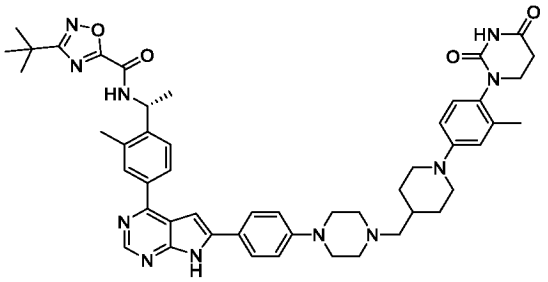
[0407] Стадия 6: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(2-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0408] К раствору (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида гидрохлорида (100 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ/EtOH (5:1, 40 мл) добавляли 1-(2-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (53 мг, 0,17 ммоль) и NaOAc (41 мг, 0,5 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавляли $NaBH(OAc)_3$ (106 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при 20-30 °С в течение 2 часов. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с ДХМ/MeOH после выпаривания растворителя при пониженном давлении с получением продукта (60 мг, 41,6%).^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,97 (br, 1H), 8,75 (s, 1H),

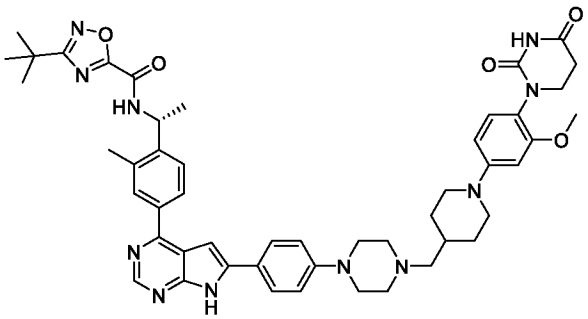
8,08 (br, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,23 (br, 2H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 6,86 (br, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,72 (br, 1H), 3,47 (br, 1H), 3,25-3,0 (m, 6H), 2,80-2,50 (m, 10H), 2,25 (s, 2H), 1,86-1,66 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,37-1,24 (m, 12H); [M+H]+ = 868,8.

[0409] Пример 44: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



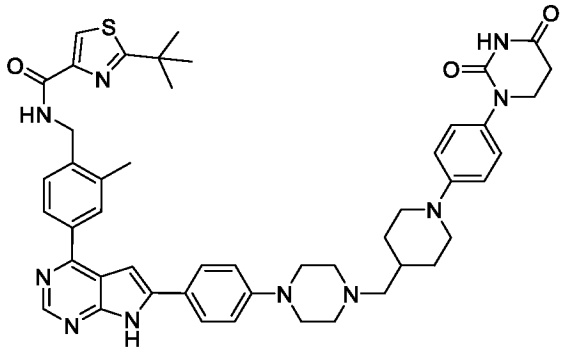
[0410] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (br, 2H), 7,67 (br, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (br, 3H), 6,86-6,72 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,68 (br, 3H), 3,48 (br, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,78-2,55 (m, 10H), 2,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,15 (m, 3H); [M+H]+ = 864,8.

[0411] Пример 45: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



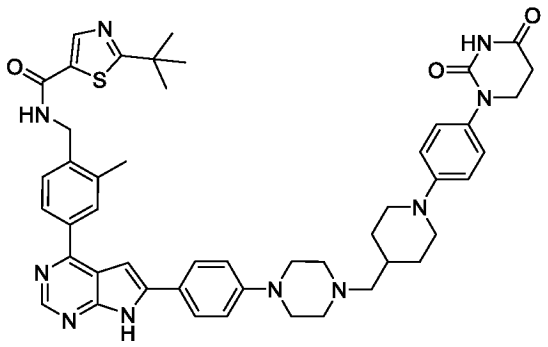
[0412] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,81-3,72 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,84-2,53 (m, 10H), 2,24 (s, 2H), 1,87-1,67 (m, 3H), 1,55 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,25 (s, 3H); [M+H]+ = 880,8.

[0413] Пример 46: 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-4-карбоксамид



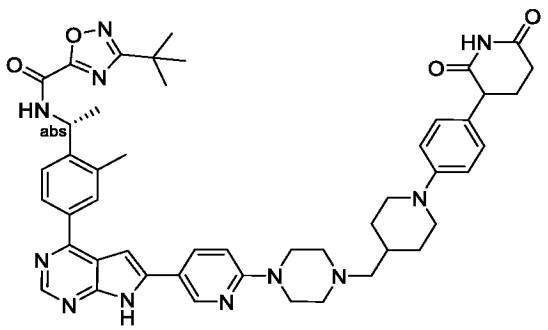
[0414] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,51 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,78 (br, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,80-3,65 (m, 4H), 3,25 (br, 4H), 2,67-2,55 (m, 10H), 2,24 (br, 2H), 1,88-1,65 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (br, 3H); [M+H]+ = 851,8.

[0415] Пример 47: 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид



[0416] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,75-3,60 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,72-2,50 (m, 10H), 2,24 (br, 2H), 1,85-1,61 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (br, 3H); [M+H]+ = 851,8.

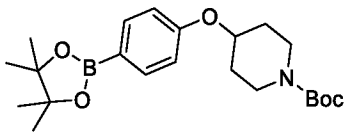
[0417] Пример 48: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0418] 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (100 мг, неочищенный) и (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (93,1 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДХМ/MeOH (5 мл, 10:1), затем к раствору добавляли AcOH (1 капля). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (180,2 мг, 0,85 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение еще 1 часа до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Твердое вещество отфильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (20 мг, 13,9%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,59 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,00-9,96 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,06-6,95 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 4H), 2,62-2,50 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,25-1,20 (m, 2H); [M+H]+ = 850,6.

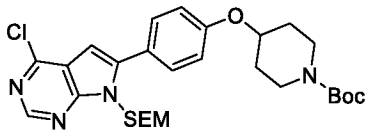
[0419] Пример 49: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0420] Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



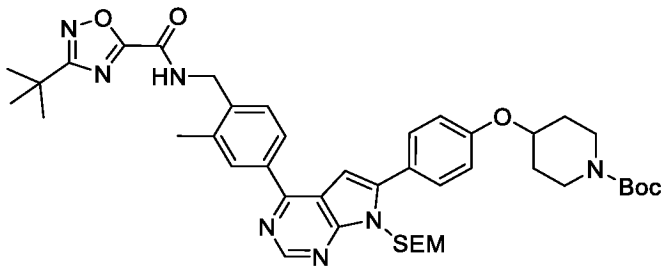
[0421] Смесь трет-бутил-4-(4-бромфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (710 мг, 2,0 ммоль), бис(пинаколато)диборона (508 мг, 2,0 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (146 мг, 0,2 ммоль) и CH_3COOK (300 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 110 °C в течение 4 часов. Затем смесь использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. [M-99]+ = 304,2.

[0422] Стадия 2: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



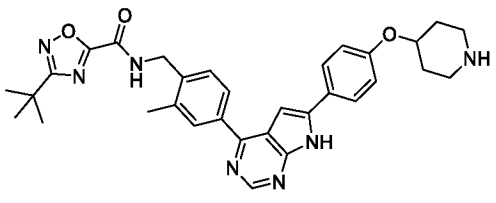
[0423] В раствор реакционной смеси с последней стадии добавляли 4-хлор-6-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (818 мг, 2,0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (146 мг, 0,1 ммоль) и K_2CO_3 (400 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 80 °C в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 60:40 градиентное элюирование) с получением продукта (538 мг, 48%, две стадии). [M+H]+ = 559,3.

[0424] Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат



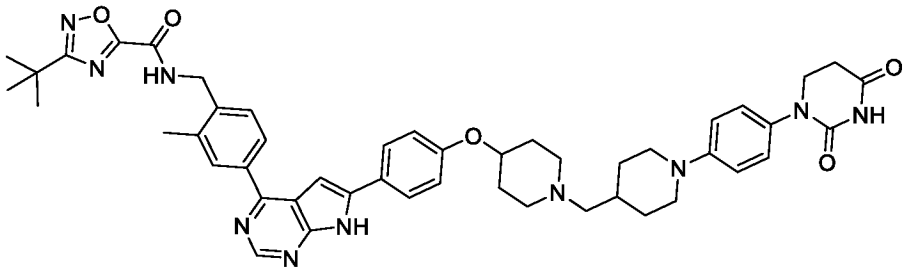
[0425] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (538 мг, 0,96 ммоль), 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (384 мг, 0,96 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (70 мг, 0,096 ммоль) и K_2CO_3 (265 мг, 1,92 ммоль) в диоксане (16 мл) и воды (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:0 ~ 20:80 градиентное элюирование) для получения продукта (440 мг, 57 %). [M+H]+ = 796,4.

[0426] Стадия 4: 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0427] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (440 мг, 0,55 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К неочищенному раствору добавляли гидроксид аммония (2 мл) в метаноле (10 мл) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% HCl в вода:ацетонитрил = 80:20 ~ 40:60 градиентное элюирование) с получением продукта (216 мг, 61 %). [M+H]+ = 566,6.

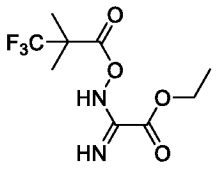
[0428] Стадия 5: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0429] Смесь 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (100 мг, 0,15 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (60 мг, 0,20 ммоль) в дихлорэтане (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (212 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии C18 (0,1% FA в вода:ацетонитрил = 80:20 ~ 30:70 градиентное элюирование) с получением продукта (78 мг, 61 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,98 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17-7,01 (m, 4H), 6,92 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,63-4,43 (m, 3H), 3,75-3,64 (m, 4H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,41-2,22 (m, 4H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,24-1,13 (m, 3H); [M+H]+ = 851,8.

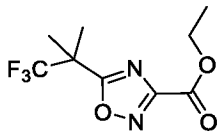
[0430] Пример 50: N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

[0431] Стадия 1: этил-2-имино-2-(((3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)окси)амино)ацетат



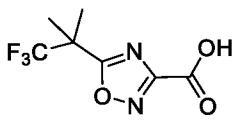
[0432] К раствору 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой кислоты (24,5 г, 157 ммоль) и HATU (60 г, 158 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли Et3N (30 г, 300 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли этил-2-(гидроксиамино)-2-иминоацетат (21 г, 159 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали водой (500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (35 г, 82 %). [M+H]+ = 271,1.

[0433] Стадия 2: этил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат



[0434] Раствор этил-2-имино-2-(((3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропаноил)окси)амино)ацетата (13 г, 48 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагревали до 90 °C в течение 16 часов. После добавления EtOAc (300 мл) реакционную смесь промывали водой (300 мл) и насыщенным солевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (7,5 г, 62 %). [M+H]+ = 253,1.

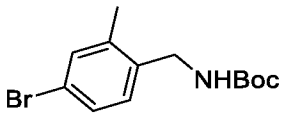
[0435] Стадия 3: 5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновая кислота



[0436] Раствор этил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата (7,0 г, 28 ммоль) и $LiOH \cdot H_2O$ (1,7 г, 40 ммоль) в MeOH/THF/H_2O (30 мл/30 мл/30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, и смесь

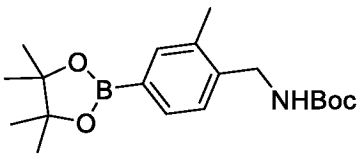
концентрировали и доводили до pH 6 с помощью 1 н. водн. HCl с получением продукта (8,5 г, неочищенный) фильтрованием. [M+H]+ = 225,2.

[0437] Стадия 4: трет-бутил-(4-бром-2-метилбензил)карбамат



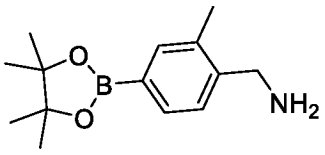
[0438] К раствору (4-бром-2-метилфенил)метанамина (26 г, 130 ммоль) и Et3N (20 мл, 145 ммоль) в ДХМ (300 мл) медленно добавляли Boc_2O (30 г, 138 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (42 г, неочищенный). [M-55] = 244,1.

[0439] Стадия 5: трет-бутил-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамат



[0440] В атмосфере N2 смесь трет-бутил-(4-бром-2-метилбензил)карбамата (42 г, 140 ммоль), бис(пинаколато)диборона (33 г, 130 ммоль), $Pd(PPh3)_2Cl_2$ (2,0 г, 2,8 ммоль) и KOAc (30 г, 306 ммоль) в диоксане (300 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. После охлаждения растворитель выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc (500 мл) и промывали водой (500 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл). Органическую фазу отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (46 г, неочищенный). [M+Na]+ = 370,4.

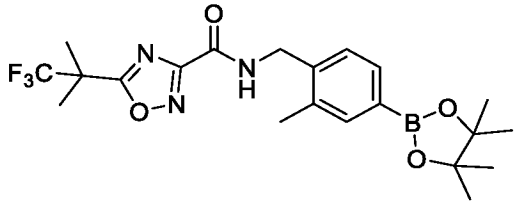
[0441] Стадия 6: (2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанамин



[0442] К раствору трет-бутил-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (46 г, 132 ммоль) в диоксане (200 мл) медленно добавляли 4 н. HCl/диоксан (200 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали для удаления диоксана. Остаток

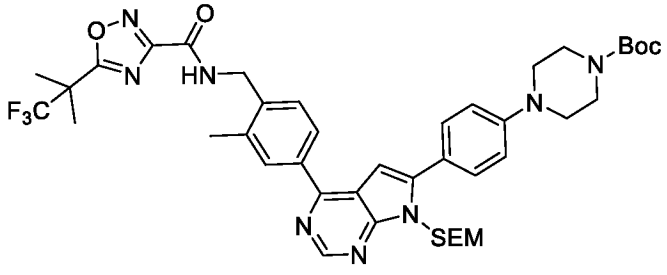
перемешивали с помощью MTBE (400 мл), и твердое вещество собирали и сушили в вакууме с получением продукта (31 г, неочищенный). $[M-NH_2]+ = 231,3$.

[0443] Стадия 7: N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0444] К смеси 5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (1,3 г, 5,8 ммоль) и ДМФА (1 капля) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли оксалилдихлорид (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрировали с получением неочищенного 5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорида. К раствору (2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанамина (1,6 г, 5,6 ммоль) и Et3N (2 мл, 14,5 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли раствор неочищенного 5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорида в ДХМ (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем гасили 100 мл воды. Слой ДХМ сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (1,7 г, 65%). $[M+H]+ = 454,4$.

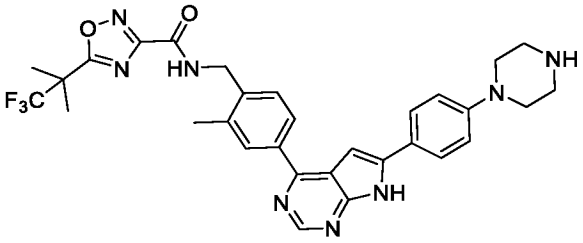
[0445] Стадия 8: трет-бутил-4-(4-(4-(3-метил-4-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



[0446] В атмосфере N2 смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,46 ммоль), N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (250 мг, 0,55 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 мг, 0,041 ммоль) и K_2CO_3 (300 мг, 2,17 ммоль) в диоксане (25 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Растворитель

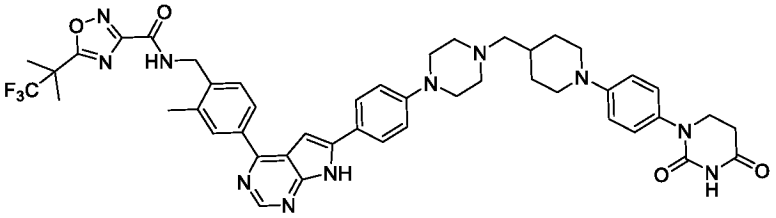
выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органическую фазу отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (100 мг, 26%).

[0447] Стадия 9: N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0448] Раствор трет-бутил-4-(4-(4-(3-метил-4-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,12 ммоль) в TFA/ДХМ (2 мл/2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который перемешивали с NH_3/MeOH (1 M, 10 мл) в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали с получением продукта (160 мг, неочищенный). [M+H]+ = 605,6.

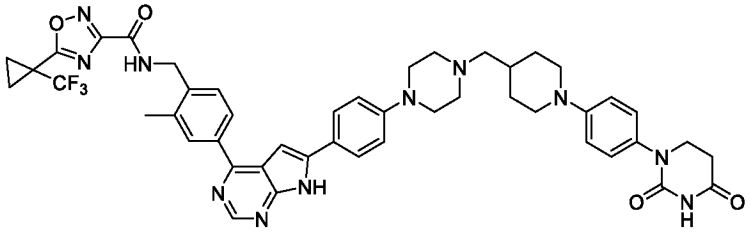
[0449] Стадия 10: N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0450] Смесь N-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (160 мг, неочищенный), 1-(4- (2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (40 мг, 0,13 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (100 мг, 0,47 ммоль) в дихлорэтане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После добавления EtOAc (100 мл) раствор промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ водн. (50 мл) и 50 мл солевого раствора 3 раза. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной

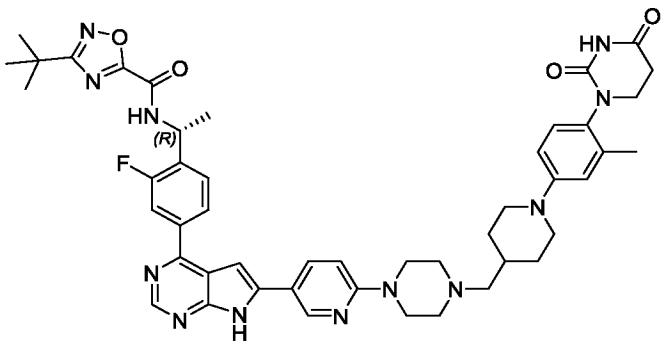
хроматографии на силикагеле с получением продукта (30 мг, 28%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,91 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27-6,90 (m, 7H), 4,60-4,56 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,70-2,66 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,82 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,32-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 890,5.

[0451] Пример 51: N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5-1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



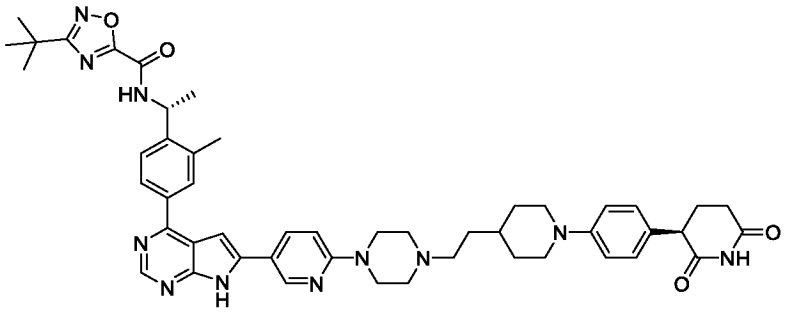
[0452] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 50. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,91 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26-6,88 (m, 7H), 4,56 (s, 2H), 3,75-3,63 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,68 (s, 5H), 2,24 (s, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,72 (s, 1H), 1,32-1,16 (m, 2H); [M+H]+ = 888,5.

[0453] Пример 52: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



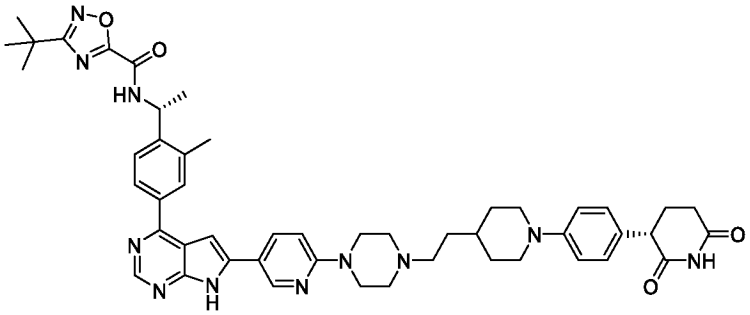
[0454] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,65 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,03-10,02 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 2H), 8,22-8,12 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 2H), 5,48-5,45 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 7H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,49-2,47 (m, 4H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,60-1,59 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,28-1,17 (m, 3H); [M+H]+ = 869,8.

[0455] Пример 53: 3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-(4-(2-(1-(4-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0456] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,59 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,09 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,75-3,55 (m, 8H), 3,45-3,21 (m, 3H), 2,69-2,38 (m, 9H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,77 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 2H); [M+H]+ = 864,8.

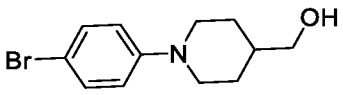
[0457] Пример 54: 3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-(4-(2-(1-(4-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0458] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 18,9 Гц, 2H), 8,10 (dd, J = 35,4, 27,5 Гц, 4H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,75-3,54 (m, 8H), 2,68-2,33 (m, 12H), 2,19-1,96 (m, 2H), 1,77 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,33-1,21 (m, 2H); [M+H]+ = 864,8.

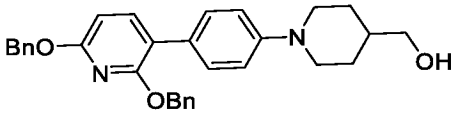
[0459] Пример 55: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0460] Стадия 1: (1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)метанол



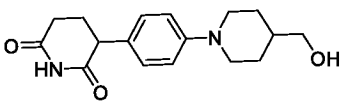
[0461] 1-бром-4-иодбензол (2,0 г, 7,1 ммоль), пиперидин-4-илметанол (894,0 мг, 7,8 ммоль), CuI (270,0 мг, 1,4 ммоль), L-пролин (163,0 мг, 1,4 ммоль), K_3PO_4 (3,0 г, 14,2 ммоль) помещали в DMSO (20 мл). Полученную смесь затем нагревали до 80 °C в течение ночи до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердое вещество, разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали насыщенным солевым раствором 3 раза. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта (2,8 г, неочищенный), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. [M+H]+ = 270,0.

[0462] Стадия 2: (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метанол



[0463] (1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)метанол (2,8 г, неочищенный), $Pd(dppf)Cl_2$ (580,0 мг, 0,71 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (3,0 г, 7,1 ммоль) и Cs2CO3 (4,6 г, 14,2 ммоль) помещали в смеси диоксан/вода (300 мл, 10:1). Смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали твердое вещество. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колонки с SiO_2-гелем (элюировали EtOAc/гексан = 1:1) с получением указанного в заголовке продукта (3,0 г, 88%, 2 стадии). [M+H]+ = 481,2.

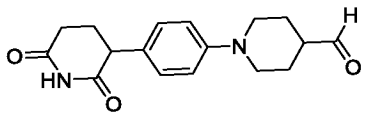
[0464] Стадия 3: 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион



[0465] (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метанол (3,0 г, 6,3 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Pd/C (10%, масс./масс., 0,3 г) добавляли к раствору одной порцией. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Смесь отфильтровывали и концентрировали фильтрат с получением

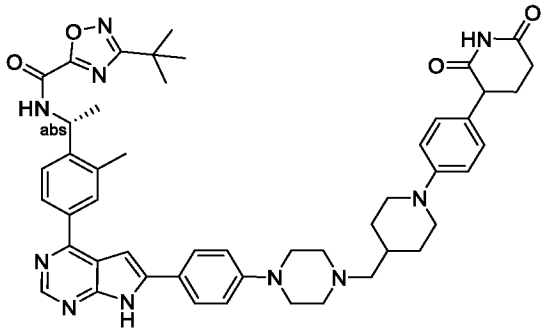
неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали с помощью MTBE с получением целевого продукта (1,2 г, 63,5%). [M+H]+ = 303,0.

[0466] Стадия 4: 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид



[0467] 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (100,0 мг, 0,33 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). IBX (184,8 мг, 0,66 ммоль) добавляли к раствору порциями при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Затем смесь нагревали до комнатной температуры в течение еще 1 часа, пока ТСХ не показала, что весь исходный материал был израсходован. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного желаемого продукта (100,0 мг, неочищенный), который использовали непосредственно без дополнительной очистки.

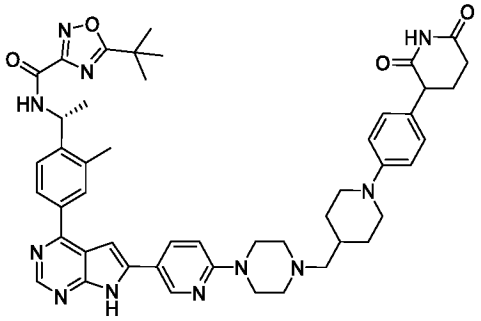
[0468] Стадия 5: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



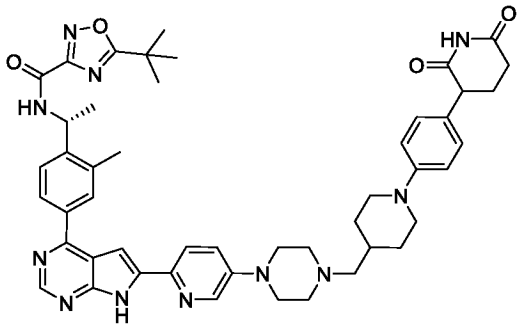
[0469] 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (100,0 мг, неочищенный) и (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (93,1 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДХМ/MeOH (5 мл, 10:1), затем к раствору добавляли AcOH (1 капля). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (180,2 мг, 0,85 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение еще 1 часа до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Твердое вещество отфильтровывали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ с получением желаемого продукта (20,7 мг, 14,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 2H),

7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07-7,01 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,42-5,33 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 3H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,18 (m, 3H); [M+H]+ = 849,9.

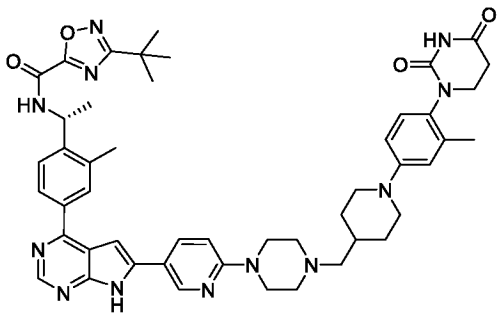
[0470] Пример 56: 5-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0471] Пример 57: 5-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



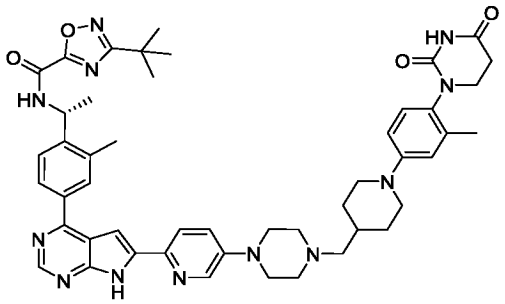
[0472] Пример 58: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0473] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (50 мг, 0,083 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-

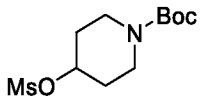
метилфенил)пиперидин-4-карбальдегида (30 мг, 0,095 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (50 мг, 0,24 ммоль) в дихлорэтане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После добавления EtOAc (100 мл) раствор промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ водн. (50 мл) и 50 мл солевого раствора 3 раза. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта (15 мг, 21 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,99-9,95 (m, 1H), 8,82-8,77 (m, 2H), 8,23-8,15 (m, 1H), 8,13-7,99 (m, 2H), 7,67 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09-6,91 (m, 2H), 6,87-6,71 (m, 2H), 5,41-5,36 (m, 1H), 3,76-3,55 (m, 7H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,19-2,88 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 4H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,58-1,49 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29-1,16 (m, 2H); [M+H]+ = 865,8.

[0474] Пример 59: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



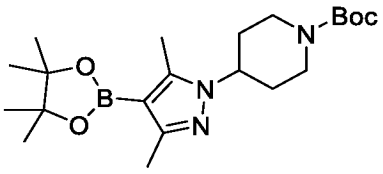
[0475] Пример 60: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0476] Стадия 1: трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



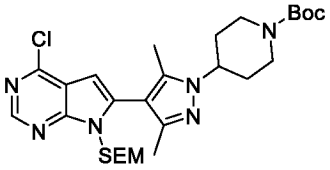
[0477] К смеси трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2 г, 9,93 ммоль) и TEA (1,5 г, 14,89 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1,37 г, 11,92 ммоль) при 0 °C и полученную смесь оставляли перемешиваться при 25 °C в течение 2 часов. Смесь промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением продукта (3 г, 92%), который непосредственно использовали для следующей стадии. [M+H]+ = 280,2.

[0478] Стадия 2: трет-бутил-4-(3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)$_1$H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



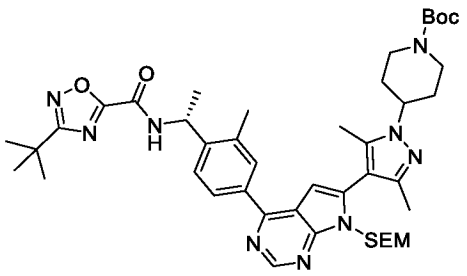
[0479] К смеси 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,6 г, 2,70 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли NaH (0,119 г, 3,0 ммоль) при 0 °C и перемешивали полученную смесь при 0 °C в течение 1 часа. После того, как к смеси добавляли трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (0,91 г, 3,0 ммоль), реакционную смесь нагревали до 95 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали, гасили насыщенным солевым раствором (20 мл) при 0-10 °C, затем экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 70:30 градиентное элюирование) с получением продукта (0,41 г, 37,4%). [M+H]+ = 406,1.

[0480] Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



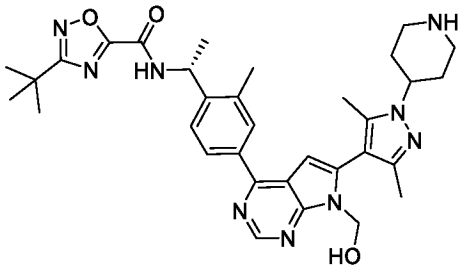
[0481] Смесь 4-хлор-6-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,394 г, 0,96 ммоль), трет-бутил-4-(3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,41 г, 1,01 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,077 г, 0,096 ммоль) и K_2CO_3 (0,265 г, 1,92 ммоль) в смеси диоксана (10 мл) и воды (2,5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 90 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 1:1 градиентное элюирование) для получения продукта (0,365 г, 67,7%). [M+H]+ = 561,1.

[0482] Стадия 4: трет-бутил-(R)-4-(4-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



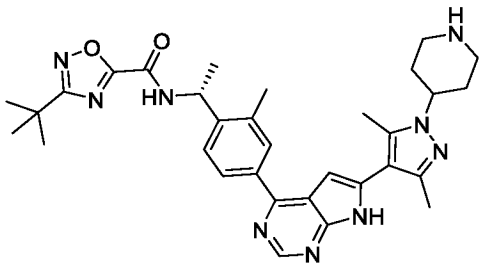
[0483] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,365 г, 0,65 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,284 г, 0,684 ммоль), $Pd(Ph3P)_4$ (0,074 г, 0,065 ммоль) и K_2CO_3 (0,18 г, 1,3 ммоль) в смеси диоксана (16 мл) и воды (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100:0 ~ 0:100 градиентное элюирование) для получения продукта (0,28 г, 53%). [M+H]+ = 812,0.

[0484] Стадия 5: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(3,5-диметил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(гидроксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



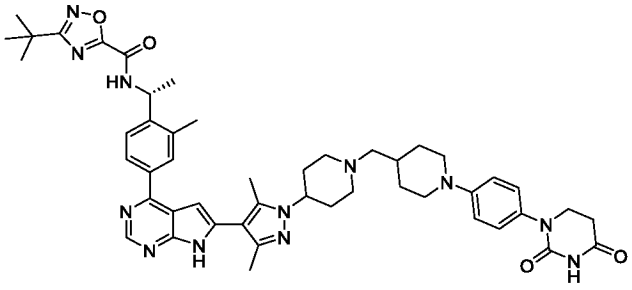
[0485] Смесь трет-бутил-(R)-4-(4-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,28 г, 0,345 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который непосредственно использовали для следующей стадии [M+H]+ = 612,0.

[0486] Стадия 6: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(3,5-диметил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0487] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(3,5-диметил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-(гидроксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (неочищенный со стадии 5) и аммиачной воды (1 мл, 25%) в метаноле (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта (0,124 г, 59,7%, 2 стадии). [M+H]+ = 582,1.

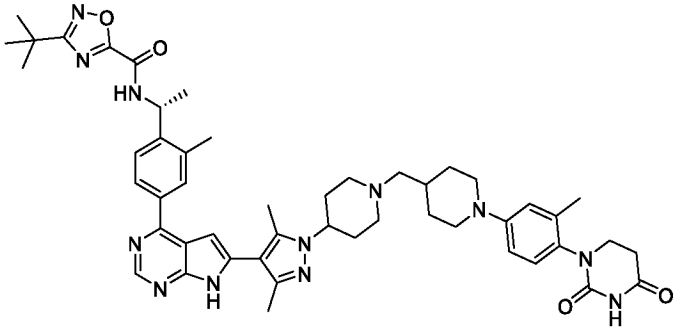
[0488] Стадия 7: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0489] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(3,5-диметил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,112 г, 0,192 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,087 г, 0,288 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 0,5 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,061 г, 0,288 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта (0,093 г, 55,7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,14 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,94 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,72-3,68 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,69-2,67 (m, 4H), 2,52 (s, 3H),

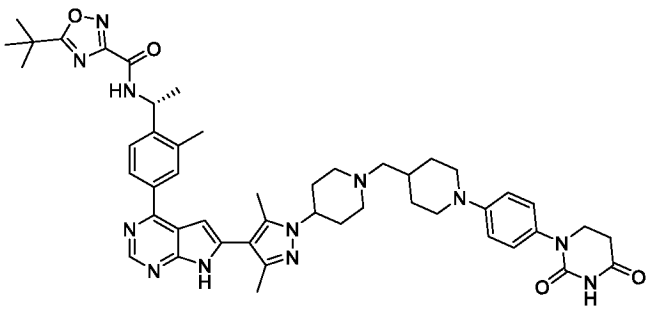
2,39-2,08 (m, 12H), 1,89-1,67 (m, 5H), 1,54 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,32-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 867,8.

[0490] Пример 61: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



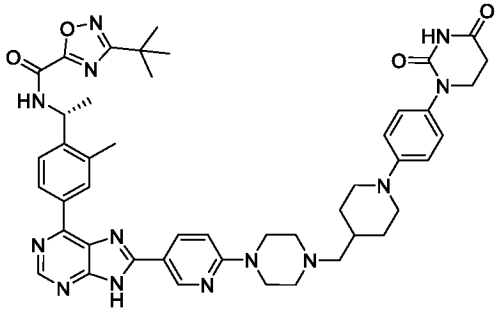
[0491] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(3,5-диметил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (0,12 г, 0,206 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,097 г, 0,309 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 0,5 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,066 г, 0,309 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта (0,037 г, 20,4%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,13 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,94 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,82-6,74(m, 3H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,69-3,67 (m, 3H), 3,49-3,47 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 4H), 2,38-2,18 (m, 10H), 2,14-2,03 (m, 8H), 1,85-1,63 (m, 6H), 1,54 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27-1,13 (m, 2H); [M+H]+ = 881,9.

[0492] Пример 62: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

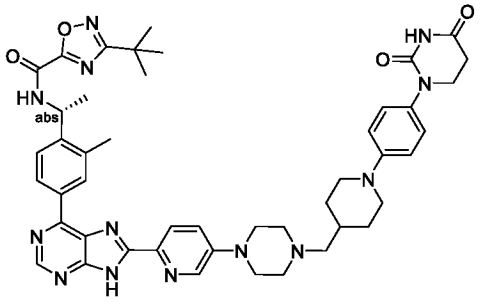


[0493] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,14 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,64 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,02 (s, 2H), 2,72-2,63 (m, 4H), 2,56-2,48 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,04 (m, 10H), 1,82 (d, J = 11,2 Гц, 4H), 1,71 (s, 1H), 1,52 (d, J = 5,0 Гц, 3H), 1,42 (d, J = 1,2 Гц, 9H), 1,29-1,16 (m, 2H); [M+H]+ = 867,6.

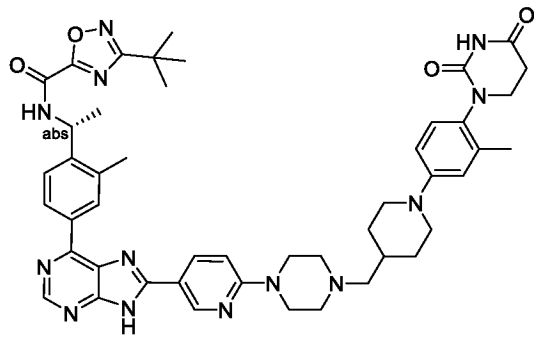
[0494] Пример 63: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0495] Пример 64: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

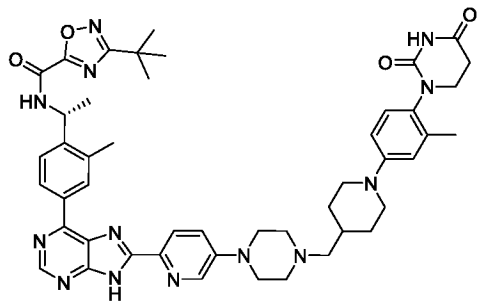


[0496] Пример 65: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

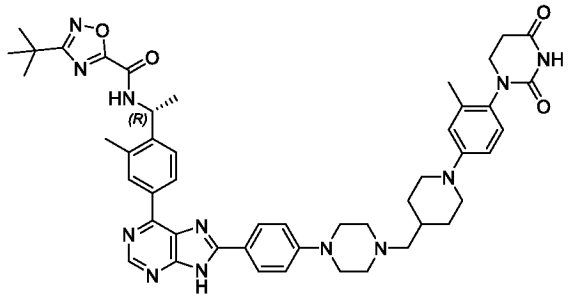


[0497] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,83 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41-8,28 (m, 1H), 7,75-7,59 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,85-6,70 (m, 3H), 5,37 (s, 1H), 3,77-3,59 (m, 8H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 6H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 4H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,86-1,65 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,33 (m, 9H), 1,30-1,15 (m, 2H); [M+H]+ = 866,5.

[0498] Пример 66: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



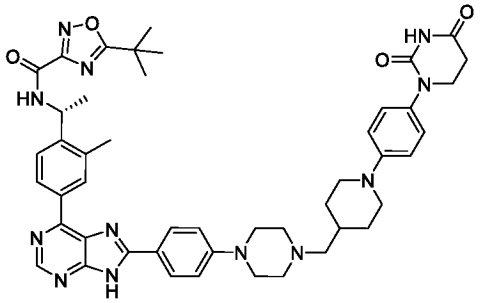
[0499] Пример 67: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



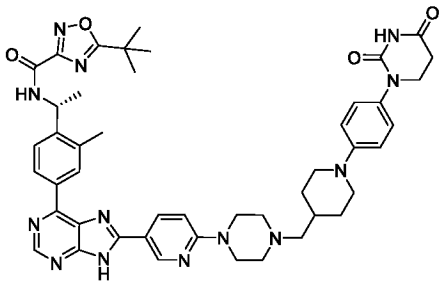
[0500] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,76 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,93 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,05 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,39-5,37 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H),

3,50-3,40 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,35-1,16 (m, 2H); [M+H]+ =865,8.

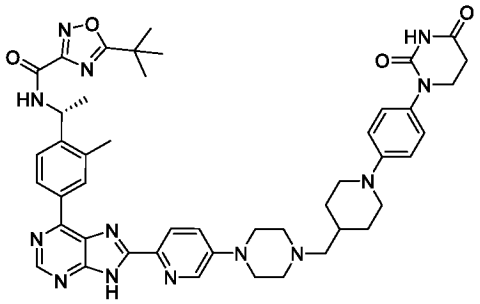
[0501] Пример 68: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



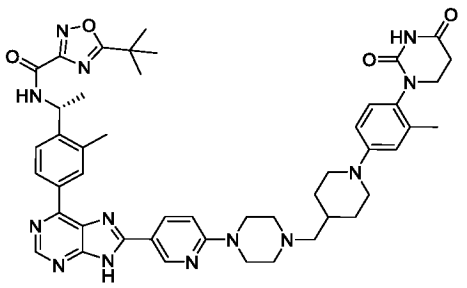
[0502] Пример 69: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0503] Пример 70: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

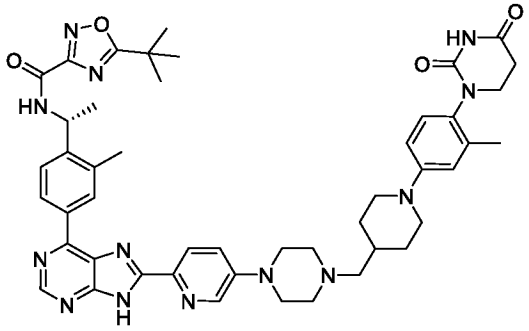


[0504] Пример 71: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

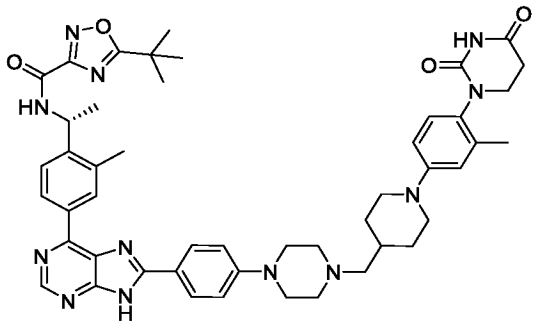


Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,87 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,52 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85-6,72 (m, 2H), 5,45-5,32 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 7H), 3,53-3,41 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,87-1,63 (m, 3H), 1,53 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,30-1,16 (m, 3H); [M+H]+ = 866,5.

[0505] Пример 72: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



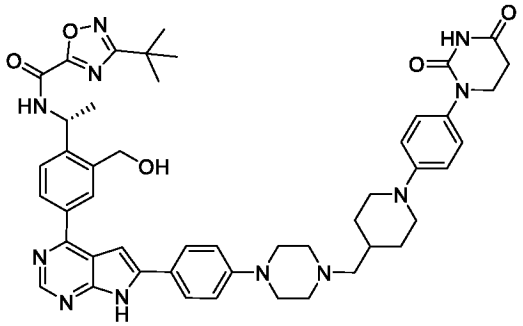
[0506] Пример 73: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0507] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,85 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,57-9,46 (m, 1H), 8,89-8,83 (m, 1H), 8,82-8,74 (m, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 8,27-8,15 (m, 2H), 7,73-7,61 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,82 (s, 3H), 5,45-5,35 (m, 1H), 4,11-

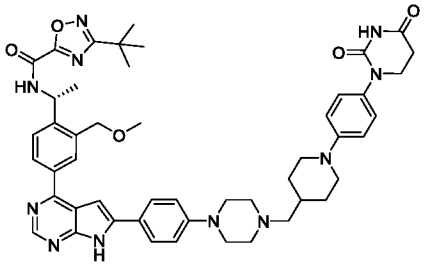
3,98 (m, 1H), 3,82-3,59 (m, 5H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,24-3,07 (m, 5H), 2,82-2,61 (m, 5H), 2,56-2,53 (m, 3H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); [M+H]+ = 865,5.

[0508] Пример 74: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

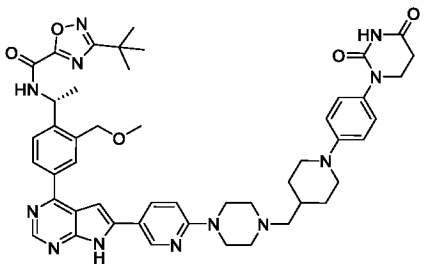


[0509] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,54 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,46-5,36 (m, 2H), 4,95-4,72 (m, 2H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,72-2,62 (m, 5H), 2,23 (s, 2H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,57 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,27-1,21 (m, 3H); [M+H]+ = 866,7.

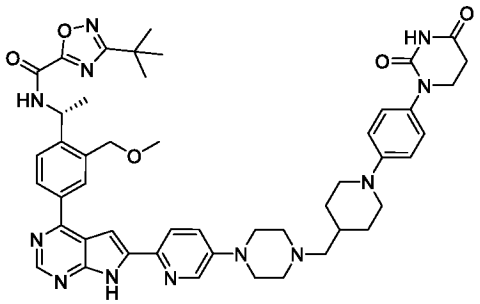
[0510] Пример 75: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(метоксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



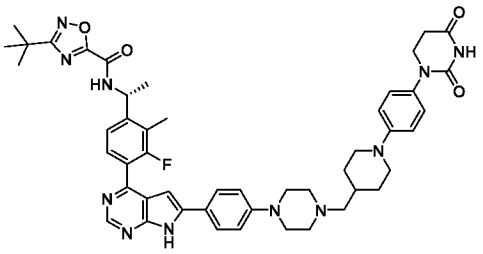
[0511] Пример 76: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(метоксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0512] Пример 77: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(метоксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

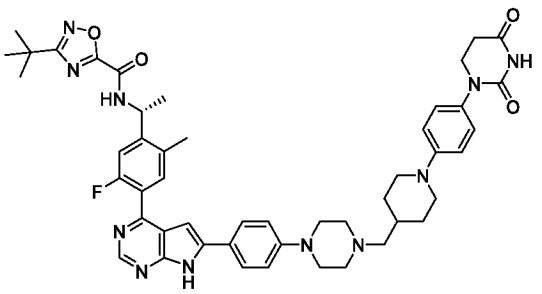


[0513] Пример 78: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0514] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,00 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 4H), 3,25 (s, 5H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 1,81 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 868,8.

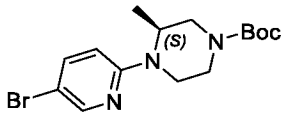
[0515] Пример 79: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0516] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,54 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,68 (d, J = 6,8 Гц, 4H), 3,24 (s, 4H), 2,72-2,61 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,81 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,28-1,15 (m, 3H); [M+H]+ = 868,8.

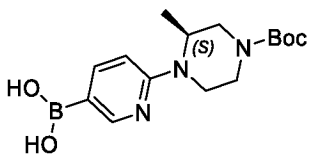
[0517] Пример 80: (R)-3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-((S)-4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0518] Стадия 1: трет-бутил-(S)-4-(5-бромпиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



[0519] Смесь 5-бром-2-фторпиридина (12,5 г, 0,0714 моль), трет-бутил(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (15,7 г, 0,0786 моль) и DIEA (18,5 г, 0,143 моль) в ДМФА (80 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 110 °C в течение 2 дней. Затем смеси давали остыть, экстрагировали EtOAc (200 мл × 3) и промывали насыщенным солевым раствором (200 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 100%:0% ~ 0%:100%) с получением продукта (2,81 г, 11%). [M+H]+ = 356,3.

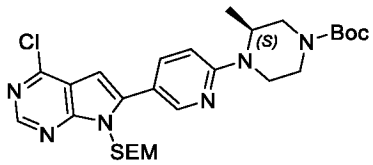
[0520] Стадия 2: (S)-(6-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота



[0521] Смесь трет-бутил-(S)-4-(5-бромпиридин-2-ил) -3-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,71 г, 0,00766 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-

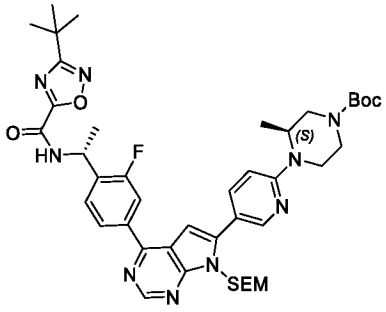
диоксаборолан) (3,89 г, 0,0153 моль), Pd(dppf)Cl_2 (560 мг, 0,0008 ммоль) и KOAc (2,4 г, 0,0245 моль) в диоксане (50 мл) перемешивали в круглодонной колбе в течение ночи при 100 °C в атмосфере N2. После завершения реакции, определяемой с помощью ЖХМС, реакционной смеси дают остыть. Смесь экстрагируют EtOAc (60 мл × 3). Органический слой объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100%:0% ~ 0%:100%) с получением продукта (2,2 г, неочищенный). [M+H]+ = 322,2.

[0522] Стадия 3: трет-бутил-(S)-4-(5-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



[0523] Смесь 4-хлор-6-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (200 мг, 0,489 ммоль), (S)-(6-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (157 мг, 0,489 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (20 мг, 0,0244 ммоль) и K_2CO_3 (108 мг, 0,782 ммоль) в смеси диоксан/вода (10 мл/3 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в атмосфере N2. Затем смеси давали остыть. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100%:0% ~ 50%:50%) с получением продукта (124 мг, 45%). [M+H]+ = 559,3.

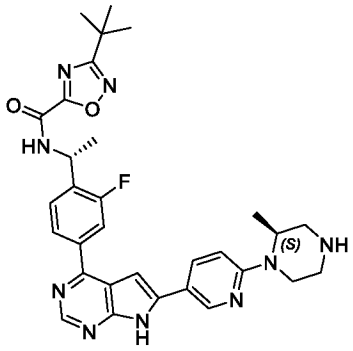
[0524] Стадия 4: трет-бутил-(S)-4-(5-(4-(4-((R)-1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-фторфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



[0525] Смесь трет-бутил-(S)-4-(5-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (124 мг, 0,222 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (107,1 мг, 0,255 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (11,4 мг, 0,0155 ммоль) и K_2CO_3 (49 мг, 0,355 ммоль) в диоксане/воде (10 мл/3 мл)

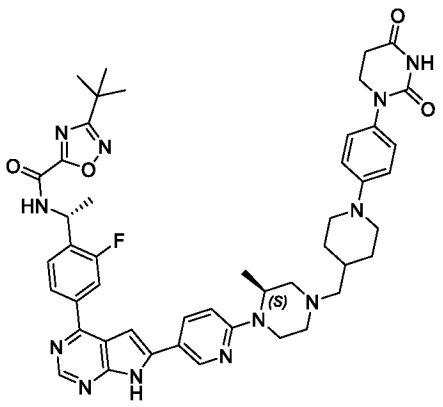
перемешивали в круглодонной колбе в течение ночи при 100 °C в атмосфере N2. После завершения реакции, определенного с помощью ЖХМС, смеси давали остыть, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100%:0% ~ 70%:30%) с получением продукта (155 мг, 86%). [M+H]+ = 814,5.

[0526] Стадия 5: 3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(2-фтор-4-(6-(6-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



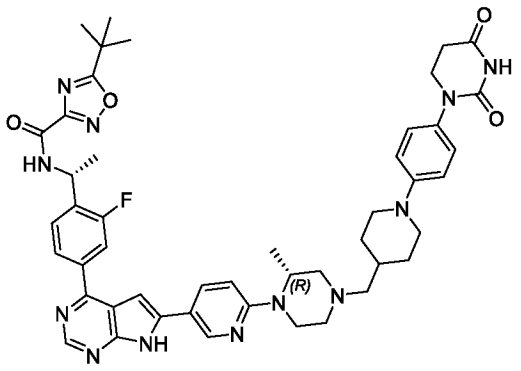
[0527] К раствору трет-бутил-(S)-4-(5-(4-(4-((R)-1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-фторфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (155 мг, 0,190 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем концентрировали смесь в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и доводили значение pH до 8 с помощью NH_3 (7M в MeOH). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ:MeOH (50 мл : 5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта (147 мг, неочищенный), который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 584,5.

[0528] Стадия 6: (R)-3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-((S)-4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



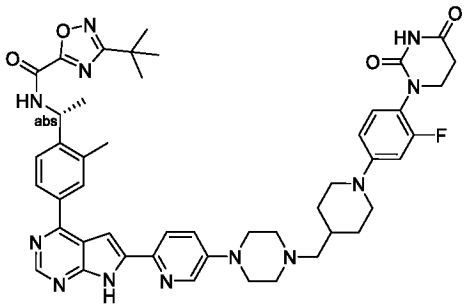
[0529] Смесь 3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(2-фтор-4-(6-(6-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (147 мг, 0,247 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (97 мг, 0,322 ммоль) в ДХМ (4 мл)/MeOH (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе в течение 5 минут и добавляли HOAc по каплям (3 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, определенного с помощью ЖХМС, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 95%:5%) с получением продукта (50,88 мг, 23,6%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,66 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 8,19 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,98-6,86 (m, 3H), 5,46 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,13 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,08 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,70-2,66 (m, 4H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,01 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 1,84 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,59 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,17 (m, 5H); [M+H]+ = 869,8.

[0530] Пример 81: 5-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-((R)-4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

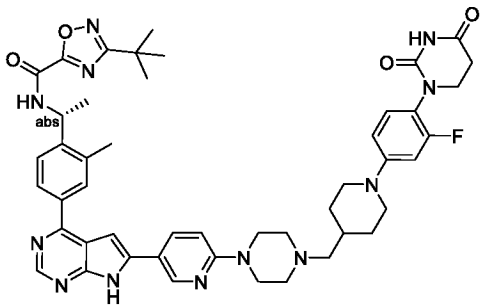


[0531] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 80. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,67 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 8,19 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (dd, J = 14,9, 8,2 Гц, 3H), 5,46 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,13 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,68 (s, 4H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,84 (t, J = 12,0 Гц, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,59 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26-1,18 (m, 5H); [M+H]+ = 869,8.

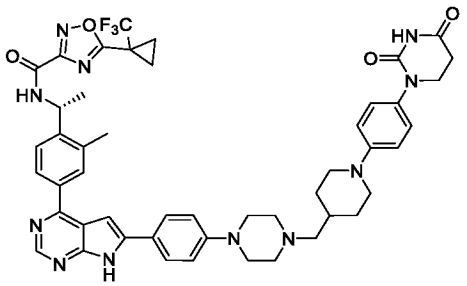
[0532] Пример 82: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



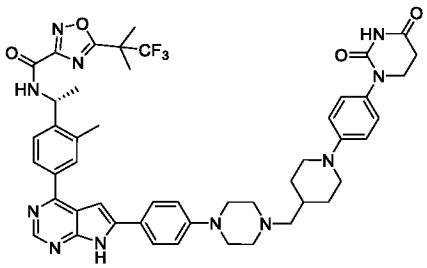
[0533] Пример 83: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



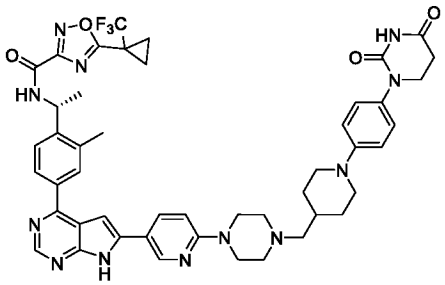
[0534] Пример 84: (R)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



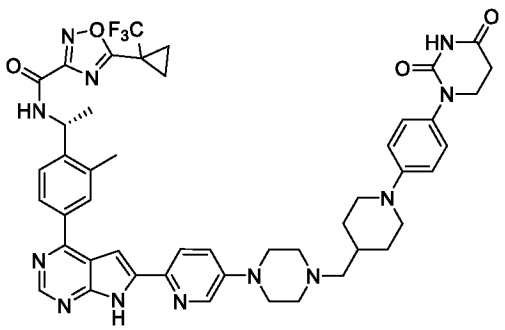
[0535] Пример 85: (R)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



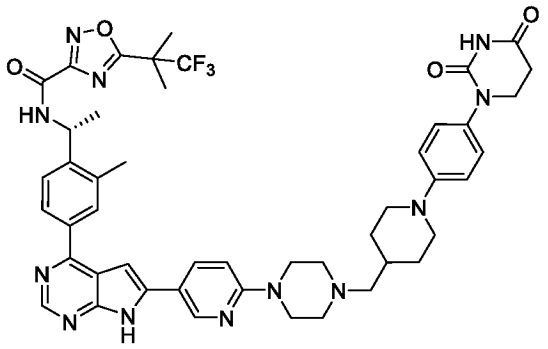
[0536] Пример 86: (R)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



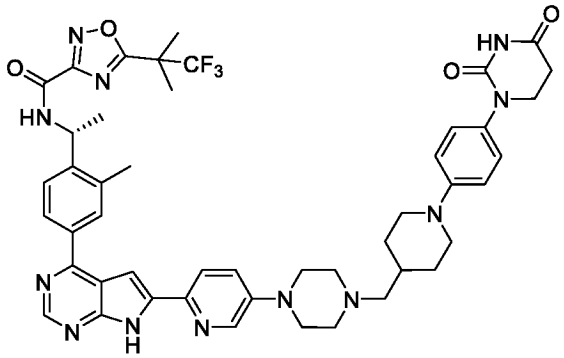
[0537] Пример 87: (R)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



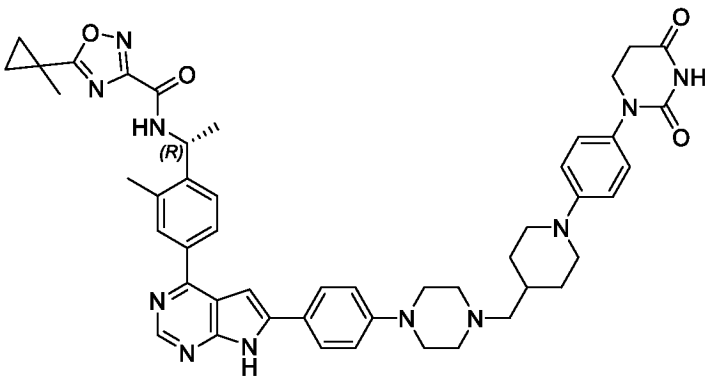
[0538] Пример 88: (R)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0539] Пример 89: (R)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

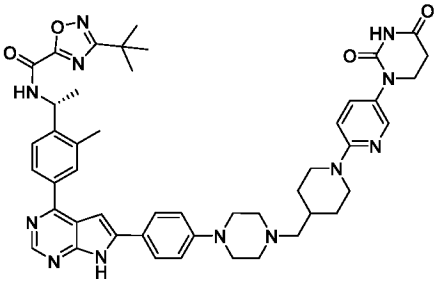


[0540] Пример 90: (R)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

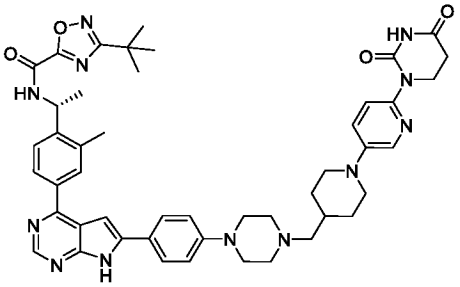


[0541] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,49 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,45-5,30 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 4H), 3,29-3,20 (m, 5H), 2,73-2,60 (m, 4H), 2,58-2,52 (m, 6H), 2,28-2,17 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 6H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H); [M+H]+ = 848,5.

[0542] Пример 91: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

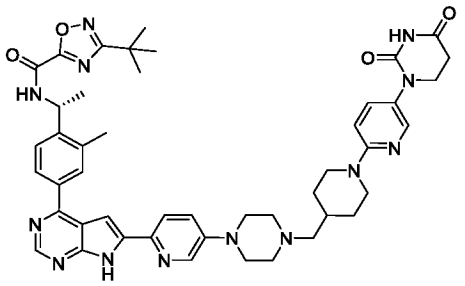


[0543] Пример 92: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

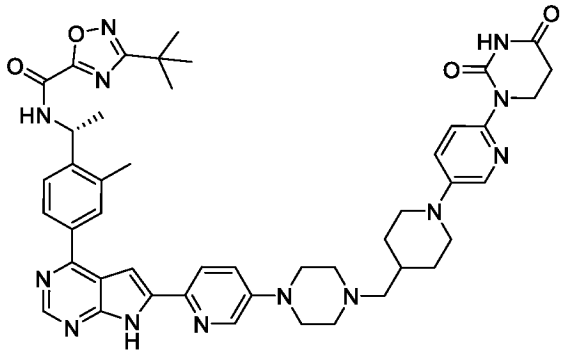


[0544] Пример 93: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

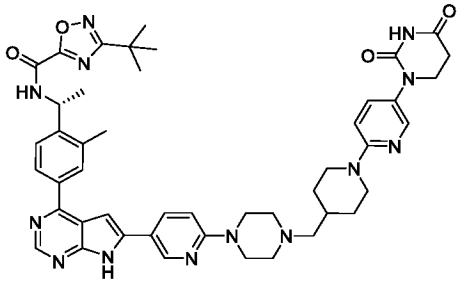
ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



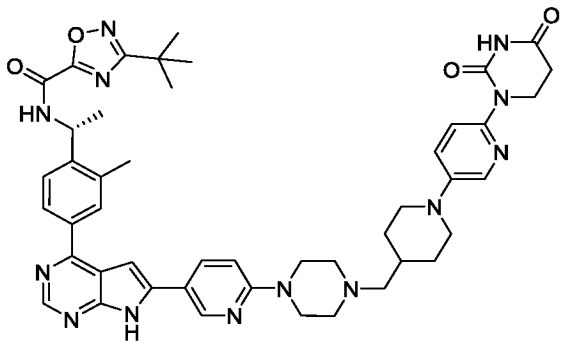
[0545] Пример 94: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(6-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



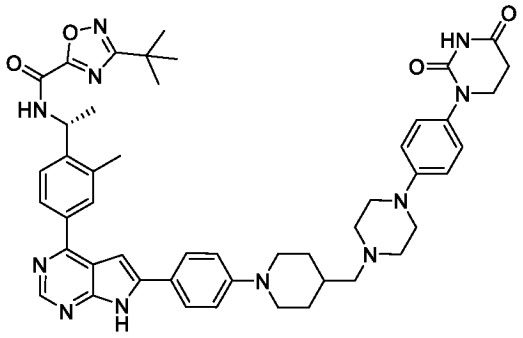
[0546] Пример 95: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



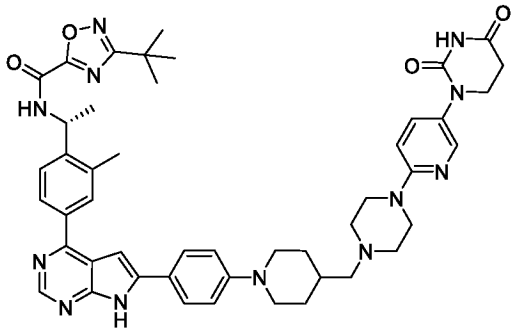
[0547] Пример 96: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(6-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



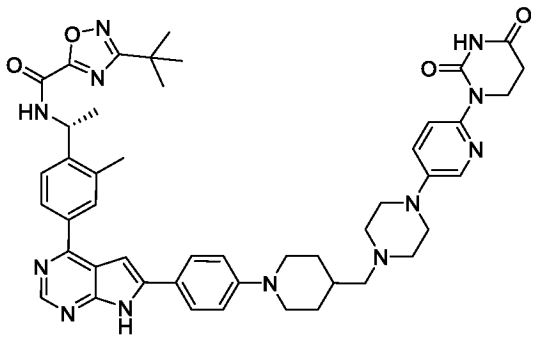
[0548] Пример 97: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



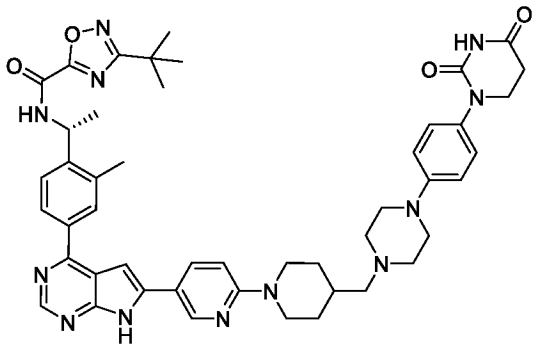
[0549] Пример 98: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((4-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



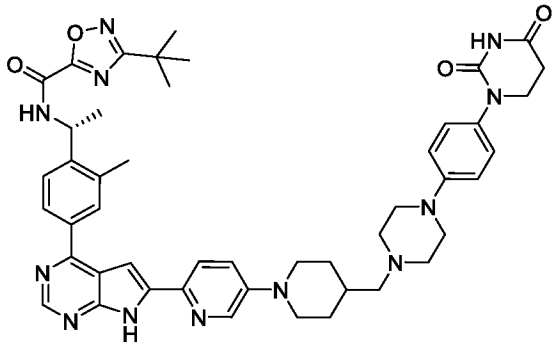
[0550] Пример 99: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((4-(6-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



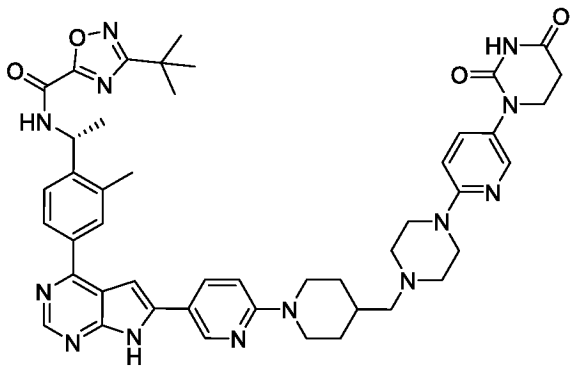
[0551] Пример 100: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



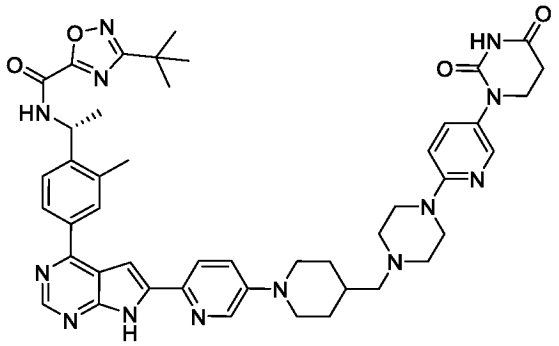
[0552] Пример 101: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



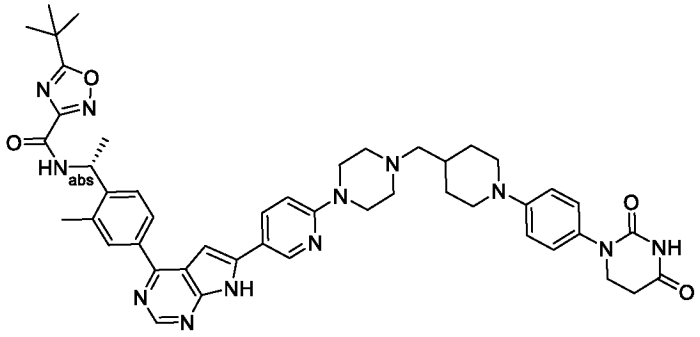
[0553] Пример 102: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((4-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0554] Пример 103: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((4-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

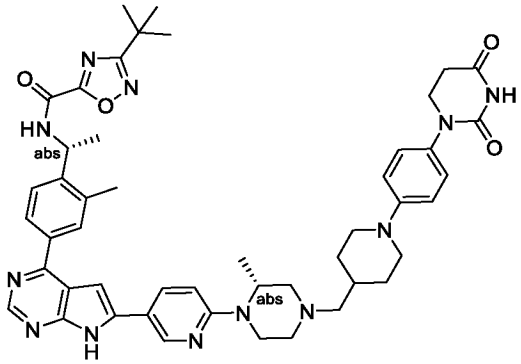


[0555] Пример 104: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



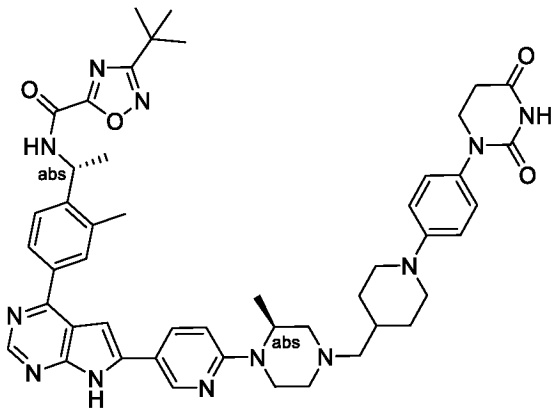
[0556] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 14. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00-6,93 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 3,70 (brs, 4H), 3,60 (brs, 4H), 2,68 (brs, 4H), 2,53-2,41 (m, 7H), 2,22 (s, 2H), 1,83-1,65 (m, 3H), 1,52 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (brs, 2H); [M+H]+ = 851,6.

[0557] Пример 105: (R)-3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-((R)-4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0558] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 14. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,58 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 6,97-6,85 (m, 3H), 5,37 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,12 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,07 (t, J = 16,0 Гц, 2H), 2,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,68 (s, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 4H), 2,01 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 1,84 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,55 (d, J = 4,0 Гц, 4H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 865,5.

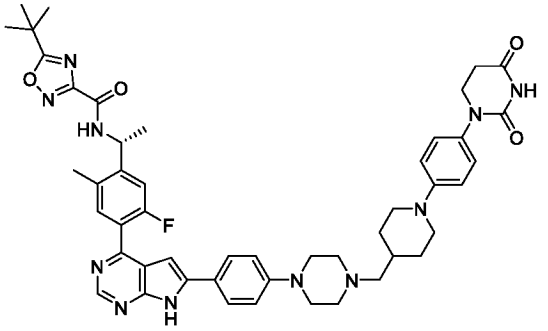
[0559] Пример 106: (R)-3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-((S)-4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0560] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 14. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,58 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,97-6,83 (m, 3H), 5,42-5,31 (m,

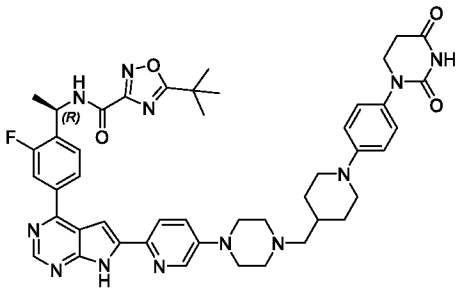
1H), 4,58 (s, 1H), 4,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,82 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ =865,6.

[0561] Пример 107: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0562] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,69 (d, J = 6,3 Гц, 4H), 3,28 (d, J = 30,9 Гц, 9H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,87-1,66 (m, 3H), 1,53 (d, J = 5,9 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (q, J = 14,1 Гц, 2H); [M+H]+ = 868,8.

[0563] Пример 108: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

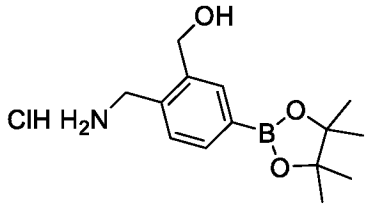


[0564] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 19. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,70 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,26 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,48-5,46 (m, 1H), 3,69-3,68 (m,

4H), 2,69-2,66 (m, 4H), 2,52-2,51 (m, 7H), 2,25-2,24 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,57 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,25-1,22 (m, 2H); [M+H]+ = 855,5.

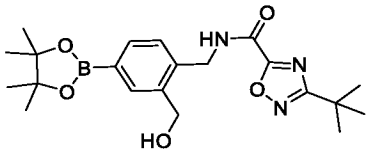
[0565] Пример 109: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

[0566] Стадия 1: (2-(аминометил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола гидрохлорид



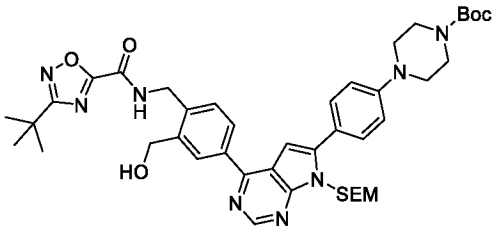
[0567] К раствору трет-бутил-(2-(гидроксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (2 г, 0,0055 моль) в диоксане (20 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. После завершения реакции, определяемого с помощью ЖХМС, смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток разбавляли MTBE (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь фильтровали для сбора осадка на фильтре с получением продукта (1,6 г, неочищенный), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. [M+H]+ = 264,3.

[0568] Стадия 2: 3-(трет-бутил)-N-(2-(гидроксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



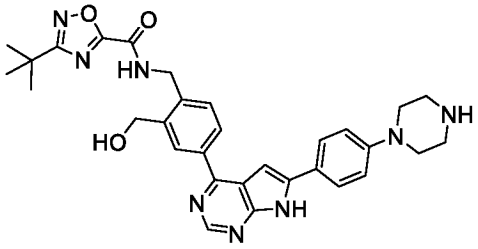
[0569] Смесь 3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилата натрия (340 мг, 2,0 ммоль), HOBT (450,9 мг, 3,34 ммоль) и EDCI (634,6 мг, 3,34 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем добавляли (2-(аминометил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола гидрохлорид (500 мг, 1,67 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. После завершения реакции определяли с помощью ЖХМС, смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3), промывали рассолом (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле PE:EA = 100%:0% ~ 50%:50% с получением целевого продукта (242 мг, 30%). [M+H-H_2O]+ = 398,3.

[0570] Стадия 10: трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-(гидроксиметил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



[0571] Смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,184 ммоль), 3-(трет-бутил)-N-(2-(гидроксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (160 мг, 0,386 ммоль), K_2CO_3 (81,2 мг, 0,588 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (13,4 мг, 0,0184 ммоль) в диоксан:вода (10 мл : 3 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 90 °C в течение ночи. Затем смеси давали остыть и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 100%:0% ~ 0%:100%) с получением целевого продукта (57 мг, 39%). [M+H]+ = 797,5.

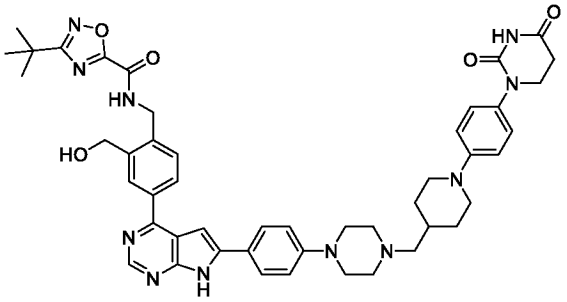
[0572] Стадия 4: 3-(трет-бутил)-N-(2-(гидроксиметил)-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0573] К раствору трет-бутил-4-(4-(4-(4-((3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-(гидроксиметил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (56 мг, 0,170 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем концентрировали смесь в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и доводили значение pH до 8 с помощью NH_3 (7 M в MeOH). Смесь перемешивали 30 минут при к.т. и концентрировали in vacuo с получением целевого продукта (50 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 567,5.

[0574] Стадия 5: 3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

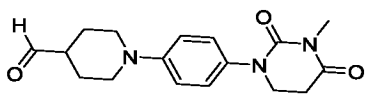
ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0575] Смесь 3-(трет-бутил)-N-(2-(гидроксиметил)-4-(6-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (50 мг, 0,088 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (32 мг, 0,106 ммоль) в ДХМ (5 мл):MeOH (5 мл), перемешивали в круглодонной колбе. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и добавляли HOAc по каплям (3 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (93,3 мг 0,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, определенного с помощью ЖХМС, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 95%:5%) с получением целевого продукта (18,11 мг, 24,1%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,54 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,73-3,67 (m, 4H), 3,29-3,23 (m, 4H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 5H), 2,23 (s, 2H), 1,83 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,25 (s, 3H); [M+H]+ = 852,8.

[0576] Пример 110: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(4-((1-(4-(3-метил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

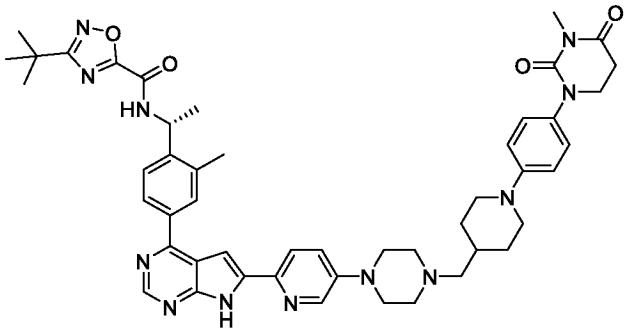
[0577] Этап 1: 1-(4-(3-метил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид



[0578] 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (100 мг, 0,3 ммоль), K_2CO_3 (229 мг, 1,7 ммоль) и MeI (236 мг, 1,7 ммоль) помещали в ДМФА (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

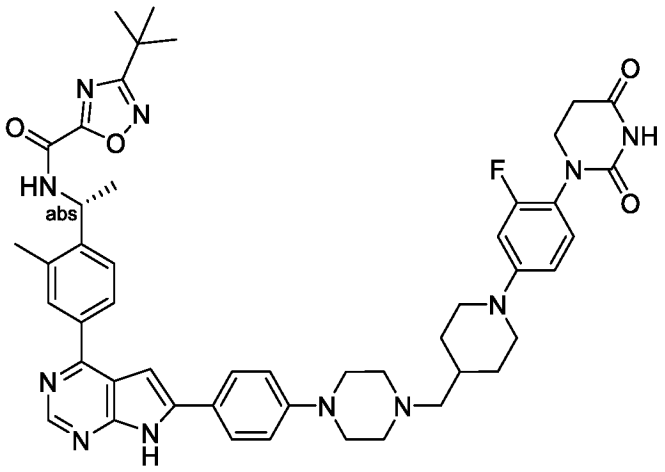
ночи до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением требуемого продукта (100 мг, 96%). [M+H]+ = 315,2.

[0579] Стадия 2: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(4-((1-(4-(3-метил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



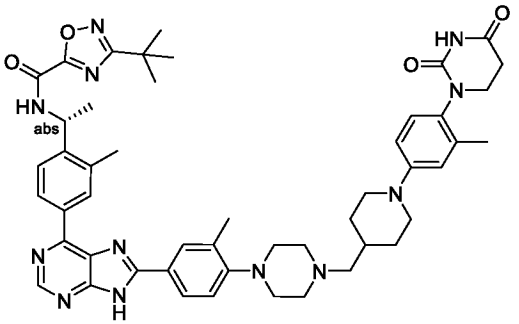
[0580] (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,2 ммоль), 1-(4-(3-метил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (100 мг, 0,3 ммоль) и AcOH (1 капля) помещали в ДХМ/MeOH (5 мл, 10:1). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. $NaBH(OAc)_3$ (84,8 мг, 0,4 ммоль) добавляли к смеси одной порцией и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 часа до тех пор, пока ЖХ-МС не показала, что весь исходный материал был израсходован. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (элюировали MeOH/ДХМ=1:10) с получением целевого продукта (33 мг, 38,2%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 9,96 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,42-5,38 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 5H), 3,41-3,38 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,82 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 3H); [M+H]+ = 865,5.

[0581] Пример 111: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



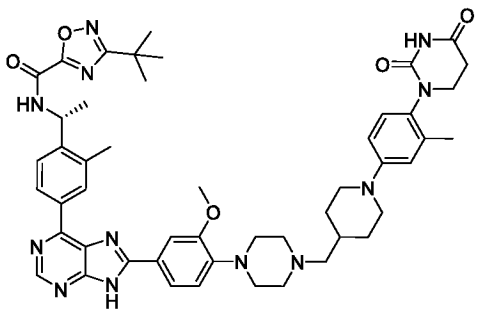
[0582] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 20. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,95 (s, J = 8,0 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23-7,06 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,83-6,75 (m, 2H), 5,38 (brs, 1H), 3,76 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,55-2,45 (m, 7H), 2,22 (s, 2H), 1,83-1,65 (m, 3H), 1,55 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,21 (brs, 2H); [M+H]+ = 868,5.

[0583] Пример 112: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилфенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



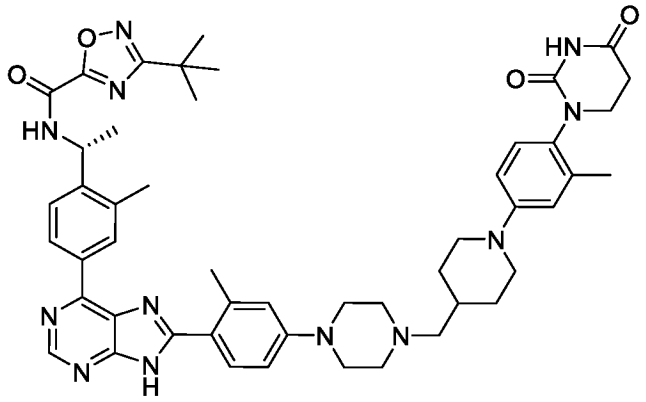
[0584] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,85 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,94 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,83-8,73 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,22-8,05 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,87-6,72 (m, 2H), 5,51-5,23 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 2,97 (s, 4H), 2,75-2,62 (m, 4H), 2,58-2,53 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,15 (m, 2H); [M+H]+ = 879,8.

[0585] Пример 113: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метоксифенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



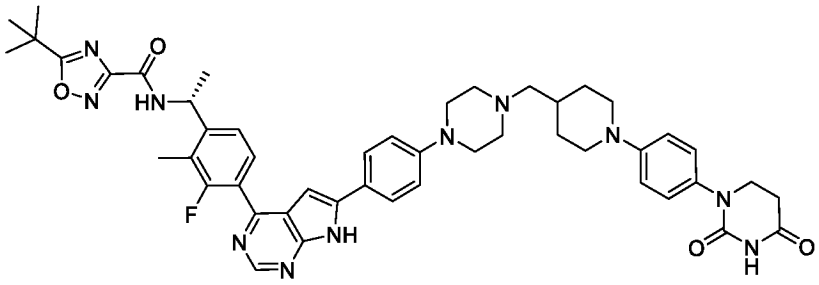
[0586] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 10,26 (s, 1H), 9,93 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85-8,75 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,01-7,85 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20-7,70 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80-3,55 (m, 5H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 5H), 2,35-2,15 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,55 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,30-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 895,8.

[0587] Пример 114: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(8-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилфенил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



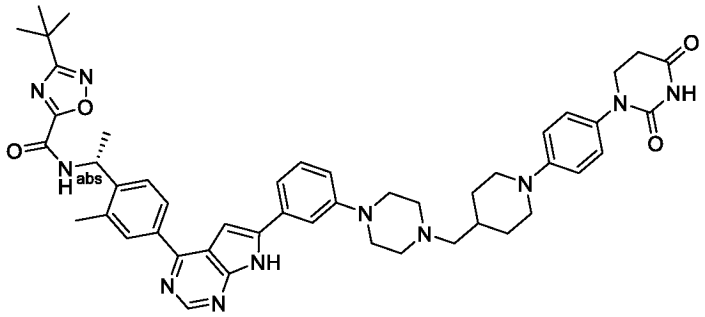
[0588] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,56 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,91 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09-6,90 (m, 3H), 6,85-6,75 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,76-3,60 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,34 (s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,91-1,65 (m, 3H), 1,55 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 130-1,15 (m, 2H); [M+H]+ = 879,6.

[0589] Пример 115: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



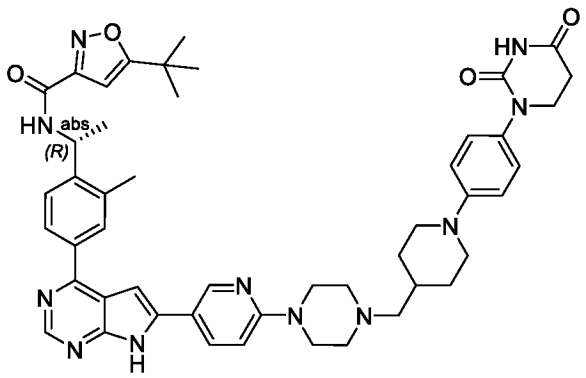
[0590] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,60 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,10-2,86 (m, 1H), 2,68 (s, 4H), 2,51-2,57 (m, 2H), 2,37 (d, J = 31,5 Гц, 4H), 2,22 (s, 2H), 1,79 (t, J = 21,4 Гц, 3H), 1,53 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (d, J = 11,7 Гц, 2H); [M+H]+ = 868,8.

[0591] Пример 116: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(3-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



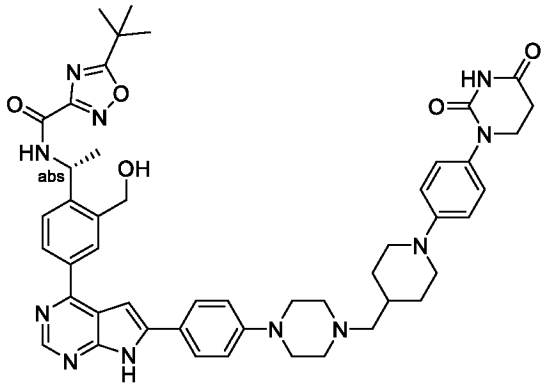
[0592] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,67 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,98 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00-6,85 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 3,69 (brs, 4H), 3,27 (brs, 4H), 2,68 (brs, 4H), 2,54 (s, 6H), 2,24 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,91 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 1,83 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,74 (brs, 1H), 1,55 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,15 (m, 2H); [M+H]+ = 850,8.

[0593] Пример 117: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)изоксазол-3-карбоксамид



[0594] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,59 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,35-9,24 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 4H), 3,65-3,56 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 5H), 2,55-2,52 (m, 5H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,27-1,21 (m, 2H); [M+H]+ = 850,5.

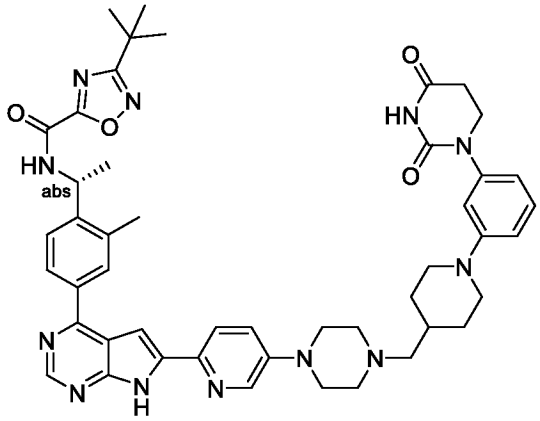
[0595] Пример 118: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0596] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, dmso) δ 12,53 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,46 – 5,30 (m, 2H), 4,93 – 4,70 (m, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 3,02 – 2,89 (m, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 4H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,23 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 1,81 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,29 - 1,24 (m, 2H). [M+H]+ = 866,8.

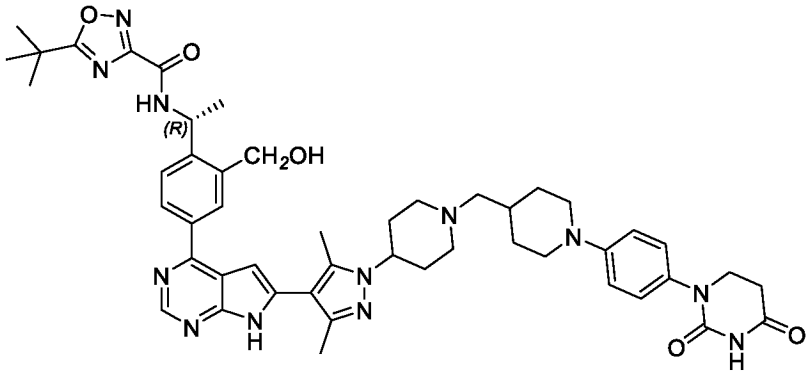
[0597] Пример 119: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



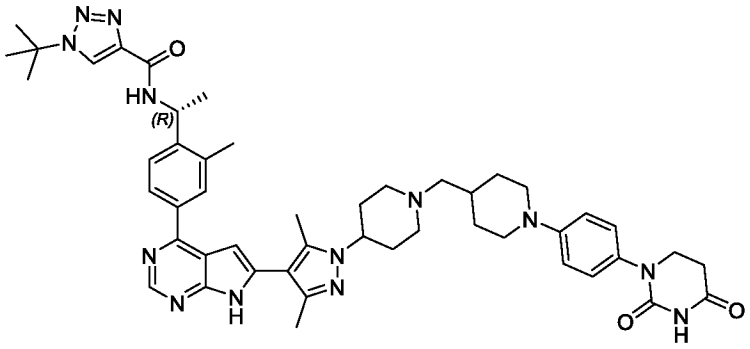
[0598] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,95 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,80-3,61 (m, 4H), 3,09-2,89 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 5H), 2,24 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,27-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 851,8.

[0599] Пример 120: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



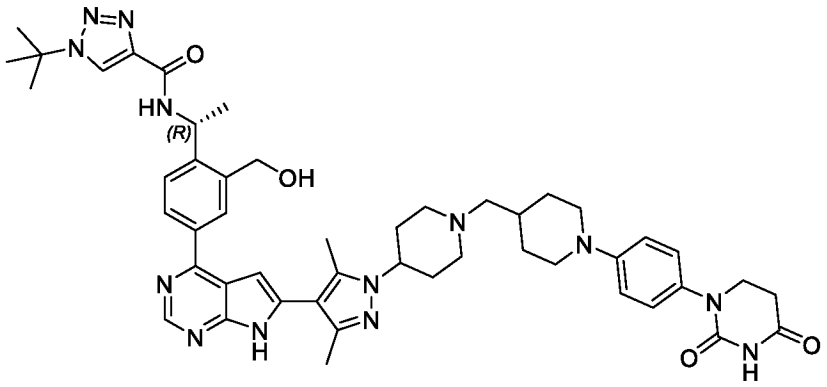
[0600] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,13 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,55 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,37-5,35 (m, 2H), 4,83-4,71 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,67-3,66 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 5H), 2,09-2,03 (m, 4H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,51 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,23-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 883,9.

[0601] Пример 121: (R)-1-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



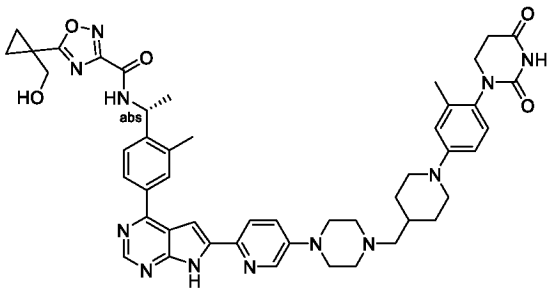
[0602] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,11 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,39-5,36 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,68-2,61 (m, 5H), 2,34-2,32 (m, 4H), 2,25-2,06 (m, 9H), 1,81-1,65 (m, 5H), 1,60 (s, 9H), 1,49 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,24-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 866,7.

[0603] Пример 122: (R)-1-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



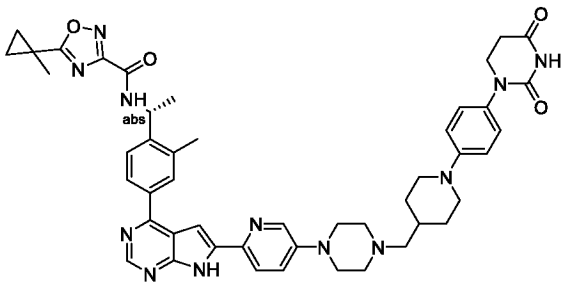
[0604] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,12 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,40-5,33 (m, 2H), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 9H), 1,81-1,78 (m, 4H), 1,59 (s, 9H), 1,50 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,24-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 882,9.

[0605] Пример 123: (R)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(гидроксиметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0606] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 13,63 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,42-7,23 (m, 2H), 5,42-5,33 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 5H), 3,68-3,65 (m, 5H), 3,24-3,09 (m, 7H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H); [M+H]+ = 879,6.

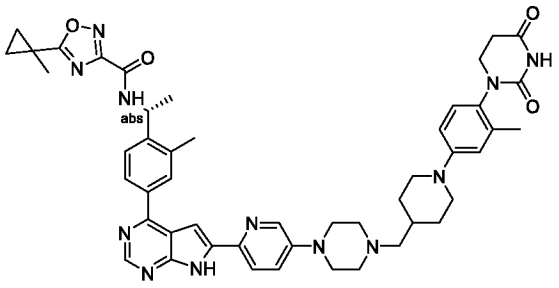
[0607] Пример 124: (R)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0608] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,98-8,55 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,11-7,90 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 7,04-6,84 (m, 3H), 5,44-5,26 (m, 1H), 3,77-3,51 (m, 9H), 3,47-3,42 (m, 3H), 2,74-2,61 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,93-1,62 (m, 3H), 1,61-1,43 (m, 6H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,29-1,08 (m, 5H); [M+H]+ = 849,6.

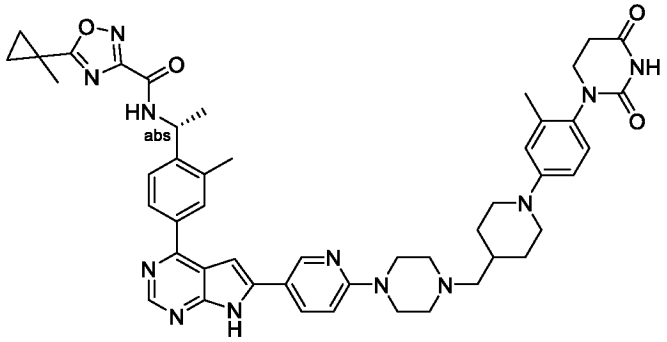
[0609] Пример 125: (R)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



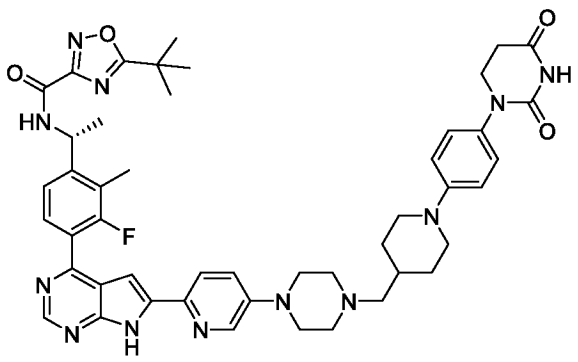
[0610] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,01-8,62 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,11-7,94 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08-6,89 (m, 2H), 6,86-6,67 (m, 2H), 5,46-5,28 (m, 1H), 3,79-3,54 (m, 7H), 3,53-3,39 (m, 3H), 3,38-3,36 (m, 3H), 2,83-2,61 (m, 5H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 6H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 5H); [M+H]+ = 863,6.

[0611] Пример 126: (R)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-5-1-(метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



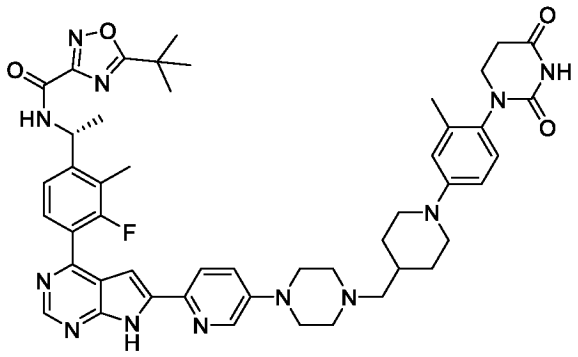
[0612] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,49 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16-7,90 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,31 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,87-6,71 (m, 2H), 5,45-5,24 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 3H), 3,53-3,36 (m, 4H), 2,74-2,62 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,90-1,61 (m, 7H), 1,57-1,47 (m, 6H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 5H); [M+H]+ = 863,6.

[0613] Пример 127: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



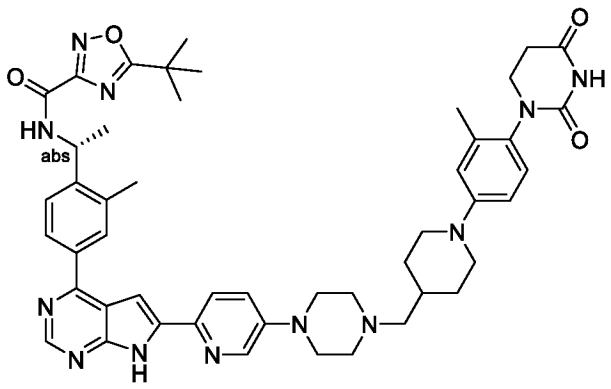
[0614] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,92 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 2,67 (s, 5H), 2,36-2,51 (m, 7H), 2,23 (s, 2H), 1,65-1,84 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 2H); [M+H]+ = 869,7.

[0615] Пример 128: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



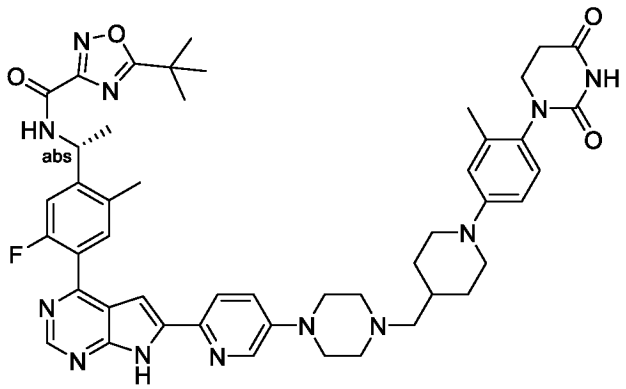
[0616] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,60 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,60-3,75 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 2,60-2,77 (m, 5H), 2,45-2,51 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,65-1,84 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,15-1,29 (m, 3H); [M+H]+ = 883,8.

[0617] Пример 129: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0618] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11-7,98 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 5,46-5,33 (m, 1H), 3,81-3,42 (m, 6H), 3,08-2,53 (m, 14H), 2,24 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,89-1,68 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,31-1,16 (m, 2H); [M+H]+ = 865,8.

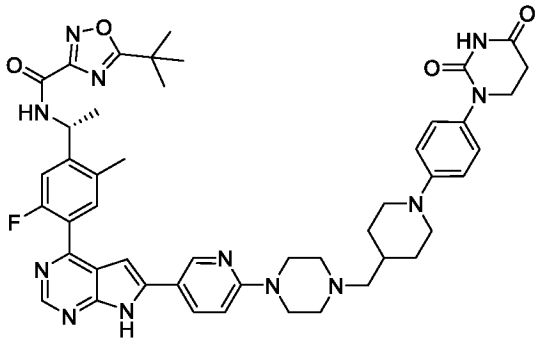
[0619] Пример 130: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0620] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,63 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 3,76-3,41 (m, 6H), 3,08-2,53 (m, 11H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,88-1,65 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,25-1,19 (m, 2H); [M+H]+ = 883,7.

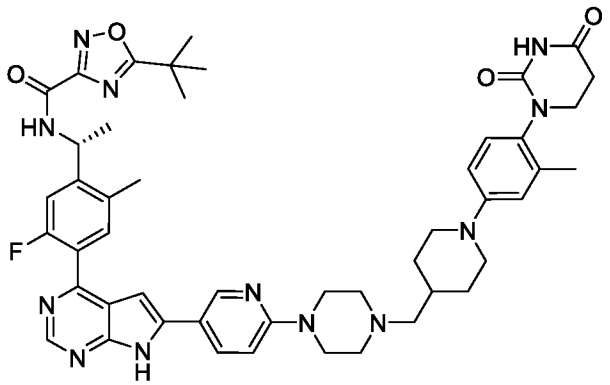
[0621] Пример 131: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0622] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,99-6,88 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,43-5,26 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,63-3,47 (m, 4H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 6H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,86-1,67 (m, 5H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,28-1,15 (m, 2H); [M+H]+ = 869,7.

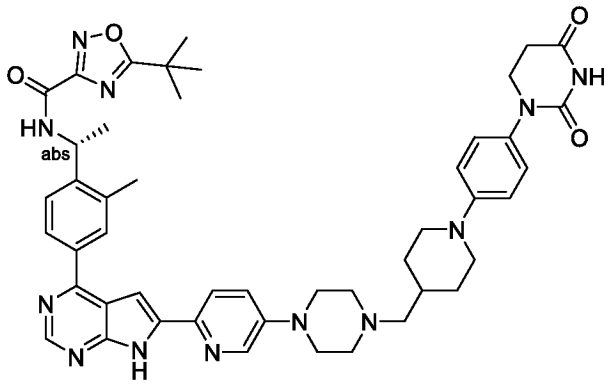
[0623] Пример 132: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0624] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,50-5,31 (m, 1H), 3,80-3,62 (m, 4H), 3,61-3,55 (m, 4H), 2,74-2,62 (m, 4H), 2,47-2,43 (m, 6H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84-1,71 (m, 5H), 1,55-1,50 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,27-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 883,8.

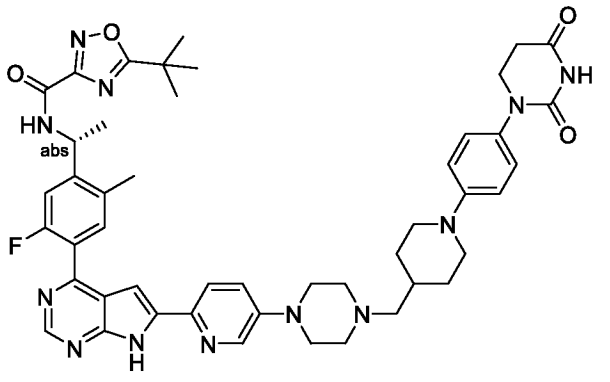
[0625] Пример 133: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0626] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11-7,98 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 5,46-5,33 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 2,76-2,53 (m, 14H), 2,24 (s, 2H), 1,89-1,68 (m, 5H), 1,53 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,31-1,16 (m, 2H); [M+H]+ = 851,6.

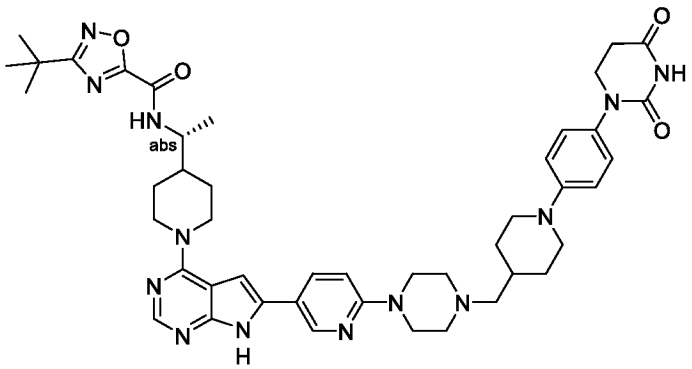
[0627] Пример 134: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0628] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,56 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,01-6,89 (m, 3H), 5,41-5,31 (m, 1H), 3,77-3,63 (m, 5H), 2,74-2,53 (m, 12H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,26-1,21 (m, 2H); [M+H]+ = 869,6.

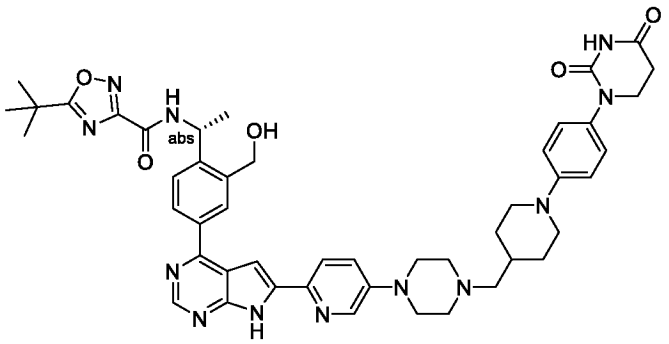
[0629] Пример 135: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(1-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0630] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,06 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20-6,78 (m, 6H), 4,86-4,65 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 3,00 (dd, J = 24,0, 12,0 Гц, 2H), 2,75-2,61 (m, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,21 (s, 1H), 1,90-1,62 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 4H); [M+H]+ = 844,6.

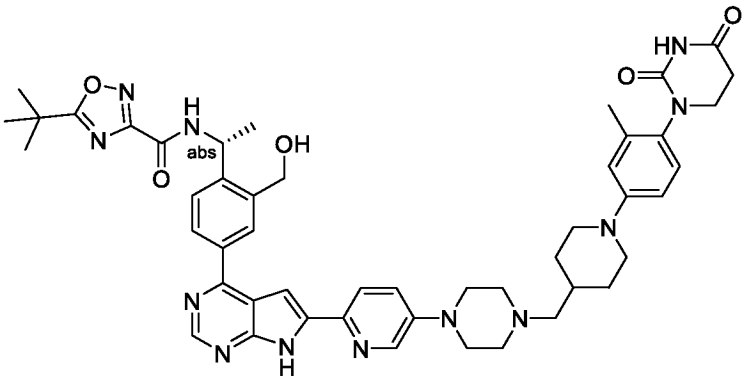
[0631] Пример 136: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0632] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,45-5,33 (m, 2H), 4,95-4,65 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 6H), 2,75-2,61 (m, 6H), 2,54 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H); [M+H]+ = 867,7.

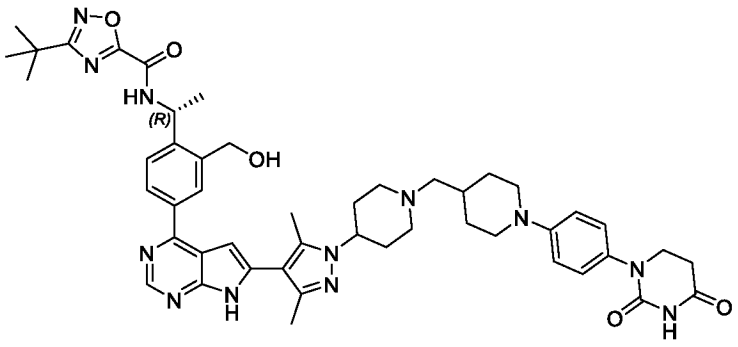
[0633] Пример 137: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-

1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



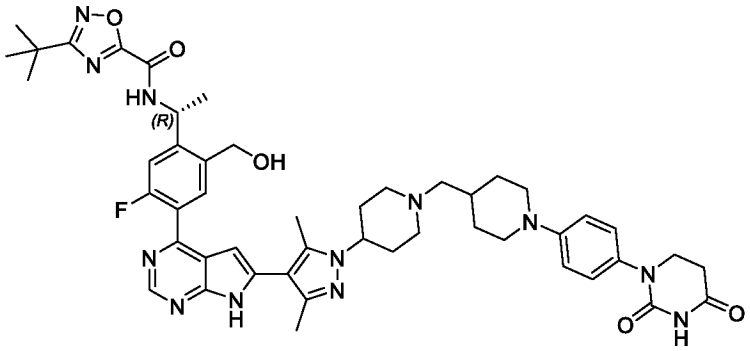
[0634] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,46-5,36 (m, 2H), 4,95-4,75 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,80-2,61 (m, 5H), 2,54 (s, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,30-1,18 (m, 5H); [M+H]+ = 881,9.

[0635] Пример 138: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0636] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,15 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,41-5,36 (m, 2H), 4,87-4,73 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 8H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,56 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,24-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 883,7.

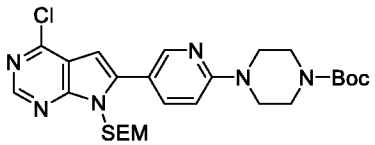
[0637] Пример 139: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0638] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,15 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,41-5,37 (m, 2H), 4,79-4,67 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,70-3,68 (m, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,68-2,64 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 4H), 2,09-2,03 (m, 4H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,57 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,24-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 901,7.

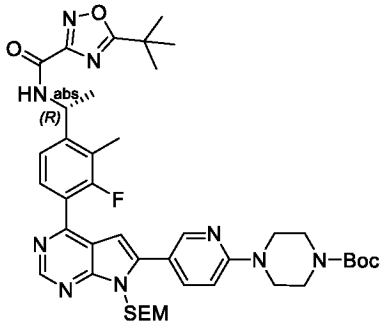
[0639] Пример 140: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

Этап 1: трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



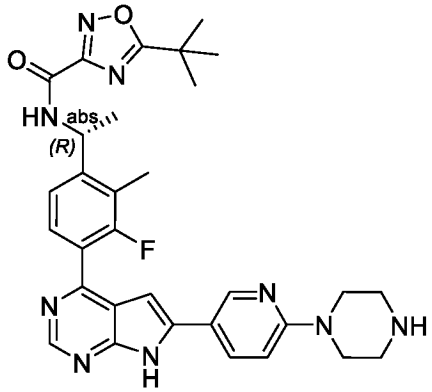
[0640] К смеси трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,05 г, 5,0 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли NaH (0,24 г 60% дисперсия в минеральном масле, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 60 мин. Затем добавляли SEM-Cl (1,02 г, 6,0 ммоль). ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакцию гасили 10% водным NaCl (10 мл). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением продукта (2,97 г, неочищенный), который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 545,8.

Стадия 2: трет-бутил (R)-4-(5-(4-(4-(1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)этил)-2-фтор-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0641] Смесь трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (147 мг, 0,27 ммоль), (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(3-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (120 мг, 0,27 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (20 мг, 0,027 ммоль) и Cs2CO_3 (270 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1 ~ 1:2 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (138 мг, 62%). [M+H]+ = 814,7.

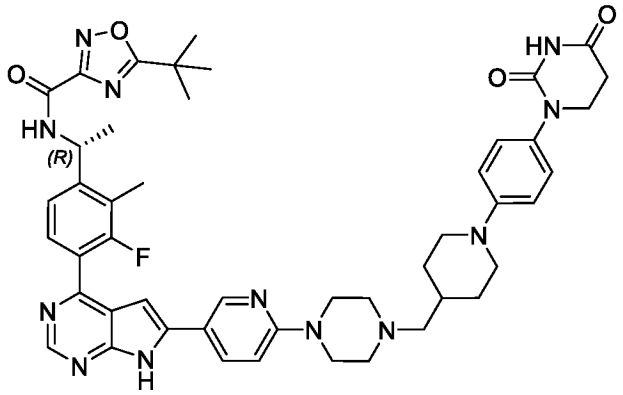
Этап 3: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(3-фтор-2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0642] Смесь трет-бутил (R)-4-(5-(4-(4-(1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)этил)-2-фтор-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (138 мг, 0,17 ммоль) и трифторуксусной кислоты (16 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли NH_3/H_2O (2 мл). Смесь

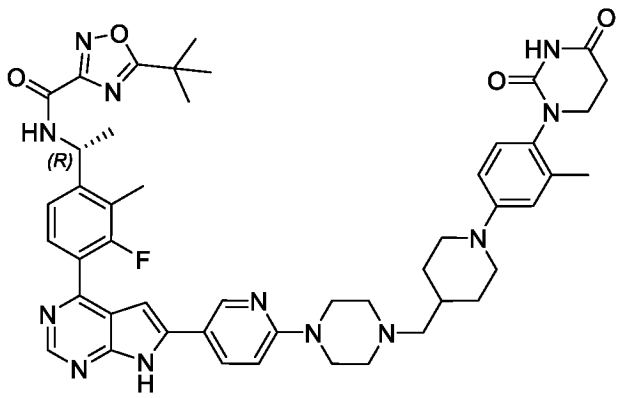
перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ЖХМС показала, что реакция завершена. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением продукта (415 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 584,4.

Стадия 4: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



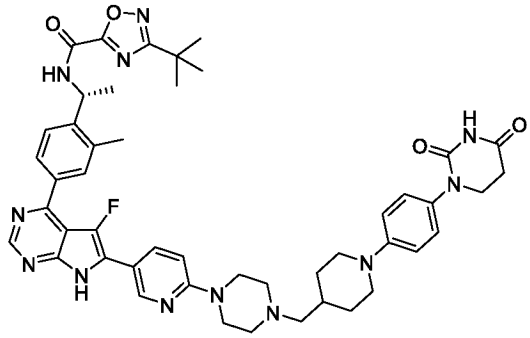
[0643] Смесь (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(3-фтор-2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (207 мг, неочищенный) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (40 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (10 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (212 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 7:1) с получением продукта (40 мг, 57%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,64 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,62 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74-7,57 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,03-6,88 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,48-5,32 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,62-3,54 (m, 4H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,48-2,43 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,18 (m, 2H); [M+H]+ = 869,8.

[0644] Пример 141: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



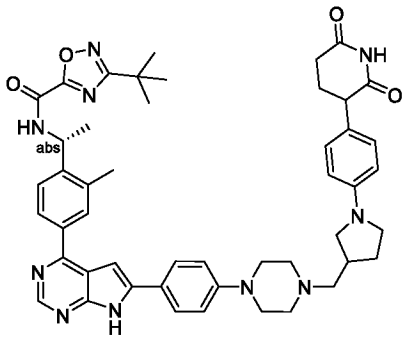
[0645] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,60 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,53-5,29 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 3H), 3,62-3,53 (m, 4H), 2,75-2,63 (m, 4H), 2,47-2,39 (m, 6H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,90-1,64 (m, 7H), 1,53 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,27-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 883,8.

[0646] Пример 142: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



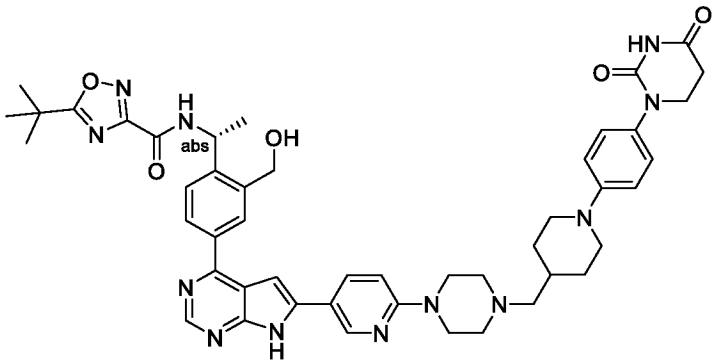
[0647] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,92 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 5,43-5,31 (m, 1H), 3,70 (t, J = 7,7 Гц, 4H), 3,60 (s, 4H), 2,67 (t, J = 11,0 Гц, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,22 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,23 (d, J = 11,3 Гц, 2H); 19F ЯМР (376,42 МГц, DMSO) δF -160,30; [M+H]+ = 869,7.

[0648] Пример 143: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



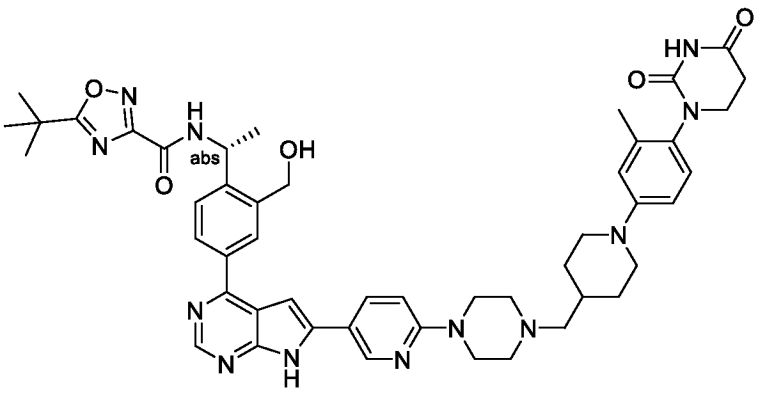
[0649] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 4H), 6,49 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 5,41-5,37 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,3-3,23 (m, 5H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,53-2,49 (m, 3H), 2,50-2,47 (m, 5H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 835,7.

[0650] Пример 144: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



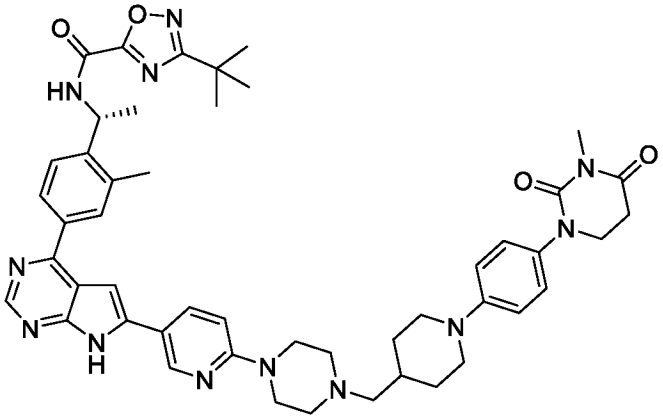
[0651] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,99-6,88 (m, 3H), 5,50-5,27 (m, 2H), 4,91-4,74 (m, 2H), 3,74-3,55 (m, 9H), 3,42 (s, 1H), 2,74-2,61 (m, 5H), 2,47 (s, 4H), 2,22 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H); [M+H]+ = 867,8.

[0652] Пример 145: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0653] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86-6,72 (m, 2H), 5,46-5,23 (m, 2H), 4,95-4,69 (m, 3H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,46 (dd, J = 12,0, 6,0 Гц, 3H), 2,74-2,60 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,54 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H); [M+H]+ = 881,8.

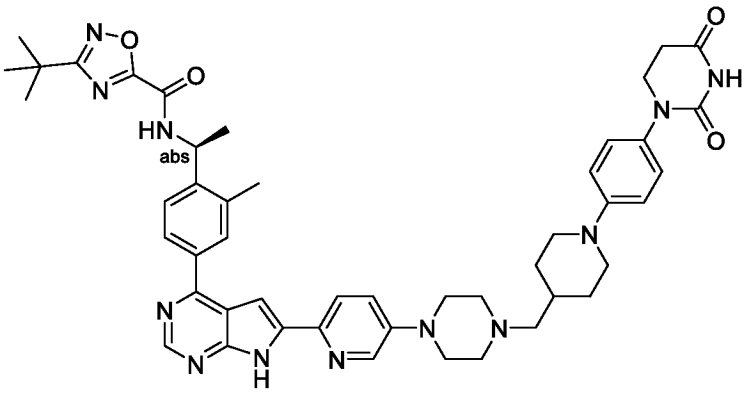
[0654] Пример 146: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(4-((1-(4-(3-метил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0655] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 9,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,96-6,92 (m, 3H), 5,40-5,36 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 4H), 2,52-2,50 (m, 4H), 2,25-2,20 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 865,8.

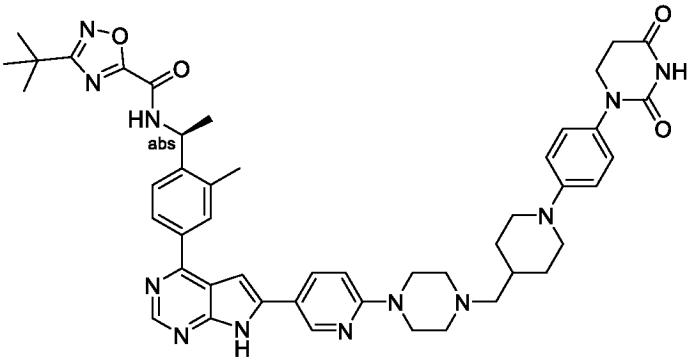
[0656] Пример 147: (S)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0657] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13-7,96 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,34 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,45-5,33 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 4H), 2,73-2,60 (m, 5H), 2,53 (s, 6H), 2,51 (d, J = 4,0 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 1,81 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,56 (d, J = 4,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 3H); [M+H]+ = 851,7.

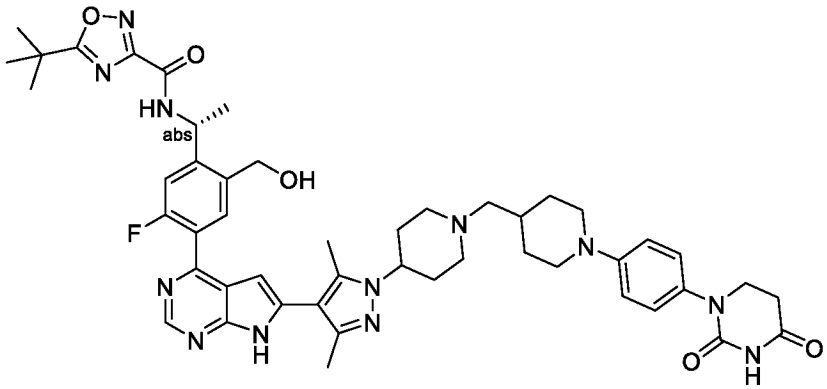
[0658] Пример 148: (S)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0659] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,58 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,98-9,90 (m, 1H), 8,93-8,65 (m, 2H), 8,22-8,13 (m, 1H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 3,75-3,50 (m, 9H), 2,67 (s, 5H), 2,55-2,52 (m, 3H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,58-1,51 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 3H); [M+H]+ = 851,8.

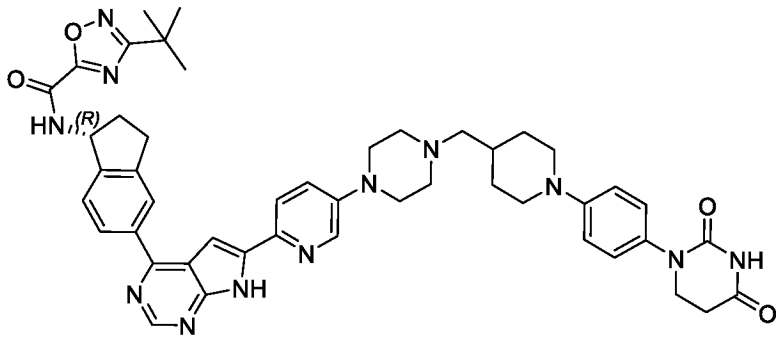
[0660] Пример 149: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-

3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0661] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,14 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,55 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,42-5,34 (m, 2H), 4,81-4,67 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,70-3,68 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,68-2,64 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 4H), 2,09-2,03 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,54 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,27-1,21 (m, 3H); [M+H]+ = 901,7.

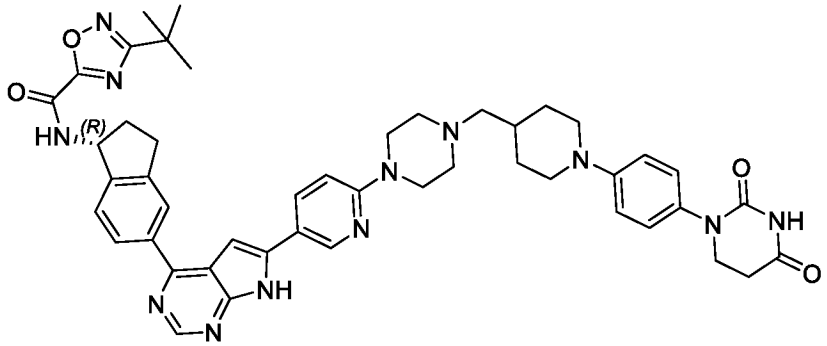
[0662] Пример 150: (R)-3-(трет-бутил)-N-(5-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0663] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,61 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 3H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,63-5,61 (m, 1H), 3,69-3,68 (m, 4H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 8H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 849,7.

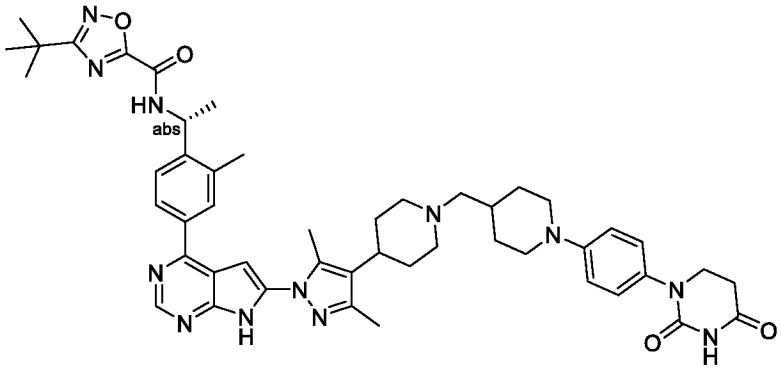
[0664] Пример 151: (R)-3-(трет-бутил)-N-(5-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



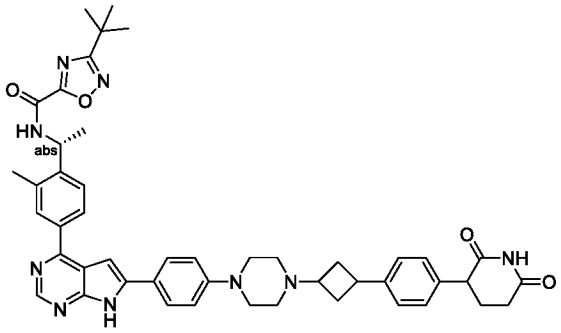
[0665] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 5,62-5,60 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 8H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,23-2,21 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,28-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 849,7.

[0666] Пример 152: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



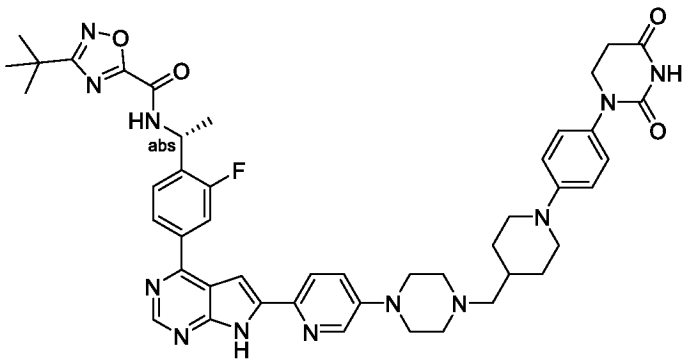
[0667] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,68 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,86-7,72 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,42-5,21 (m, 1H), 3,86-3,54 (m, 6H), 3,18-2,87 (m, 5H), 2,80-2,64 (m, 7H), 2,48-2,25 (m, 8H), 2,11-1,80 (m, 5H), 1,51 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H); [M+H] + = 867,9.

[0668] Пример 153: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(4-(4-(3-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)циклобутил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



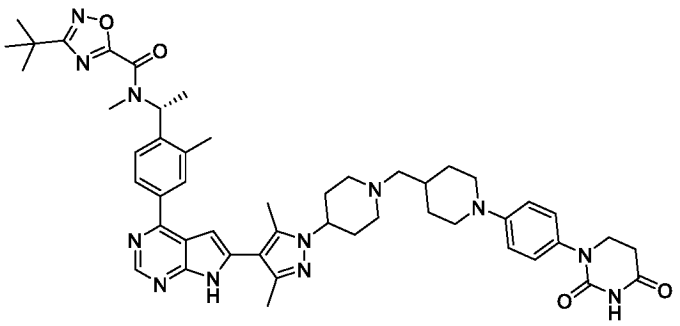
[0669] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,53 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,95 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22-7,14 (m, 5H), 7,03 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,38 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,00 (brs, 1H), 2,81-2,59 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,55 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 806,8.

[0670] Пример 154: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



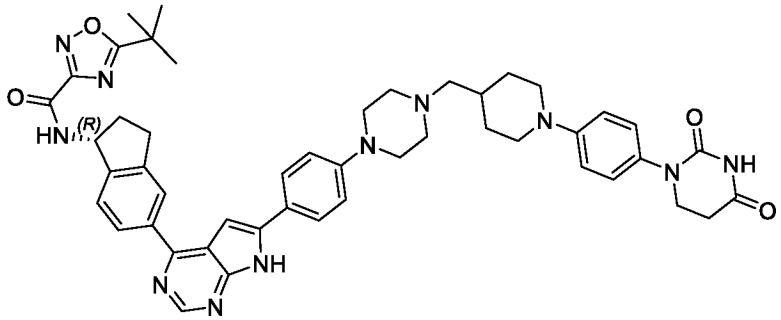
[0671] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,68 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 10,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15-8,04 (m, 2H), 7,98 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,62-5,42 (m, 1H), 3,81-3,58 (m, 4H), 3,10-2,82 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 4H), 2,54 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,60 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (s, 3H); [M+H]+ = 855,8.

[0672] Пример 155: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-N-метил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



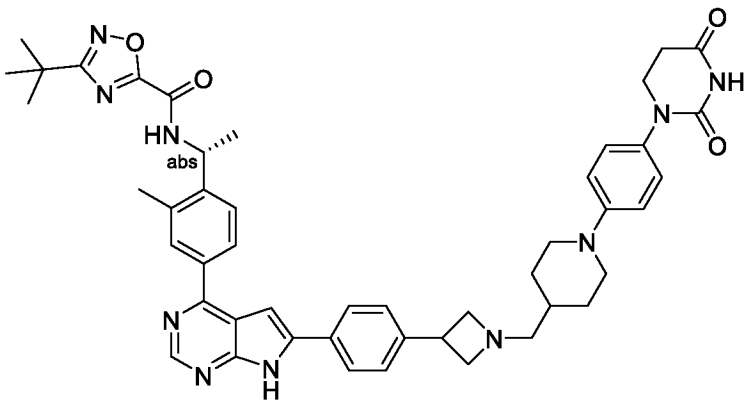
[0673] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,19 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15-8,01 (m, 2H), 7,73-7,55 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,83-6,71 (m, 1H), 6,02-5,87 (m, 1H), 3,71 (d, J = 6,8 Гц, 4H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 4H), 2,44-2,32 (m, 6H), 2,32-2,20 (m, 5H), 2,05 (s, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 11H); [M+H]+ = 881,7.

[0674] Пример 156: (R)-5-(трет-бутил)-N-(5-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



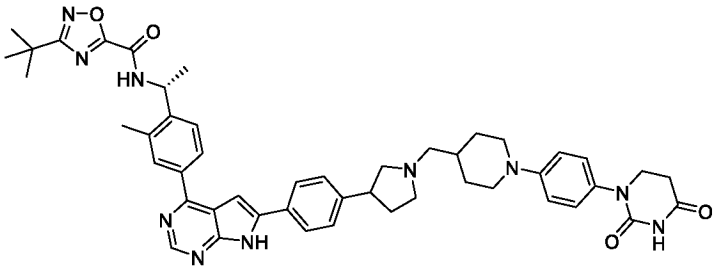
[0675] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,51 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,63-5,61 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,26-3,15 (m, 5H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 3H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,27-1,19 (m, 3H); [M+H]+ = 848,8.

[0676] Пример 157: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



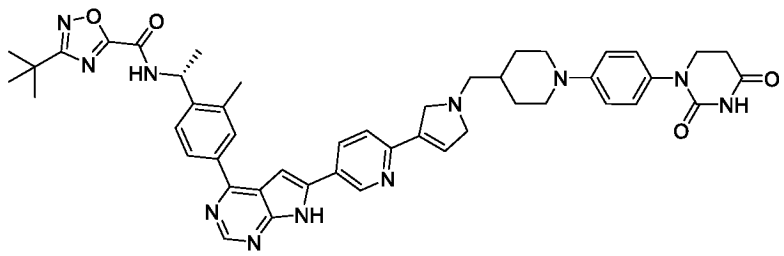
[0677] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,70 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,13-7,99 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,44-5,33 (m, 1H), 3,74-3,59 (m, 6H), 2,72-2,53 (m, 11H), 2,38 (s, 2H), 1,79 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31-1,22 (m, 2H); [M+H]+ = 821,8.

[0678] Пример 158: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(4-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



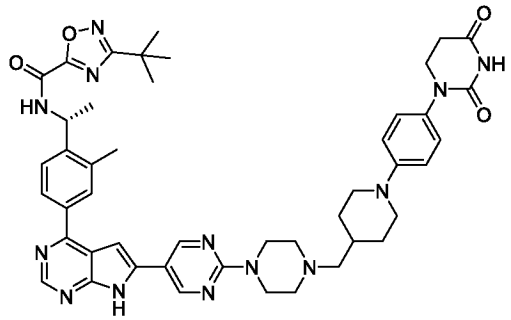
[0679] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,67 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,14-7,94 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,44-5,34 (m, 1H), 3,77-3,63 (m, 4H), 2,79-2,53 (m, 12H), 2,45-2,22 (m, 3H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H); [M+H]+ = 835,7.

[0680] Пример 159: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)$_2$,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



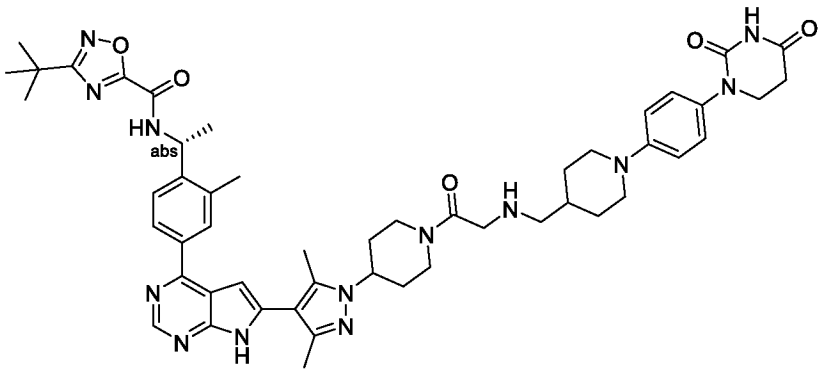
[0681] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,93 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,18-8,08 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,72-7,59 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,46-5,33 (m, 1H), 4,53-3,88 (m, 4H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,77-2,63 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 834,8.

[0682] Пример 160: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(2-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



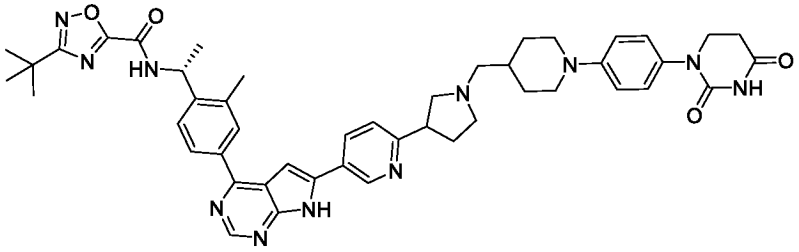
[0683] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,67 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,64-3,75 (m, 4H), 2,61-2,71 (m, 4H), 2,43-2,58 (m, 7H), 2,23 (s, 2H), 1,83 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,55 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,15-1,30 (m, 2H); [M+H]+ = 852,8.

[0684] Пример 161: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-(((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)глицил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



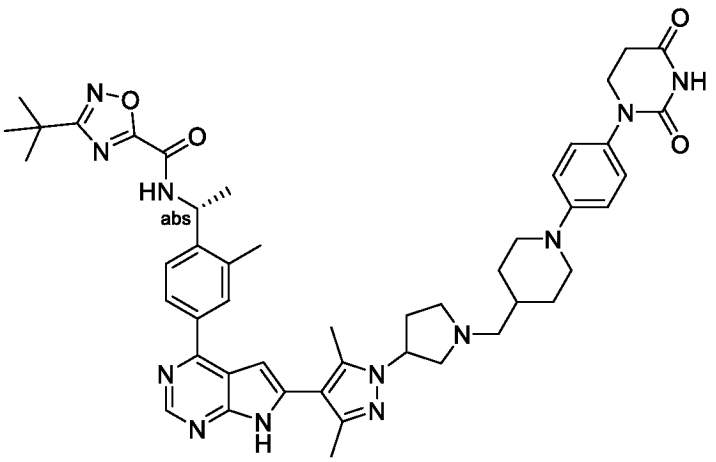
[0685] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,15 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,07-7,90 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,43-5,29 (m, 1H), 4,60-4,43 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 44,8, 16,0 Гц, 2H), 3,82 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,76-3,64 (m, 4H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 3H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,97-1,81 (m, 6H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H); [M+H]+ = 924,8.

[0686] Пример 162: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(6-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



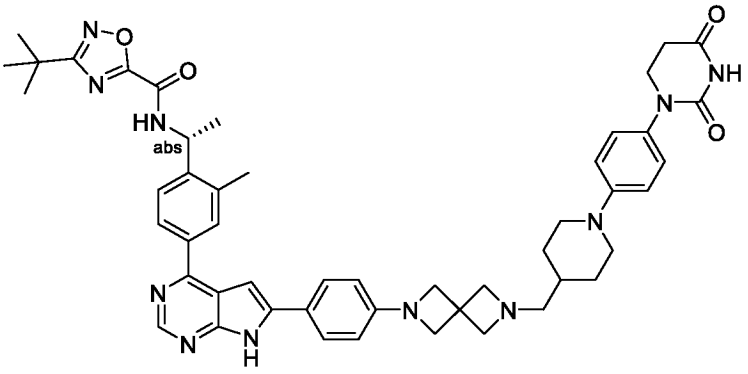
[0687] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,87 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,16-8,03 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,44-5,31 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,23 (s, 3H); [M+H]+ = 836,8.

[0688] Пример 163: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0689] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,16 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,09-7,90 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,47-5,17 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,21-2,76 (m, 4H), 2,74-2,55 (m, 6H), 2,45-2,10 (m, 9H), 1,85 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,54 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,30-1,18 (m, 3H); [M+H]+ = 853,8.

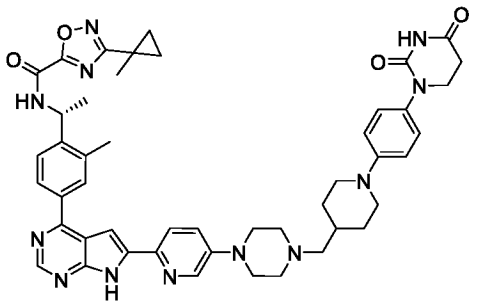
[0690] Пример 164: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(6-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0691] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,48 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,05 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,54 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,45-5,21 (m, 1H), 4,55-4,15 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,76-3,61 (m, 4H), 3,20-2,80 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 4H), 2,53 (s, 4H), 1,76 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,33-1,22 (m, 3H); [M+H]+ = 862,9.

[0692] Пример 165: (R)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-

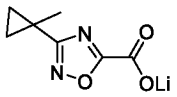
d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-3-1-(метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0693] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11-7,98 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51-7,35 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,41-5,28 (m, 1H), 3,84-3,53 (m, 5H), 2,75-2,58 (m, 5H), 2,57-2,51 (m, 7H), 2,32-2,14 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 4H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,39-1,10 (m, 5H), 1,03-0,95 (m, 2H); [M+H]+ = 849,8.

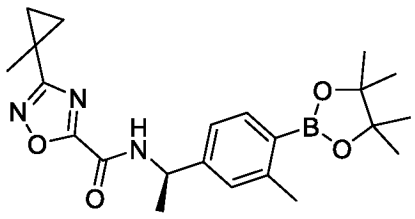
[0694] Пример 166: (R)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-3-1-(метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: литий 3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилат



[0695] К смеси этил-3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилата (1,0 г, 5,0 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (5 мл/5 мл/1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,23 г, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта (1,48 г, неочищенный), который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 168,8.

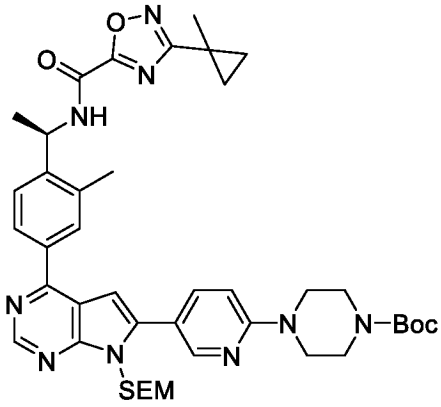
Стадия 2: (R)-N-(1-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0696] К смеси 3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилата лития (1,48 г, неочищенный) в ДМФА (15 мл) добавляли (R)-1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-

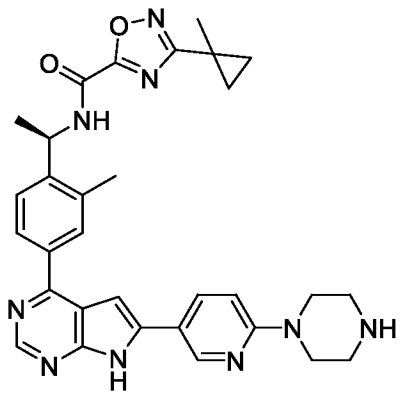
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-амин (1,49 г, 5,0 ммоль), HOBT (1,02 г, 7,5 ммоль) и EDCI (1,44 г, 7,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. К реакции добавляли воду (50 мл) и экстрагировали PE/EtOAc (5:1, 50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением продукта (1,5 г, 73% в две стадии). [M+H]+ = 411,8.

Стадия 3: трет-бутил-(R)-4-(5-(4-(3-метил-4-(1-(3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



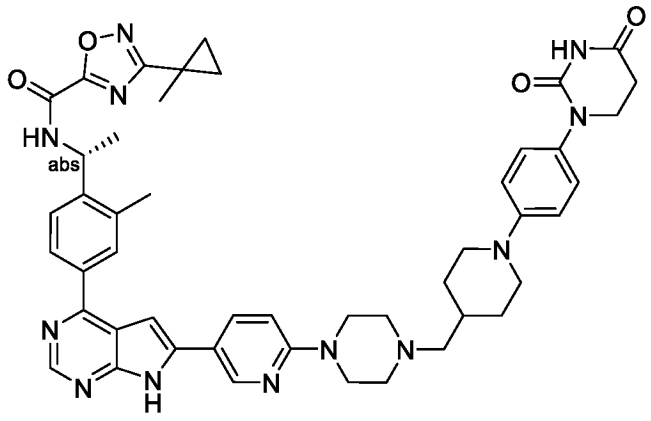
[0697] Смесь (R)-N-(1-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (206 мг, 0,5 ммоль), трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (272 мг, 0,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 мг, 0,05 ммоль) и $Cs2CO_3$ (325 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1 ~ 1:100 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (190 мг, 48%). [M+H]+ = 794,7.

Стадия 4: (R)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0698] Смесь трет-бутил-(R)-4-(5-(4-(3-метил-4-(1-(3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 0,24 ммоль) и трифторуксусной кислоты (10 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (15 мл) и добавляли NH_3/H_2O (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершена. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением продукта (524 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 564,8.

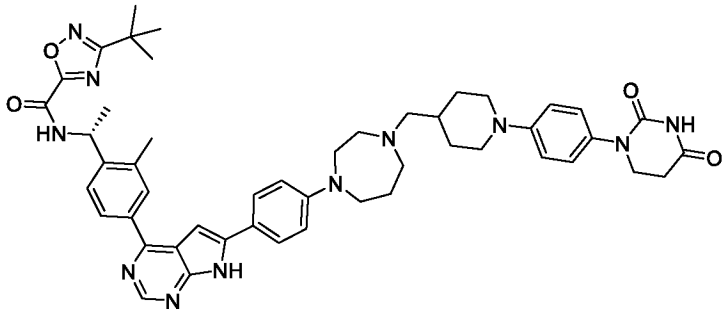
Стадия 5: (R)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-3-1-(метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0699] Смесь (R)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (260 мг, неочищенный) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (50 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (10 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (212 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе

при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 8:1) с получением продукта (35 мг, 41%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,62 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,01-9,79 (m, 1H), 8,98-8,57 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,12-7,96 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,03-6,85 (m, 3H), 5,45-5,27 (m, 1H), 3,84-3,48 (m, 9H), 2,75-2,61 (m, 4H), 2,48-2,37 (m, 3H), 2,30-2,13 (m, 2H), 1,93-1,69 (m, 3H), 1,57-1,43 (m, 6H), 1,30-1,16 (m, 7H), 1,03-0,94 (m, 2H); [M+H]+ = 849,8.

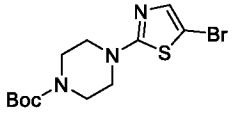
[0700] Пример 167: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-1,4-диазепан-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0701] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,44 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,95 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08 (J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18-7,04 (m, 3H), 6,91-6,77 (m, 4H), 5,41-5,33 (m, 1H), 3,70-3,51 (m, 8H), 3,16-2,91 (m, 2H), 2,79-2,58 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,27-1,10 (m, 3H); [M+H]+ = 864,5.

[0702] Пример 168: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(2-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

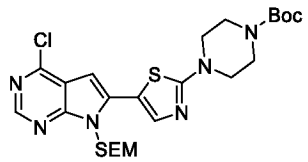
Стадия 1: трет-бутил-4-(5-бромтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0703] Смесь 2,5-дибромтиазола (4,8 г, 0,02 моль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (4,5 г, 0,024 моль) и K_2CO_3 (5,5 г, 0,04 моль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на

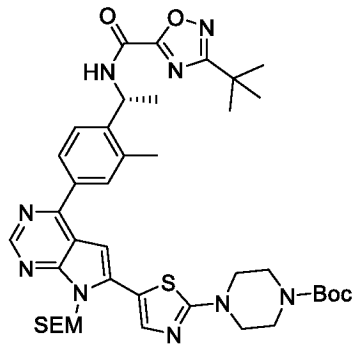
силикагеле, элюируя EtOAc в PE от 0% до 40% с получением продукта (4,2 г, 60,8%). [M+H]+ = 348,0.

Стадия 2: трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



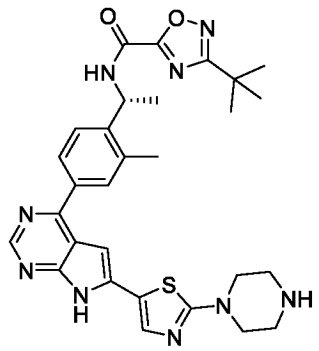
[0704] Смесь 4-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси) метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (3 г, 7,3 ммоль), трет-бутил-4-(5-бромтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,3 г, 9,5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (267 мг, 0,36 ммоль), K_3PO_4 (3,1 г, 14,6 ммоль) в диоксане (60 мл) и H_2O (12 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE от 0% до 30% с получением продукта (2 г, 49,6%). [M+H]+ = 551,2.

Стадия 3: трет-бутил-(R)-4-(5-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



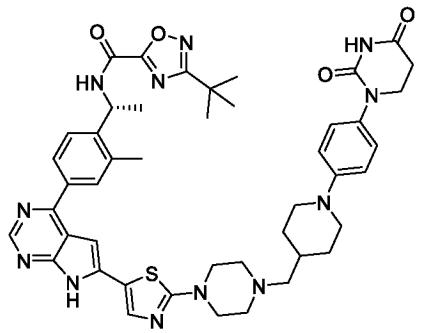
[0705] Смесь трет-бутил-4-(5-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 2 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (908 мг, 2,2 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (146 мг, 0,2 ммоль) и 2,0 н. Na_2CO_3 (водн., 3 мл, 6 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE от 0% до 40% с получением продукта (1,1 г, 68,7%). [M+H]+ = 802,4.

Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(2-(пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0706] К раствору трет-бутил-(R)-4-(5-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,62 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 7,0 н. NH_3 в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали под вакуумом с получением продукта (500 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 572,2.

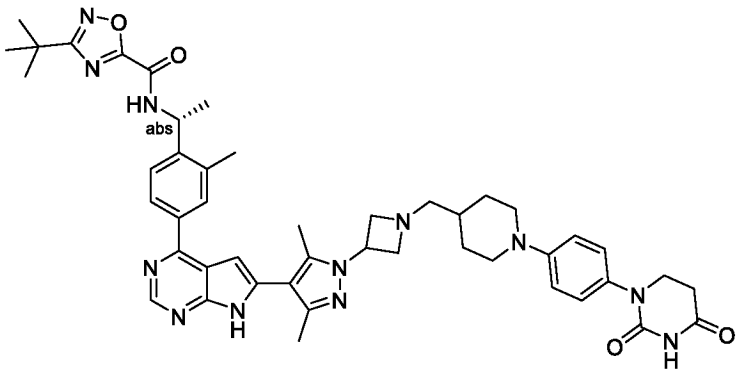
Стадия 5: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(2-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0707] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(2-(пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (500 мг, 0,87 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (527 мг, 1,75 ммоль) и AcOH (0,2 мл) в MeOH (10 мл) и ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем к указанной выше смеси добавляли STAB (371 мг, 1,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ от 0% до 11% с получением продукта (132,6 мг, 17,7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,67 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 4H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,31-3,30 (m, 3H), 2,73-2,61 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,54 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29-1,17 (m, 3H); [M+H]+ = 857,4.

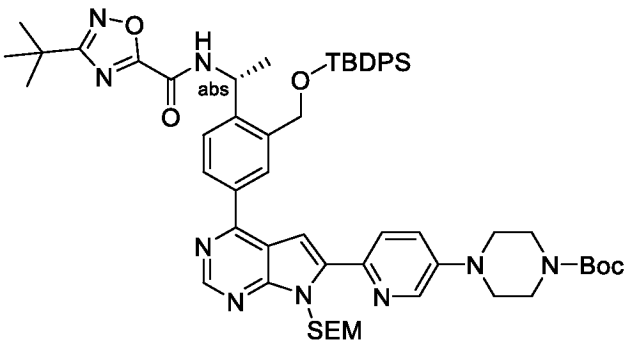
[0708] Пример 169: 3-(трет-бутил)-N-(-1-(4-(6-(1-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0709] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,18 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,14-7,92 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,52-5,24 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,82-3,62 (m, 5H), 3,40 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,71-2,60 (m, 4H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,80 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,54 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,24 (s, 4H); [M+H]+ = 839,7.

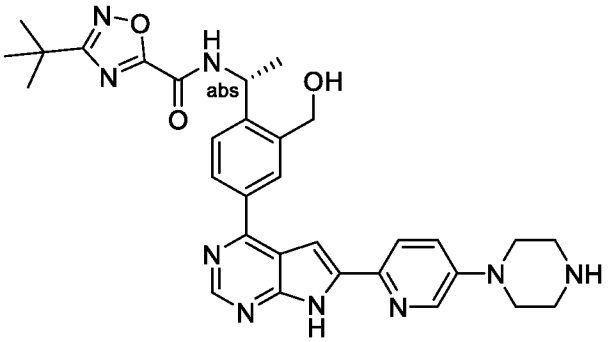
[0710] Пример 170: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-(R)-4-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



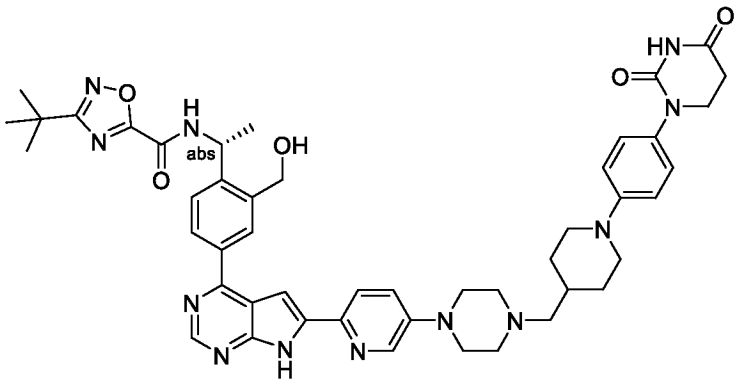
[0711] Смесь трет-бутил-4-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,273 ммоль), (R)-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)бороновой кислоты (160 мг, 0,273 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 0,0137 ммоль) и K_2CO_3 (60 мг, 0,437 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 93 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100%:0% ~ 50%:50% градиентное элюирование) с получением продукта (133 мг, 46%). [M+H]+ = 1050,0.

Стадия 2: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-(гидроксиметил)-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



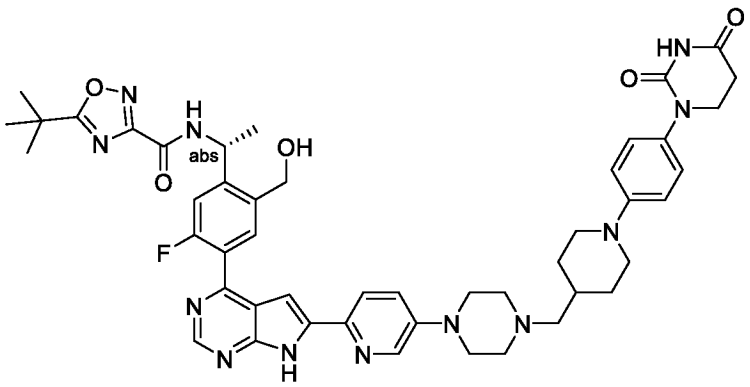
[0712] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(R)-4-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)фенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (133 мг, 0,127 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (7,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем концентрировали смесь в вакууме. Остаток разбавляли MeOH (5 мл) и добавляли NH_3 (7 M в MeOH, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (387 мг, неочищенный). [M+H]+ = 582,4.

Стадия 3: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0713] Раствор (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-(гидроксиметил)-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (200 мг, неочищенный) в ДХМ (4 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре. Добавляли 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (156 мг, 0,518 ммоль) и HOAc (0,06 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (292,5 г, 1,38 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100%:0% ~ 92%:8% градиентное элюирование) с получением продукта (10,76 мг, 3,6%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,63 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,45-5,35 (m, 2H), 5,00-4,64 (m, 2H), 3,78-3,62 (m, 5H), 2,98 (s, 2H), 2,68 (t, J = 8,0 Гц, 5H), 2,54 (s, 4H), 2,24 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,57 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,30-1,24 (m, 2H); [M+H]+ = 867,7.

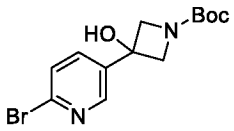
[0714] Пример 171: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



[0715] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,64 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,05-6,88 (m, 3H), 5,46-5,34 (m, 2H), 4,85-4,68 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 4H), 2,98 (s, 4H), 2,72-2,62 (m, 6H), 2,54 (s, 5H), 2,24 (s, 2H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,73 (s, 2H), 1,55 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 1,43 (s, 9H); [M+H]+ = 885,7.

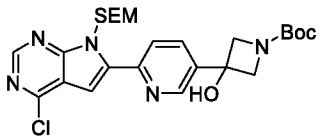
[0716] Пример 172: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-3-(6-бромпиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат



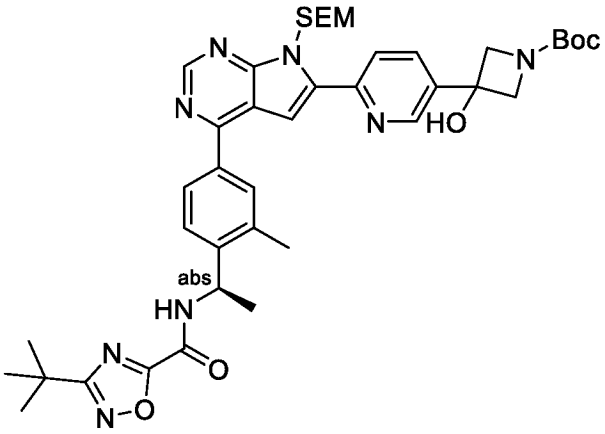
[0717] При -25 °C к раствору 2-бром-5-иодпиридина (5,0 г, 17,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли раствор изопропилмагния хлорида (2,5 М в ТГФ, 8,0 мл, 20 ммоль) и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (3,6 г в 10 мл ТГФ, 21,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали 100,0 мл EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением продукта (5,4 г, 93%). [M+H]+ = 329,2.

Стадия 2: трет-бутил-3-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-гидроксиоазетидин-1-карбоксилат



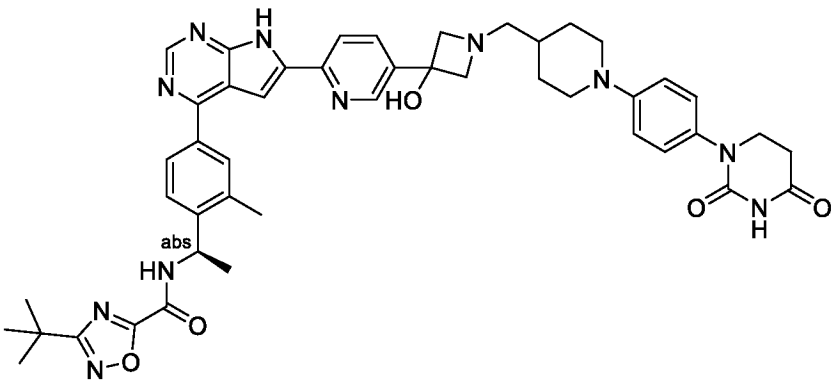
[0718] Смесь 4-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси) метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (6,5 г, 15,8 ммоль), трет-бутил-3-(6-бромпиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (5,0 г, 15,2 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,0 г, 1,37 ммоль) и TMSOK (4,1 г, 32 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1 ~ 1:1 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (5?5 г, 65,8%). [M+H]+ = 532,4.

Стадия 3: трет-бутил-(R)-3-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат



[0719] Смесь трет-бутил-3-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 3,8 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (1,7 г, 4,1 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 г, 0,27 ммоль) и $Cs2CO_3$ (2,0 г, 6,1 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1 ~ 2:1 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (1,2 г, 40%). [M+H]+ = 783,7.

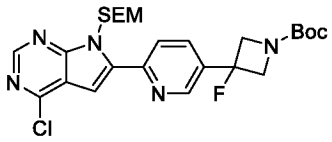
Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0720] Раствор трет-бутил-(R)-3-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (220 мг, 8,9 ммоль) в трифторуксусной кислоте (8 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(3-гидроксиазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (230 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(3-гидроксиазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (230 мг, неочищенный) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (80 мг, 0,27 ммоль) в 1,2-дихлорметане (30 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (100 мг, 0,47 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 100:15 градиентное элюирование) для получения продукта (65 мг, 28%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,82 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,28-8,01 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,44-5,33 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 6H), 2,73-2,53 (m, 11H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,34-1,22 (m, 2H); [M+H]+ = 838,4.

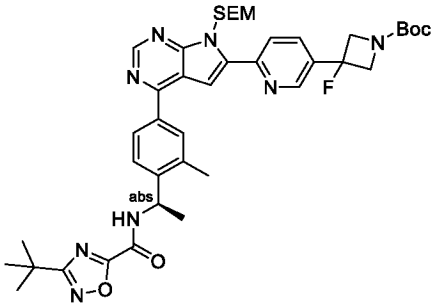
[0721] Пример 173: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-фторазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-3-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат



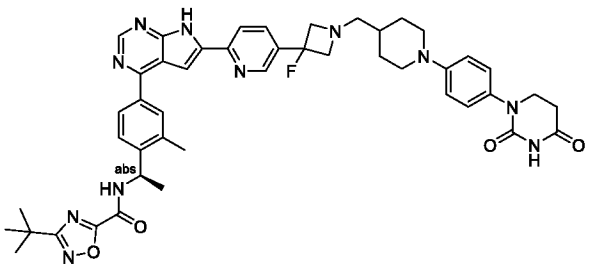
[0722] К раствору трет-бутил-3-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (520 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли раствор DAST (700 мг, 4,35 ммоль) в 10 мл ДХМ при -60 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -60 °C, затем нагревали до -10 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали 50 мл ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EtOAc = 5:1 ~ 1:1 градиентное элюирование) с получением продукта (230 мг, 44%). [M+H]+ = 534,5.

Стадия 2: трет-бутил-(R)-3-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат



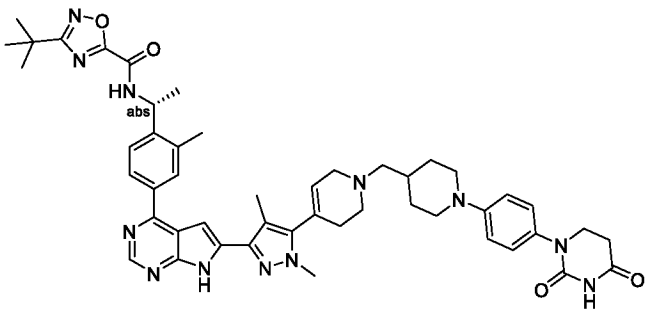
[0723] Смесь трет-бутил-3-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,41 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (200 мг, 0,48 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,02 г, 0,027 ммоль) и $Cs2CO_3$ (200 мг, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1 ~ 2:1 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (280 мг, 87%).

Стадия 3: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-фторазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



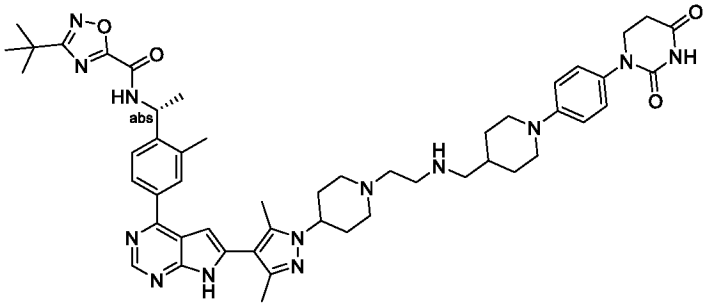
[0724] Раствор трет-бутил-(R)-3-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (280 мг, 0,36 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (300 мг, неочищенный) (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(3-фторазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(3-фторазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (300 мг, неочищенный) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (130 мг, 0,43 ммоль) в 1,2-дихлорметане (20 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (200 мг, 0,94 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 100:15 градиентное элюирование) для получения продукта (160 мг, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,90 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,32 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 3H), 5,45-5,32 (m, 1H), 3,86-3,50 (m, 10H), 2,73-2,53 (m, 7H), 1,87-1,69 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,33-1,19 (m, 2H); [M+H]+ = 840,8.

[0725] Пример 174: 3-(трет-бутил)-N-(-1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)$_1$,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



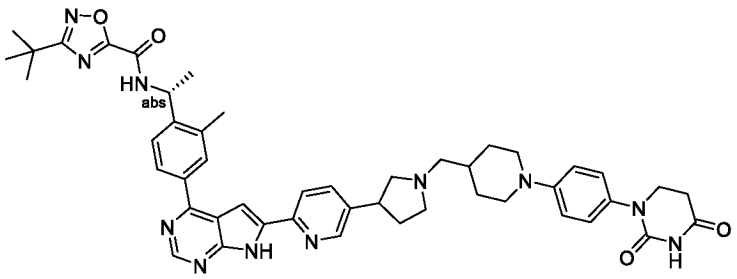
[0726] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,45 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,97-9,88 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,10-7,92 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,01-6,87 (m, 3H), 5,94-5,82 (m, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 3,92-3,66 (m, 9H), 3,24-3,09 (m, 3H), 3,10-2,82 (m, 4H), 2,76-2,63 (m, 6H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H); [M+H]+ = 865,9.

[0727] Пример 175: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(1-(1-(2-(((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)этил)пиперидин-4-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



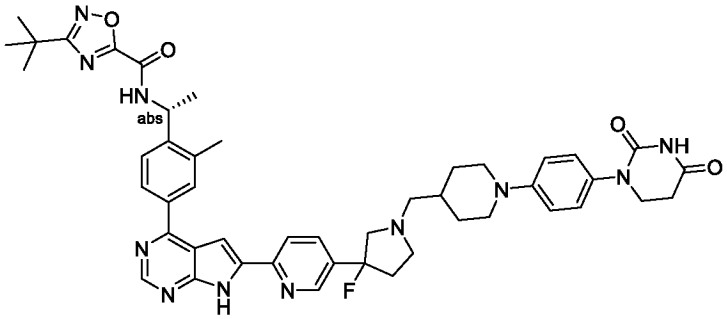
[0728] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,14 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,93 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,08-7,92 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,78-3,63 (m, 5H), 3,10-2,82 (m, 8H), 2,68 (s, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 4H), 1,96-1,72 (m, 5H), 1,54 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H); [M+H]+ = 910,9.

[0729] Пример 176: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0730] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,80 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,96 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32-7,86 (m, 4H), 7,69 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,44-5,33 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 2,85-2,53 (m, 17H), 1,88 (s, 2H), 1,56 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,16 (m, 2H); [M+H]+ = 836,8.

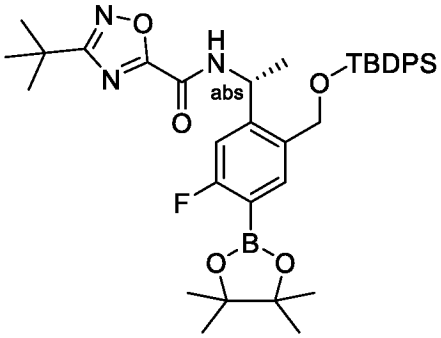
[0731] Пример 177: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0732] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,87 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,14-7,95 (m, 3H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,43-5,34 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 4H), 3,23-2,53 (m, 13H), 2,47-2,27 (m, 2H), 1,85 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,24 (m, 2H); [M+H]+ = 854,7.

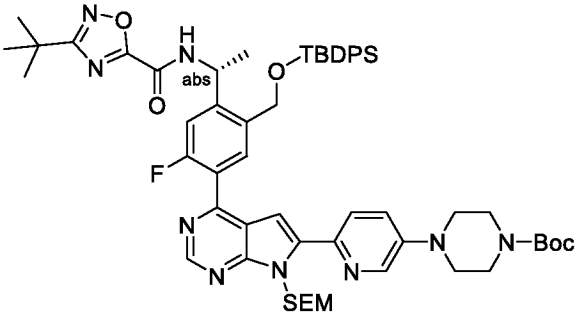
[0733] Пример 178: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0734] К раствору натрия 3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилата (1,28 г, 0,00665 моль) в ДХМ (30 мл) добавляли ДМФА (0,06 мл). Затем по каплям добавляли $(COCl)_2$ (6,65 мл, 2 М в ТГФ, 0,0133 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли ДХМ (30 мл) и фильтровали. Фильтрат по каплям добавляли в раствор (R)-1-(2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-амина (2,62 г, 0,00493 моль) и ТЕА (2,48 г, 0,0246 моль) в ДХМ (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. После определенного с помощью ЖХМС завершения реакции, смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100%:0% ~ 75%:25% градиентное элюирование) с получением продукта (2,8 г, неочищенный). [M+H]+ = 686,7.

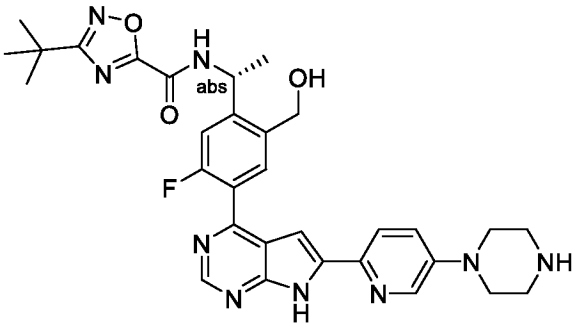
Стадия 2: трет-бутил-(R)-4-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-фторфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0735] Смесь трет-бутил-4-(6-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,368 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (327 мг, 0,478 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (13,5 мг, 0,0184 ммоль) и K_2CO_3 (91,4 мг, 0,662 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при

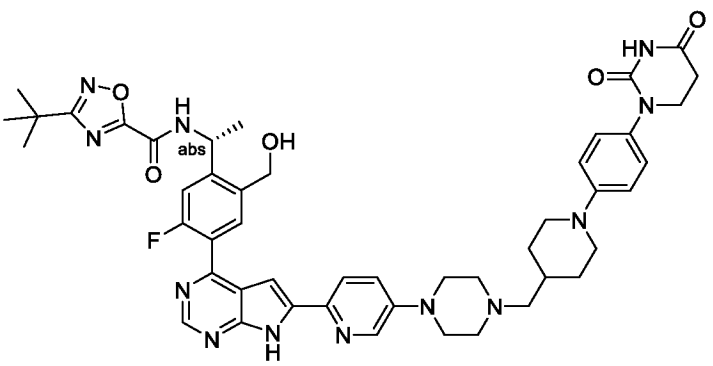
93 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100%:0% ~ 50%:50% градиентное элюирование) с получением продукта (182 мг, неочищенный). [M+H]+ = 1068,0.

Стадия 3: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(5-фтор-2-(гидроксиметил)-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



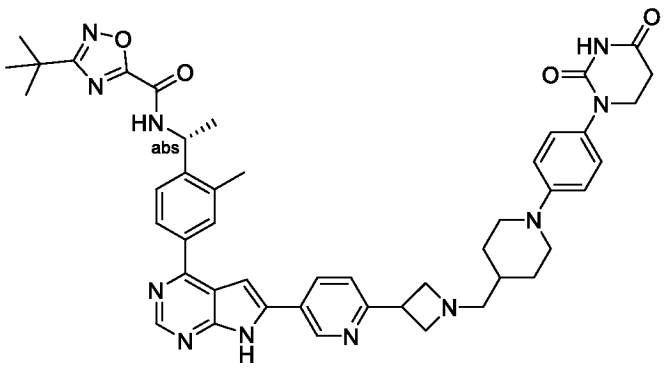
[0736] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(R)-4-(6-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-фторфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (182 мг, неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем концентрировали смесь в вакууме. Остаток разбавляли MeOH (5 мл) и добавляли NH_3 (7 M в MeOH, 0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной гель-хроматографии на C18 (вода: MeCN = 100%:0% ~ 90%:10%) с получением целевого продукта (20 мг, 19%). [M+H]+ = 600,5.

Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



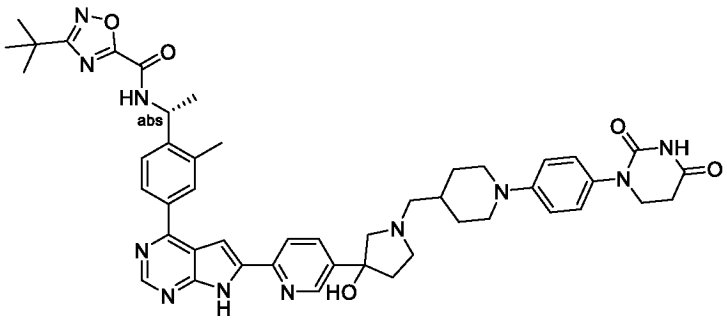
[0737] Раствор (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(5-фтор-2-(гидроксиметил)-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (20 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (3 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре. Добавляли 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (15 мг, 0,050 ммоль) и HOAc (0,06 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (35 мг, 0,165 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100%:0% ~ 92%:8% градиентное элюирование) с получением продукта (20,75 мг, 70%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,63 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,95 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,48-5,34 (m, 2H), 4,89-4,64 (m, 2H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,20-2,80 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 4H), 2,54 (s, 5H), 2,24 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,58 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,22 (s, 3H); [M+H]+ = 885,8.

[0738] Пример 179: (R)-3-(трет-бутил)-N-1-(4-(6-(6-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



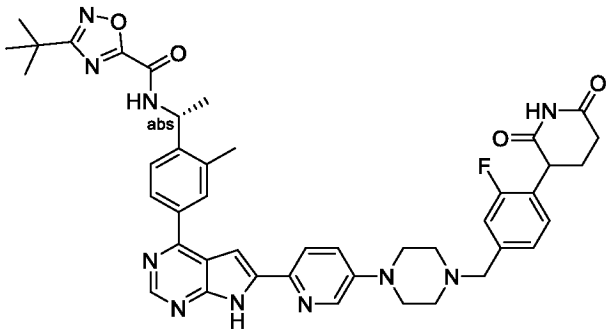
[0739] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,86 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,46-5,15 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,73-2,59 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,79 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,20 (m, 2H); [M+H]+ = 822,8.

[0740] Пример 180: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(5-(1-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-гидроксипирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



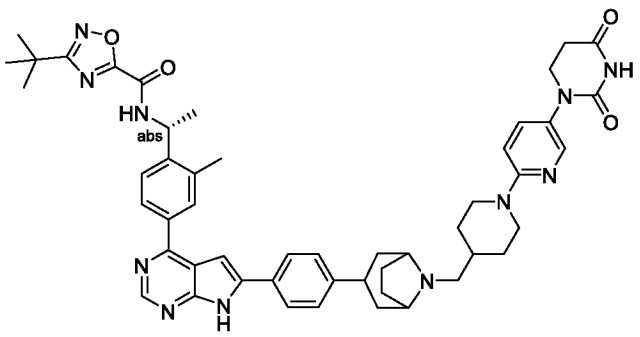
[0741] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,81 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,28-7,95 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,44-5,31 (m, 1H), 3,69 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 3,08-2,53 (m, 12H), 2,44-2,10 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,22 (m, 2H); [M+H]+ = 852,8.

[0742] Пример 181: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(5-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



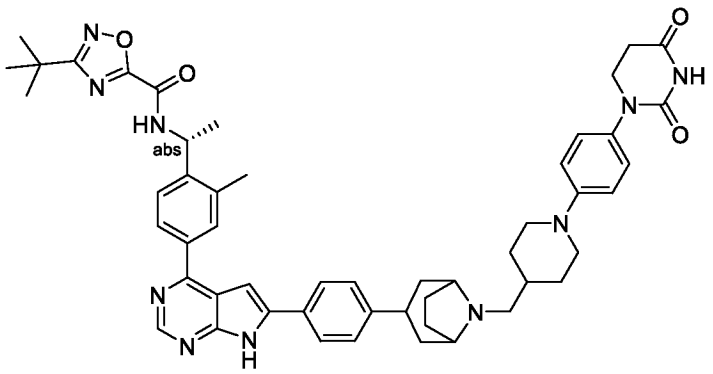
[0743] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,20-7,07 (m, 3H), 5,45-5,33 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 9H), 2,31-2,12 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 785,7.

[0744] Пример 182: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-(1-(4-(6-(4-(8-((1-(5-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



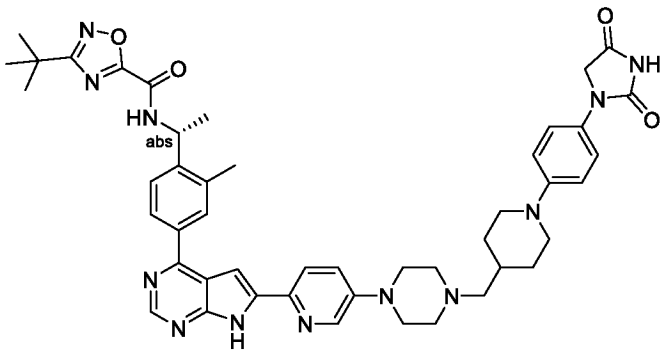
[0745] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,66 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 4,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,29 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,70 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,82 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,93-1,84 (m, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,59-1,49 (m, 5H), 1,42 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,18-1,06 (m, 2H); [M+H]+ = 876,9.

[0746] Пример 183: 3-(трет-бутил)-N-((1R)-1-(4-(6-(4-(8-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



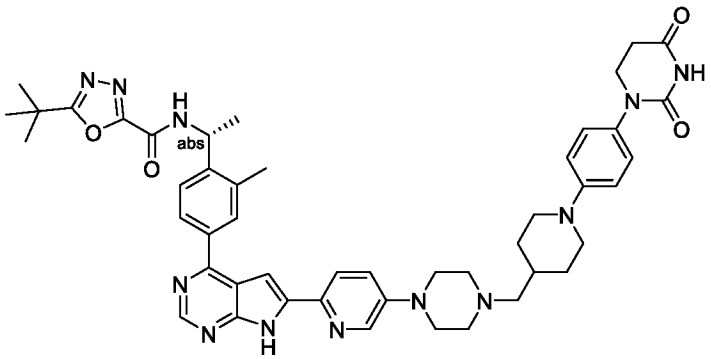
[0747] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,66 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,80-3,64 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,12-2,98 (m, 4H), 2,74-2,62 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,62-1,51 (m, 5H), 1,43 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,19 (m, 2H); [M+H]+ = 875,8.

[0748] Пример 184: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0749] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,54 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 26,7, 7,9 Гц, 4H), 6,87 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 5,51-5,10 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,57 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,22 (s, 5H), 2,62-2,52 (m, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,17 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,75 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,49 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 1,30 (s, 9H); [M+H]+ = 837,8.

[0750] Пример 185: (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид

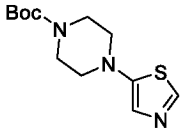


[0751] Смесь (R)-5-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (0,2 г, 0,345 ммоль) и 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (117 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (10 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (150 мг, 0,708 ммоль) и перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 80:20 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (100 мг, 50%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,90 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,4 Гц, 2H),

8,01 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,13 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 5,43-5,30 (m, 1H), 3,75-3,57 (m, 4H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,54 (s, 5H), 2,27-2,20 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,54 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,17 (m, 2H); [M+H]+ = 851,7.

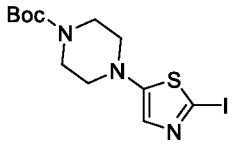
[0752] Пример 168: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил-4-(тиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



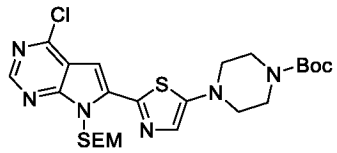
[0753] Смесь 5-бромтиазола (2,5 г, 15,3 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (3,43 г, 18,4 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (701 мг, 0,76 ммоль), Brettphos (2-(дициклогексилфосфино)$_3$,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) (821 мг, 1,53 ммоль) и t-BuONa (2,95 г, 30,66 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE от 0% до 50% с получением продукта (3,4 г, 82,5%). [M+H]+ = 270,1.

Стадия 2: трет-бутил-4-(2-иодтиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



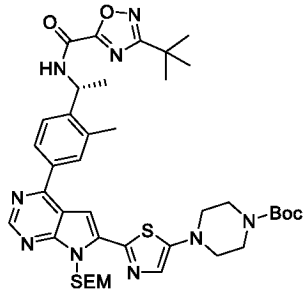
[0754] К раствору трет-бутил-4-(тиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,4 г, 12,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LDA (18,9 мл, 37,9 ммоль) при -78 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 часов. Затем добавляли I2 (4,8 г, 18,9 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным раствором Na_2S2O_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE от 0% до 40% с получением продукта (900 мг, 18%). [M+H]+ = 396,0.

Стадия 3: трет-бутил-4-(2-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



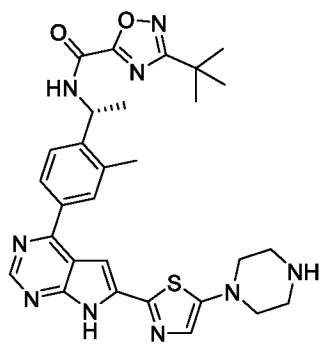
[0755] Смесь 4-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (623 мг, 1,52 ммоль), трет-бутил-4-(2-иодтиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (720 мг, 1,82 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (110 мг, 0,15 ммоль), K_2CO_3 (138 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE от 0% до 50% с получением продукта (720 мг, 86%). [M+H]+ = 551,2.

Стадия 4: трет-бутил-(R)-4-(2-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



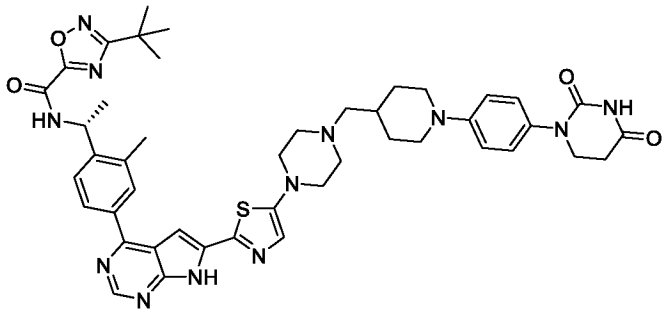
[0756] Смесь трет-бутил-4-(2-(4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 1 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (454 мг, 1,1 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (73,1 мг, 0,1 ммоль) и 2,0 н. Na_2CO_3 (водн., 1,5 мл, 3 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в PE от 0% до 60% с получением продукта (610 мг, 76,1%). [M+H]+ = 802,4.

Стадия 5: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



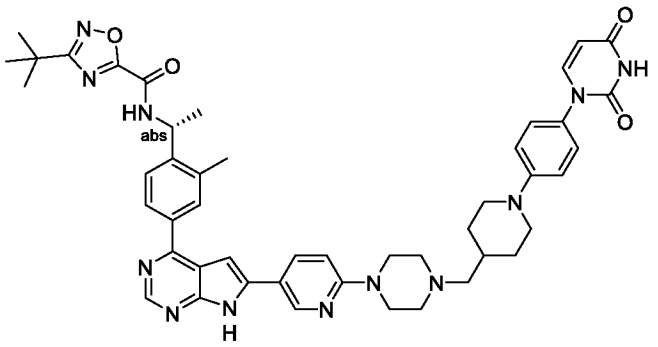
[0757] К раствору трет-бутил-(R)-4-(2-(4-(4-(1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)этил)-3-метилфенил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)тиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (610 мг, 0,75 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 7,0 н. NH_3 в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали в вакууме с получением продукта (600 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]+ = 572,2.

Стадия 6: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(5-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



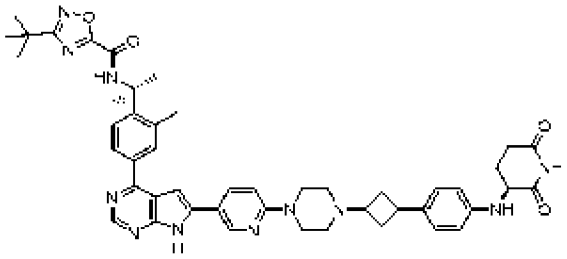
[0758] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(5-(пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (120 мг, 0,21 ммоль), 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (76 мг, 0,25 ммоль) и AcOH (0,2 мл) в MeOH (10 мл) и ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем к указанной выше смеси добавляли STAB (389 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH в ДХМ от 0% до 10% с получением продукта (13,85 мг, 7,7%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,89 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,97 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,04 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,13 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 5,40-5,33 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,26-3,19 (m, 4H), 2,71-2,62 (m, 5H), 2,57-2,52 (m, 7H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,54 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,17 (m, 3H); [M+H]+ = 857,4.

[0759] Пример 187: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(6-(4-((1-(4-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

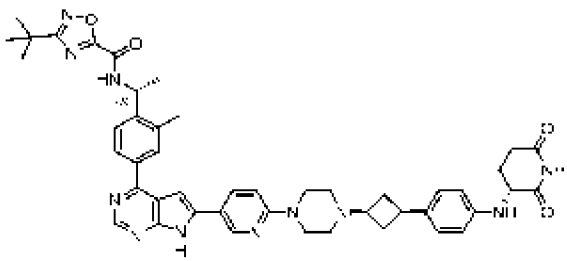


[0760] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным Примеру 25. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,60 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 9,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05-6,93 (m, 3H), 5,62 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 3,76 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,60 (s, 4H), 2,73 (t, J = 11,8 Гц, 2H), 2,59-2,52 (m, 7H), 2,22 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,25-1,19 (m, 2H); [M+H]+ = 849,6.

[0761] Пример 188 и 189: 3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-(4-((1R,3s)-3-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид и 3-(трет-бутил)-N-(((R)-1-(4-(6-(6-(4-(((1S,3s)-3-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



Пример 188



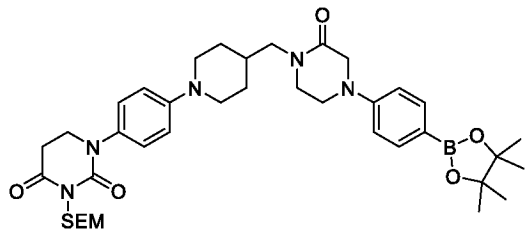
Пример 189

[0762] Раствор (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (100 мг, 0,177 ммоль), 3-((4-(3-оксоциклобутил)фенил)амино)пиперидин-2,6-диона (72 мг, 0,266 ммоль) и $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (0,1 мл) в ТГФ (8,0 мл) и ДМФА (4,0 мл) перемешивали в течение 16 часов при 25 °C. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (187,6 мг, 0,885 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь

экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл) и промывали водой (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 90:10 градиентное элюирование) и препаративной ВЭЖХ с получением соединения примера 188 (9 мг, 6%) и примера 189 (23 мг, 16%). Пример 188: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,59 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (t, J = 8,2 Гц, 3H), 6,64 (dd, J = 16,2, 8,3 Гц, 3H), 5,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,40-5,36 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,55 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H); [M+H]+ = 822,6. Пример 189: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,58 (s, 1H), 10,76 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,95 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,86-8,78 (m, 1H), 8,76 (dd, J = 4,0, 2,2 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,09 (dd, J = 11,9, 6,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 4,0 Гц, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 16,2, 8,3 Гц, 1H), 6,99-6,87 (m, 2H), 6,70-6,56 (m, 2H), 5,66 (dd, J = 24,9, 11,7 Гц, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 4H), 3,16-2,96 (m, 2H), 2,91-2,62 (m, 5H), 2,62-2,52 (m, 6H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,55 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H); [M+H]+ = 822,7.

[0763] Пример 190: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

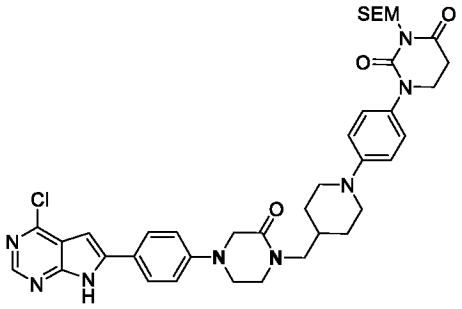
Стадия 1: 1-(4-(4-((2-оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



[0764] Смесь 1-(4-(4-((4-(4-бромфенил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,0 г, 1,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (456 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (110 мг, 0,15 ммоль) и KOAc (441 мг, 4,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл)

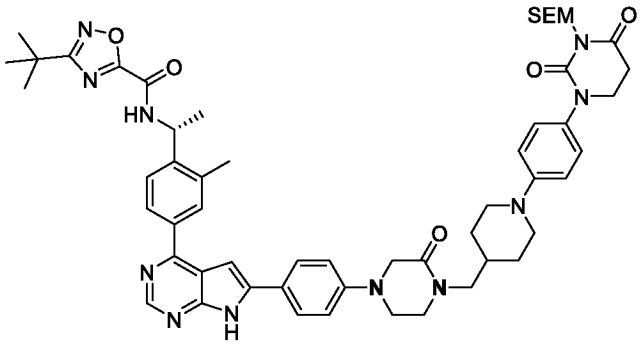
перемешивали в герметичной пробирке при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 90:10 ~ 0:100 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (370 мг, 34,4%). [M+H]+ = 718,5.

Стадия 2: 1-(4-(4-((4-(4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



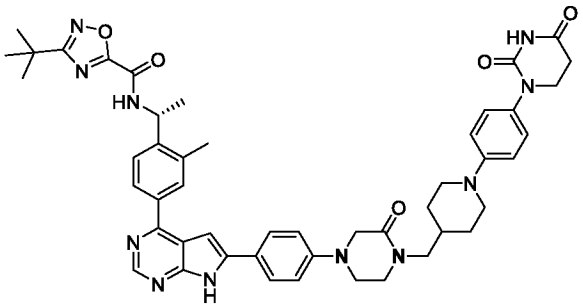
[0765] Смесь 1-(4-(4-((2-оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (370 мг, 0,516 ммоль), 4-хлор-6-иод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (158 мг, 0,567 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (37,3 мг, 0,0516 ммоль) и Na_2CO_3 (109 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) и H_2O (4,0 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 95 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 97:3 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (240 мг, неочищенный). [M+H]+ = 743,4.

Стадия 3: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



[0766] Смесь 1-(4-(4-((4-(4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (240 мг, 0,323 ммоль), (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (160 мг, 0,388 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (23,6 мг, 0,0323 ммоль) и K_2CO_3 (133,7 мг, 0,969 ммоль) в 1,4-диоксане (16,0 мл) и H_2O (4,0 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 100 °C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме для получения неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 90:10 градиентное элюирование) для получения указанного в заголовке продукта (150 мг, неочищенный). [M+H]+ = 994,4.

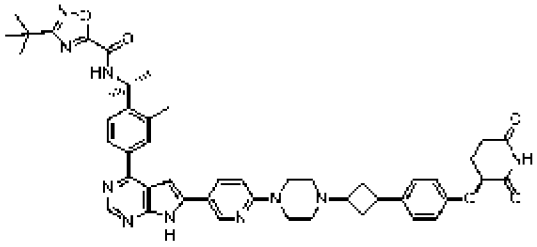
Стадия 4: (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



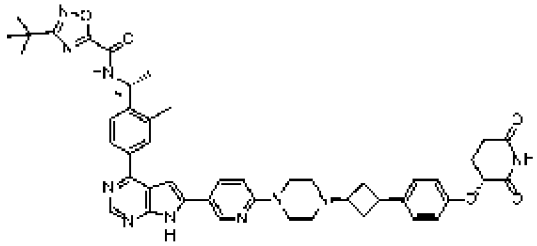
[0767] Смесь (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(4-(6-(4-(4-((1-(4-(2,4-диоксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (150 мг, неочищенный) и трифторуксусной кислоты (10 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который растворяли в ТГФ (10 мл) и $NH_3.H_2O$ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл) и промывали водой (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 90:10 градиентное элюирование) и препаративной ВЭЖХ с получением продукта (23 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H),

8,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 5,41-5,34 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,67 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,22 (m, 2H); [M+H]+ = 864,6.

[0768] Примеры 191 и 192: 3-(трет-бутил)-N-((R)-1-(4-(6-(6-(4-((1R,3s)-3-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенил)циклобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид и 3-(трет-бутил)-N-(((R)-1-(4-(6-(6-(4-(((1S,3s)-3-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенил)циклобутил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



Пример 191



Пример 192

[0769] Раствор (R)-3-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида (200 мг, 0,354 ммоль), 3-(4-(3-оксоциклобутил)фенокси)пиперидин-2,6-диона (145 мг, 0,531 ммоль) и $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (0,2 мл) в ТГФ (16,0 мл) и ДМФА (8,0 мл) перемешивали в течение 16 ч при 25 ºC, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (375,2 мг, 1,77 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл) и промывали водой (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 ~ 90:10 градиентное элюирование) и препаративной ВЭЖХ с получением соединения примера 191 (58 мг, 20%) и примера 192 (3 мг, 1%). Пример 191: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,52 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,88 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 7,6, 5,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 31,1, 8,4 Гц, 2H), 6,89 (t, J = 6,3 Гц, 3H), 5,33-5,29 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 10,7, 5,0 Гц, 1H), 3,53 (s, 4H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 6H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,30 (s, 9H); [M+H]+ = 823,5. Пример 192: ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δH 12,74 (s, 1H),

10,92 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 9,96 (dd, J = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Гц, 1H). 5,41-5,33 (m, 1H), 5,23-5,12 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,27-2,98 (m, 8H), 2,80-2,52 (m, 8H), 2,31-2,06 (m, 3H), 1,54 (dd, J = 6,8, 3,3 Гц, 3H), 1,36 (s, 9H); [M+H]+ = 822,8.

[0770] Разрушение клеток

[0771] Обработка клеток

[0772] Клетки TMD-8 высевали при 20000 клеток/лунку в объеме 15 мкл/лунку в среду для культивирования клеток [RPMI1640 (Gibco, без фенолового красного, кат. № 11835-030), 10% неактивный при нагревании FBS, 1% PS (Gibco, кат. №10378)] в 96-луночный планшет Corning (кат. №3799). Клетки TMD-8 обрабатывали соединениями, разведенными в 0,2% DMSO, разбавление проводили по следующему протоколу: (1) получали 500× маточный раствор в DMSO из 1 мМ путем 6-кратного разведения, включали в общей сложности 8 доз; (2) получали 2× раствор в культуральной среде клеток путем переноса 0,5 мкл 500× маточного раствора в 125 мкл среду; (3) 15 мкл 2× раствора добавляли к клеткам и инкубировали в течение 6 часов.

[0773] Анализ HTFR (гомогенная флуоресценция с временным разрешением)

[0774] После 6-часовой обработки в каждую лунку добавляли 10 мкл 4x лизирующего буфера; планшет герметизировали и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре на шейкере планшета; после лизиса клеток 16 мкл клеточного лизата переносили на PE 384-луночный детекторный планшет HTRF; в каждую лунку добавляли 4 мкл предварительно смешанных антител HTRF; планшет закрывали герметиком для планшетов, вращали при 1000 об./мин в течение 1 мин, инкубировали в течение ночи при комнатной температуре; считывали на BMG PheraStar с протоколом HTRF (337 нм - 665 нм - 620 нм).

[0775] Процент ингибирования (деградации) рассчитывали согласно следующему уравнению: Процент ингибирования соединения = 100 – 100 × (сигнал – контроль с низким уровнем сигнала) / (контроль с высоким уровнем сигнала – контроль с низким уровнем сигнала), где сигнал – каждая группа тестируемых соединений.

Контроль с низким уровнем сигнала – только лизирующий буфер без клеток, указывающий на то, что BTK полностью деградировала;

Контроль с высоким уровнем сигнала – группа клеток с добавленным DMSO и без соединения, что указывает на показания микропланшета без деградации BTK;

Dmax – максимальный процент ингибирования (деградации).

[0776] Значение IC_{50} (DC_{50}) соединения может быть получено путем аппроксимации следующего уравнения:

Y = нижнее значение + (верхнее значение – нижнее значение) / (1 + ((IC_{50} / X) ^ наклон))

[0777] При этом X и Y – известные значения, а IC_{50}, наклон, верхнее значение и нижнее значение – параметры, полученные при настройке программного обеспечения. Y представляет собой процент ингибирования (рассчитанный согласно уравнению), X представляет собой концентрацию соединения; IC_{50} представляет собой концентрацию соединения при достижении 50% ингибирования. Чем меньше значение IC_{50}, тем сильнее ингибирующая способность соединения. И наоборот, чем выше значение IC_{50}, тем слабее ингибирующая способность соединения; наклон представляет собой наклон аппроксимированной кривой, как правило, около 1°; нижнее значение представляет собой минимальное значение кривой, полученной с помощью аппроксимации данных, которое обычно составляет 0% ± 20%; верхнее значение представляет собой максимальное значение кривой, полученное с помощью аппроксимации данных, которое обычно составляет 100% ± 20%. Экспериментальные данные были аппроксимированы путем расчета и анализа с помощью программного обеспечения для анализа данных Dotmatics.

[0778] Таблица 1. Результаты деградации для примеров 1-192

Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}
1	0,54	2	1,75	3	3,8	4	2,3
5	1,0	6	1,7	7	1,3	8	40,9
9	7,2	10	3,4	11	4,7	12	2,0
13	2,3	14	0,72	15	1,0	16	0,55
17	3,2	18	1,7	19	0,72	20	1,4
21	1,7	22	2,3	23	0,87	24	4,8
25	1,4	26	4,7	27	1,9	28	1,5
29	10,2	30	1,7	31	1,5	32	1,7
33	1,7	34	1,2	35	0,63	36	1,5
37	1,2	38	2,1	39	1,1	40	0,63
41	1,3	42	0,51	43	>2000	44	1,2
45	1,8	46	5,3	47	1,8	48	1,7
49	1,3	50	1,1	51	0,38	52	1,7

Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}
53	>2000	54	3,7	55	3,2	56	/
57		58	1,5	59	0,36	60	0,48
61	0,52	62	0,53	63	/	64	/
65	0,60	66	/	67	0,69	68	1,08
69	/	70	/	71	0,21	72	/
73	1,1	74	0,4	75	/	76	/
77	/	78	0,88	79	1,5	80	4,3
81	2,2	82	/	83	/	84	/
85	/	86	/	87	/	88	/
89	/	90	1,50	91	/	92	/
93	/	94	/	95	/	96	/
97	/	98	/	99	/	100	/
101	/	102	/	103	/	104	0,60
105	3,0	106	4,6	107	1,7	108	0,35
109	0,72	110	>2000	111	2,3	112	0,76
113	0,97	114	1,68	115	1,83	116	2,28
117	3,72	118	0,50	119	1,2	120	0,18
121	0,23	122	0,29	123	0,16	124	1,01
125	0,74	126	0,41	127	0,42	128	0,47
129	0,33	130	0,79	131	0,59	132	0,79
133	0,80	134	0,54	135	0,40	136	0,17
137	0,23	138	0,29	139	0,50	140	1,24
141	1,23	142	2,99	143	8,42	144	0,26
145	0,27	146	>2000,0	147	52,74	148	133,70
149	0,27	150	1,64	151	3,24	152	>2000,0
153	2,02	154	0,79	155	13,27	156	2,43
157	1,04	158	1,12	159	0,93	160	1,25
161	0,92	162	1,60	163	1,32	164	1,26
165	0,69	166	1,61	167	2,61	168	0,75
169	0,52	170	0,17	171	0,25	172	0,24

Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}	Пример	DC_{50}
173	0,98	174	1,51	175	1,97	176	1,10
177	0,99	178	0,44	179	0,74	180	0,52
181	1,58	182	1,34	183	1,40	184	2,70
185	0,50	186	1,04	187	2,65	188	3,03
189	>2000,0	190	0,28	191	1,59	192	>2000,0

[0779] Анализ цитотоксичности HEK-293

[0780] Обработка клеток

[0781] Клетки HEK-293 высевали при 2000 клеток/лунку в объеме 50 мкл/лунку в среду для культивирования клеток [DMEM (Gibco,кат. №11965-092), 10% неактивный при нагревании FBS (Gibco, кат. №10099), 1% PS (Gibco, кат. №10378)] в 96-луночный планшет Corning (кат. №3903), инкубируют в течение ночи. Клетки HEK-293 обрабатывали соединениями, разведенными в 0,2% DMSO, разбавление проводили по следующему протоколу: (1) получали 500× маточный раствор в DMSO из 5 мМ путем 4-кратного разведения, включали в общей сложности 8 доз; (2) получали 2× раствор в культуральной среде клеток путем переноса 0,5 мкл 500× маточного раствора в 125 мкл среду; (3) 50 мкл 2× раствора добавляли к клеткам и инкубировали в течение 72 часов.

[0782] Обнаружение цитотоксичности

[0783] Добавляли 25 мкл реагента CellTiter-Glo® [(Promega) - кат. № G7572] в каждую лунку 96-луночного планшета. Содержимое перемешивали в течение 2 минут на орбитальном шейкере, чтобы вызвать лизис клеток. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут для стабилизации люминесцентного сигнала. Люминесценцию записывали на BMG PheraStar с помощью протокола люминесценции.

[0784] Расчет IC_{50}

[0785] Процент ингибирования соединения рассчитывали согласно следующему уравнению: Процент ингибирования соединения = 100 – 100 × (Сигнал – контроль с низким уровнем сигнала) / (контроль с высоким уровнем сигнала – контроль низким уровнем сигнала), где сигнал – каждая группа тестируемых соединений, контроль с низким уровнем сигнала – только средняя группа (без клеток), указывающая на то, что пролиферация клеток полностью ингибирована; контроль с высоким уровнем сигнала – группа клеток с добавленным DMSO и без соединения, что указывает на пролиферацию клеток без ингибирования; Imax представляет собой максимальный процент

ингибирования. Значение IC_{50} соединения может быть получено путем аппроксимации следующего уравнения. Y = нижнее значение + (верхнее значение – нижнее значение) / (1 + ((IC_{50} / X) ^ наклон)), где X и Y являются известными значениями, и IC_{50}, наклон, верхнее значение и нижнее значение являются параметрами, полученными при настройке программного обеспечения. Y представляет собой процент ингибирования (рассчитанный согласно уравнению), X представляет собой концентрацию соединения; IC_{50} представляет собой концентрацию соединения при достижении 50% ингибирования. Чем меньше значение IC_{50}, тем сильнее ингибирующая способность соединения. И наоборот, чем выше значение IC_{50}, тем слабее способность ингибирующей способности соединения; наклон представляет собой наклон кривой аппроксимации, как правило, около 1°; нижнее значение представляет собой минимальное значение кривой, полученной с помощью аппроксимации данных, которое обычно составляет 0% ± 20%; верхнее значение представляет собой максимальное значение кривой, полученное с помощью аппроксимации данных, которое обычно составляет 100% ± 20%. Экспериментальные данные были установлены путем расчета и анализа с помощью программного обеспечения для анализа данных Dotmatics.

[0786] Таблица 2. Результаты цитотоксичности в отношении HEK-293 для примеров 1-192

Пример	IC_{50}	Пример	IC_{50} (нМ)	Пример	IC_{50}	Пример	IC_{50}
1	>10000,0	2	>10000,0	3	1700	4	3700
5	2957	6	>10000,0	7	1600	8	1964
9	746	10	>10000,0	11	>10000,0	12	>10000,0
13	1856	14	>10000,0	15	1232	16	>10000,0
17	>10000,0	18	>10000,0	19	>10000,0	20	>10000,0
21	>10000,0	22	1556	23	>10000,0	24	4647
25	>10000,0	26	>10000,0	27	>10000,0	28	4235
29	>10000,0	30	>10000,0	31	>10000,0	32	>10000,0
33	>10000,0	34	>10000,0	35	>10000,0	36	>10000,0
37	>10000,0	38	>10000,0	39	>10000,0	40	>10000,0
41	>10000,0	42	>10000,0	43	>10000	44	>10000
45	>10000,0	46	>10000,0	47	>10000,0	48	>10000,0
49	>10000,0	50	>10000,0	51	>10000,0	52	>10000,0
53	>10000,0	54	>10000,0	55	>10000,0	56	/

Пример	IC_{50}	Пример	IC_{50} (нМ)	Пример	IC_{50}	Пример	IC_{50}
57	/	58	>10000,0	59	>10000,0	60	>10000,0
61	8996	62	>10000,0	63	/	64	/
65	>10000,0	66	/	67	>10000,0	68	>10000,0
69	/	70	/	71	>10000,0	72	/
73	>10000,0	74	>10000,0	75	/	76	/
77	/	78	>10000,0	79	>10000,0	80	>10000,0
81	>10000,0	82	/	83	/	84	/
85	/	86	/	87	/	88	/
89	/	90	>10000,0	91	/	92	/
93	/	94	/	95	/	96	/
97	/	98	/	99	/	100	/
101	/	102	/	103	/	104	>10000,0
105	>10000,0	106	>10000,0	107	>10000,0	108	>10000,0
109	>10000,0	110	>10000,0	111	>10000,0	112	>10000,0
113	>10000,0	114	>10000,0	115	>10000,0	116	>10000,0
117	>10000,0	118	>10000,0	119	>10000,0	120	>10000,0
121	>10000,0	122	4114	123	>10000,0	124	>10000,0
125	>10000,0	126	>10000,0	127	>10000,0	128	>10000,0
129	>10000,0	130	>10000,0	131	>10000,0	132	>10000,0
133	>10000,0	134	>10000,0	135	>10000,0	136	>10000,0
137	>10000,0	138	1857	139	>10000,0	140	>10000,0
141	>10000,0	142	>10000,0	143	>10000,0	144	>10000,0
145	>10000,0	146	>10000,0	147	>10000,0	148	278
149	>10000,0	150	>10000,0	151	>10000,0	152	2464
153	9585	154	>10000,0	155	/	156	>10000,0
157	>10000,0	158	4041	159	>10000,0	160	>10000,0
161	3551	162	>10000,0	163	>10000,0	164	>10000,0
165	>10000,0	166	>10000,0	167	>10000,0	168	>10000,0
169	>10000,0	170	>10000,0	171	>10000,0	172	>10000,0
173	>10000,0	174	>10000,0	175	7363	176	>10000,0

Пример	IC_{50}	Пример	IC_{50} (нМ)	Пример	IC_{50}	Пример	IC_{50}
177	>10000,0	178	>10000,0	179	6039	180	985
181	>10000,0	182	2224	183	1045	184	>10000,0
185	>10000,0	186	>10000,0	187	>10000,0	188	>10000,0
189	>10000,0	190	>10000,0	191	>10000,0	192	>10000,0

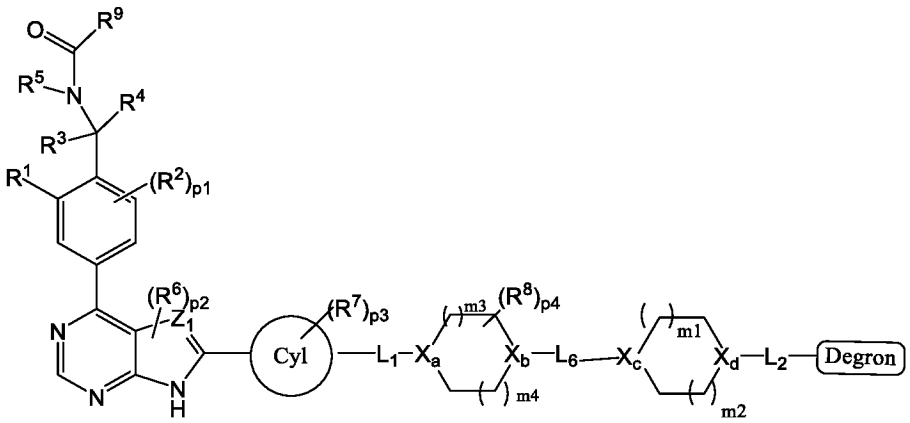
[0787] Высокое значение IC_{50} в анализе клеток HEK-290 всегда показывает, что соединение является более безопасным.

[0788] Вышеприведенные примеры и описание некоторых вариантов реализации изобретения следует рассматривать как иллюстрацию, а не как ограничение настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Как можно будет легко понять, многочисленные варианты и комбинации вышеописанных признаков могут быть использованы без отступления от сущности настоящего изобретения, изложенной в формуле изобретения. Все такие вариации предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Все цитируемые ссылки включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[0789] Следует понимать, что если любая публикация уровня техники упоминается в данном документе, такая ссылка не является признанием того, что публикация является частью общепринятых общих знаний в данной области техники в любой стране.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

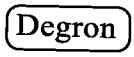


(I)

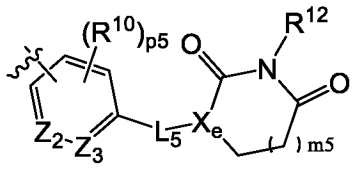
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где:

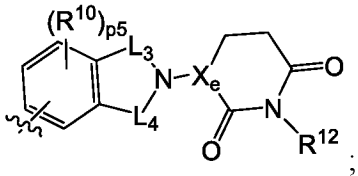
представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

фрагмент 

представляет собой фрагмент убиквитин-лигазы E3, выбранный из



или



;

каждый из L_1, L_2, L_3, L_4 и L_5 независимо представляет собой связь, -O-, -CO-, -$(CR_cR_d)_{n2}$- или -NR_c-;

каждый L_6 независимо представляет собой -$(CR_aR_b)_{n1}$-, -CO-$(CR_aR_b)_{n1}$-NH-$(CR_eR_f)_{n3}$-, -CO-$(CR_aR_b)_{n1}$-NH- или -$(CR_aR_b)_{n1}$-NH-$(CR_eR_f)_{n3}$-;

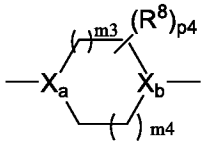
каждый из Z_1, Z_2 и Z_3 независимо представляет собой CR^{12} или N;

каждый из X_a, X_b, X_c, X_d и X_e независимо представляет собой CR^{12} или N;

каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 и R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, -$C_{1\text{-}8}$алкил, -$C_{1\text{-}8}$алкокси, -$C_{2\text{-}8}$алкенил, -$C_{2\text{-}8}$алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или –$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -$C_{1\text{-}8}$алкила, -$C_{2\text{-}8}$алкенила, -$C_{2\text{-}8}$алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галоген-$C_{1\text{-}8}$алкилом, -$C_{1\text{-}8}$алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

или R^4 и R^2 в орто-положении фенильного кольца образуют 5- или 6-членное углеродное кольцо;

или X_a, и любой из двух соседних атомов углерода образует двойную связь, при условии, что X_a представляет собой CR^{12} и R^{12} отсутствует;

или два несмежных R^8 во фрагменте  образуют мостик, содержащий один, или два, или три CH_2;

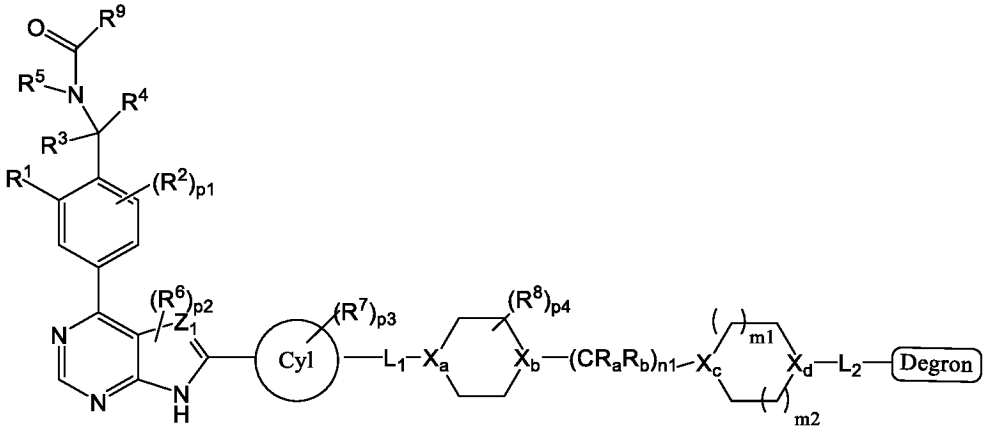
каждый R^{12} независимо представляет собой водород или -C_{1-8}алкил;

R^9 представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из указанных ароматических колец необязательно замещено галогеном, -C_{1-8}алкилом, -C_{2-8}алкенилом, -C_{2-8}алкинилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или -$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галогенC_{1-8}алкилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

каждый из n1, n2, n3, m1, m2, m3, m4, m5, p1, p2, p3, p4 и p5 независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и R_f независимо представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил.

2. Соединение Формулы (II):



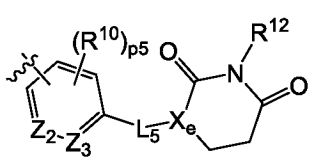
(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

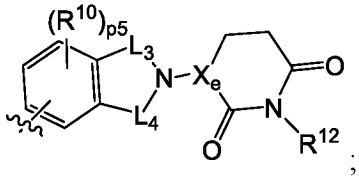
где:

Cyl представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

фрагмент Degron представляет собой фрагмент убиквитин-лигазы E3, выбранный из



или



;

каждый из L_1, L_2, L_3, L_4 и L_5 независимо представляет собой связь, -O-, -CO-, -$(CR_cR_d)_{n2}$- или -NR_c-;

каждый из Z_1, Z_2 и Z_3 независимо представляет собой CR^{12} или N;

каждый из X_a, X_b, X_c, X_d и X_e независимо представляет собой CR^{12} или N;

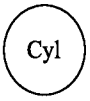
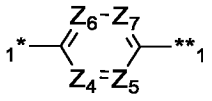
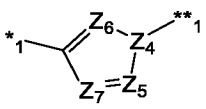
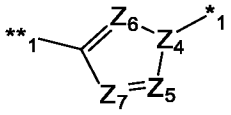
каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 и R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, -C_{1-8}алкил, -C_{1-8}алкокси, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или –$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галоген-C_{1-8}алкилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

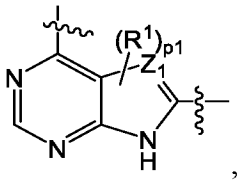
каждый R^{12} независимо представляет собой водород или -C_{1-8}алкил;

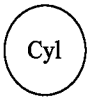
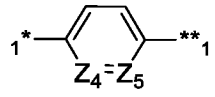
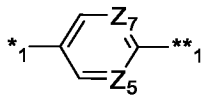
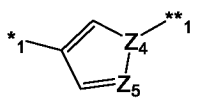
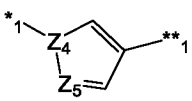
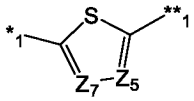
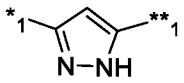
R^9 представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из указанных ароматических колец необязательно замещено галогеном, -C_{1-8}алкилом, -C_{2-8}алкенилом, -C_{2-8}алкинилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или –$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -галогенC_{1-8}алкилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

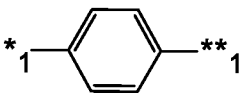
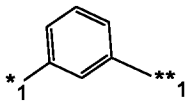
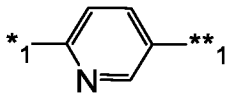
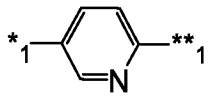
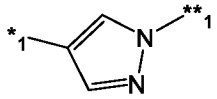
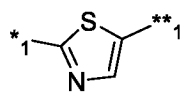
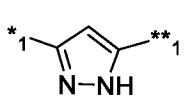
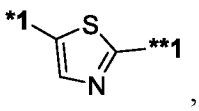
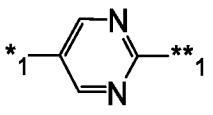
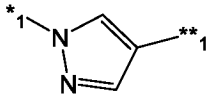
каждый из n1, n2, m1, m2, p1, p2, p3, p4 и p5 независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a, R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил.

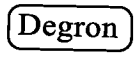
3. Соединение по п. 1 или 2, где  представляет собой  ,  или  ;

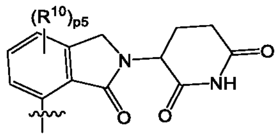
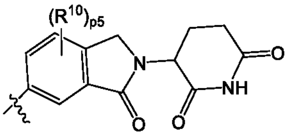
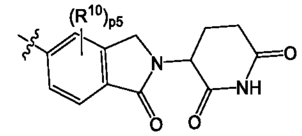
где каждый из Z_4, Z_5, Z_6 и Z_7 независимо выбран из CH или N; где *1 относится к положению, присоединенному к фрагменту  , и **1 относится к положению, присоединенному к L_1.

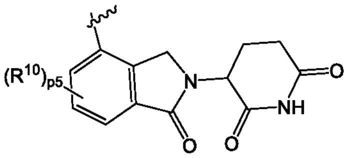
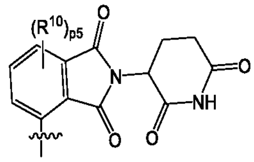
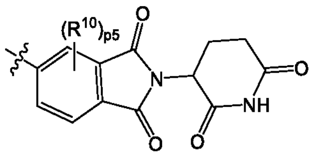
4. Соединение по п. 1, где  представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  , где каждый из Z_4, Z_5 и Z_7 независимо выбран из CH или N.

5. Соединение по п. 3 или 4, где выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

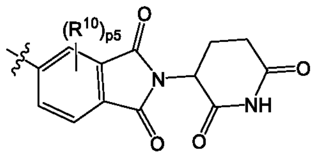
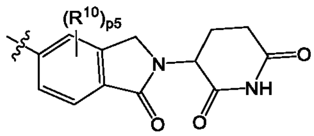
6. Соединение по любому из пп. 3-5, где p3 равен 0, 1 или 2, и каждый R^7 независимо выбран из галогена, -C_{1-8}алкила или -C_{1-8}алкокси, предпочтительно F, Cl, Br, I, CH_3 или -OCH_3.

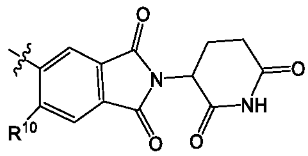
7. Соединение по п. 1 или 2, где фрагмент  выбран из

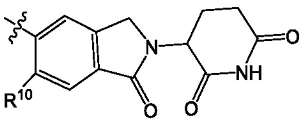
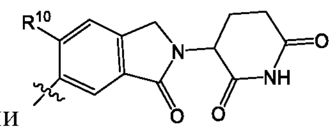
 ,  ,  ,

 ,  или  .

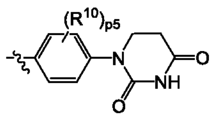
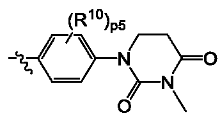
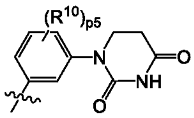
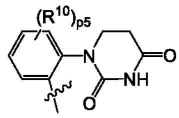
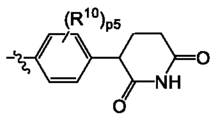
8. Соединение по п. 7, где фрагмент **Degron** выбран из

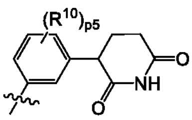
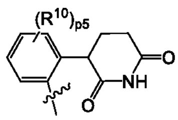
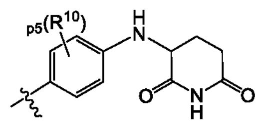
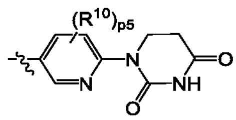
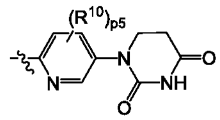
 или  , R^{10} выбран из водорода или галогена; и p5 равен 0 или 1.

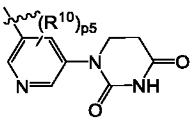
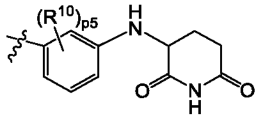
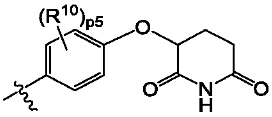
9. Соединение по п. 8, где фрагмент **Degron** выбран из  ,

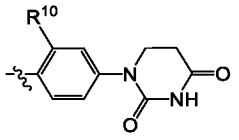
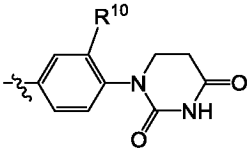
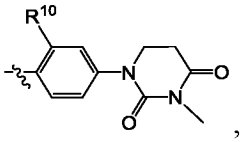
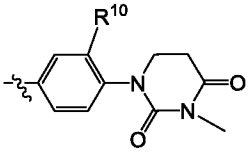
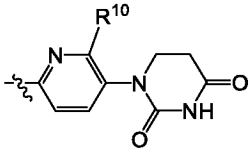
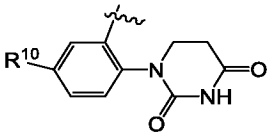
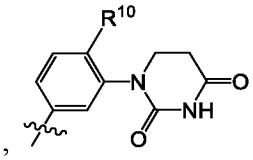
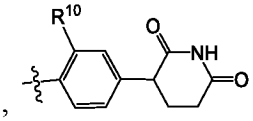
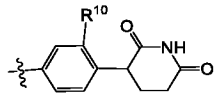
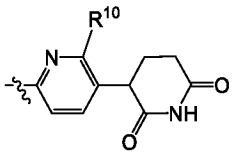
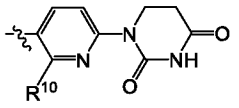
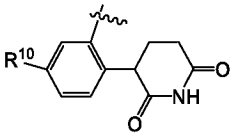
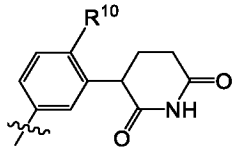
 или  , R^{10} выбран из водорода, F, Cl, Br и I.

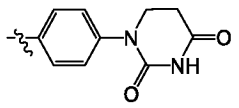
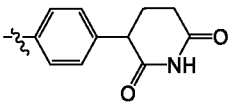
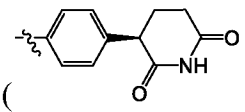
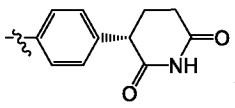
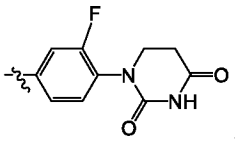
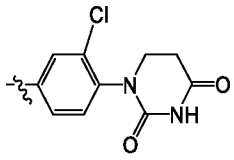
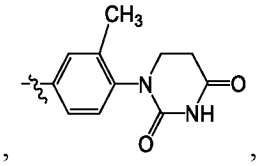
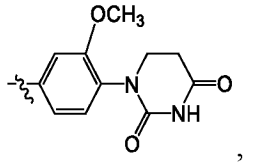
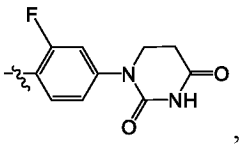
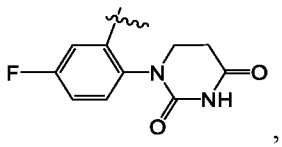
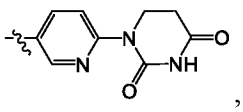
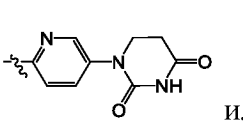
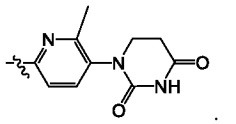
10. Соединение по п. 1 или 2, где фрагмент **Degron** выбран из

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  или  , где R^{10} представляет собой водород, галоген, -C_{1-8}алкил, -OR_a; R_a представляет собой водород или -C_{1-8}алкил; и p5 равен 0 или 1.

11. Соединение по п. 10, где фрагмент Degron выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ; где R^{10} представляет собой водород, галоген, -C_{1-8}алкил или -C_{1-8}алкокси; предпочтительно фтор, хлор, метил или метокси.

12. Соединение по п. 11, где фрагмент Degron выбран из  ,  ( или ),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

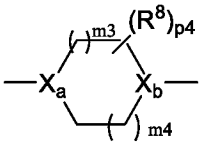
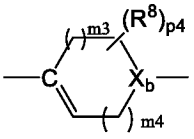
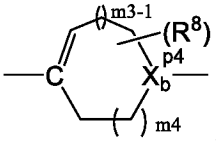
13. Соединение по п. 1 или 2, где L_1 представляет собой связь или -O-, и L_2 представляет собой связь.

14. Соединение по п. 1 или 2, где R_a и R_b независимо выбраны из водорода или CH_3; и n1 равен 1 или 2.

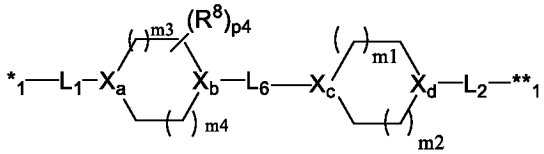
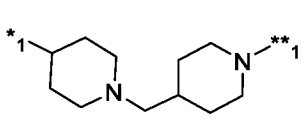
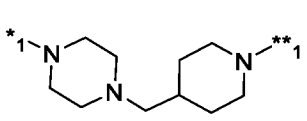
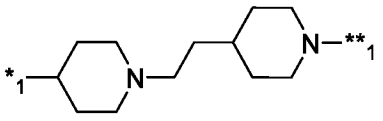
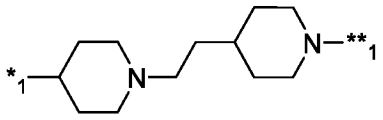
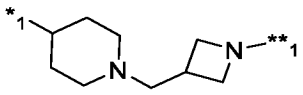
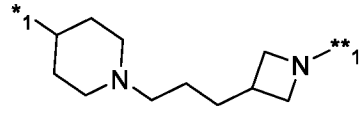
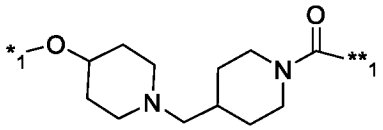
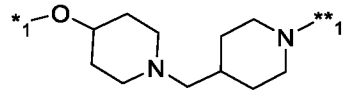
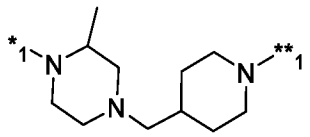
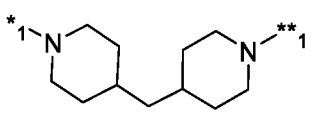
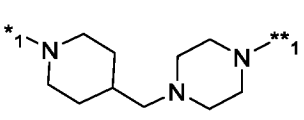
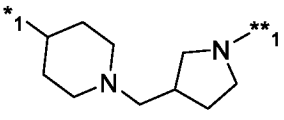
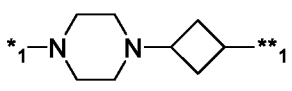
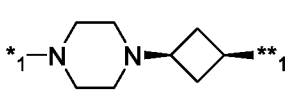
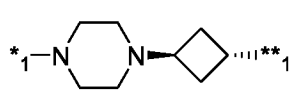
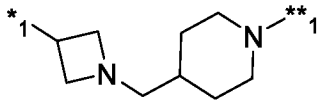
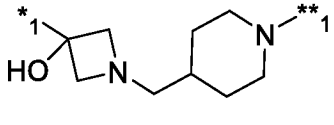
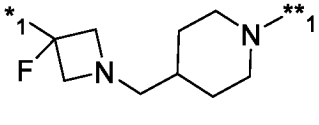
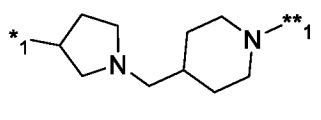
15. Соединение по п. 1 или 2, где X_a выбран из CH или N; X_b представляет собой N; X_c представляет собой CH, и X_d представляет собой N.

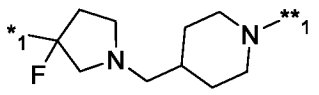
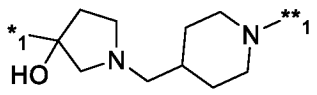
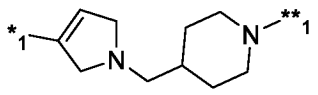
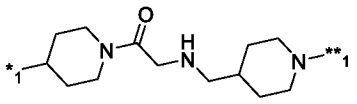
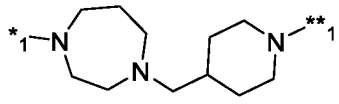
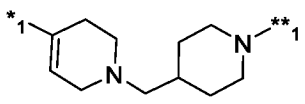
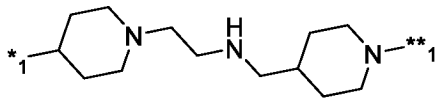
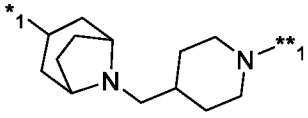
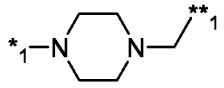
16. Соединение по п. 1 или 2, где каждый из m1, m2, m3, m4 и m5 независимо выбран из 0, 1 или 2, предпочтительно 1.

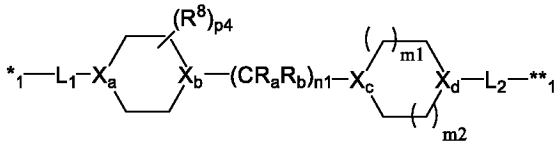
17. Соединение по п. 1 или 2, где p4 равен 0 или 1, R^8 выбран из галогена, OH или -C_{1-8}алкила, предпочтительно CH_3.

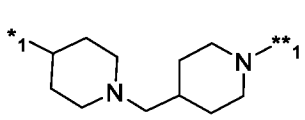
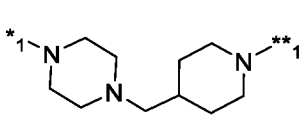
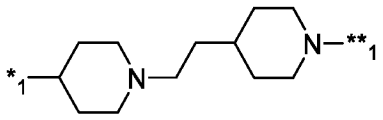
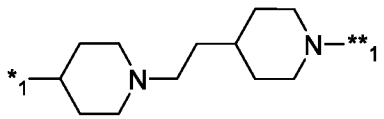
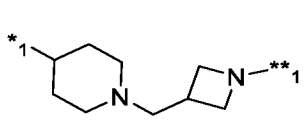
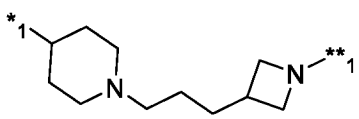
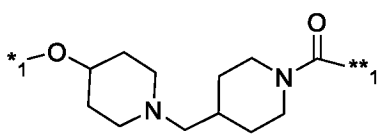
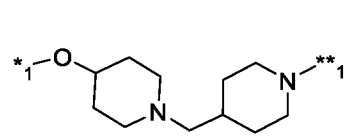
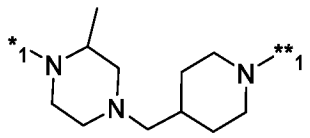
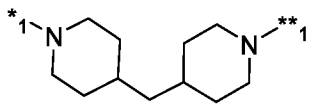
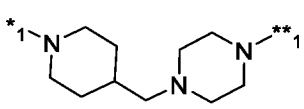
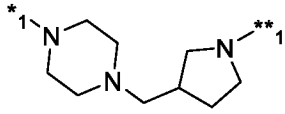
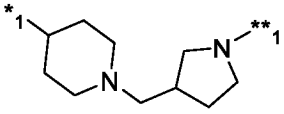
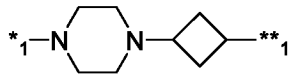
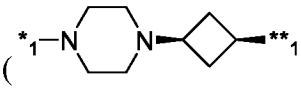
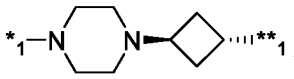
18. Соединение по п. 1 или 2, где  представляет собой  , где каждый из m3 и m4 независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4, или  , где m3 равен 1, 2, 3 или 4, и m4 равен 0, 1, 2, 3 или 4.

19. Соединение по п. 1 или 2, где p4 равен 2, два несмежных R^8 образуют мостик, содержащий один, или два, или три CH_2.

20. Соединение по п. 1, где  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ),  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

или

.

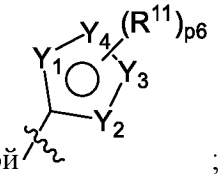
21. Соединение по п. 2, где

выбран из


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
или

(

или

).

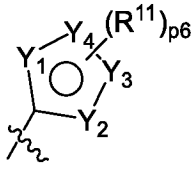
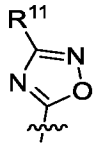
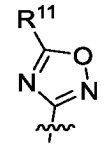
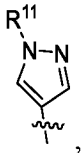
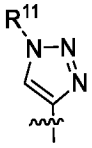
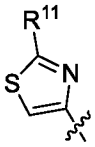
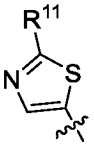
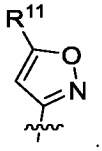
22. Соединение по любому из пп. 1-21, где Z_1 представляет собой CH или N; и p2 равен 0.

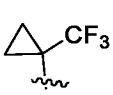
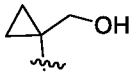
23. Соединение по любому из пп. 1-22, где R^1 представляет собой метил, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$ или галоген; p1 равен 0 или 1, и R^2 представляет собой галоген.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^3 представляет собой водород; R^4 и R^5 выбраны из водорода или метила.

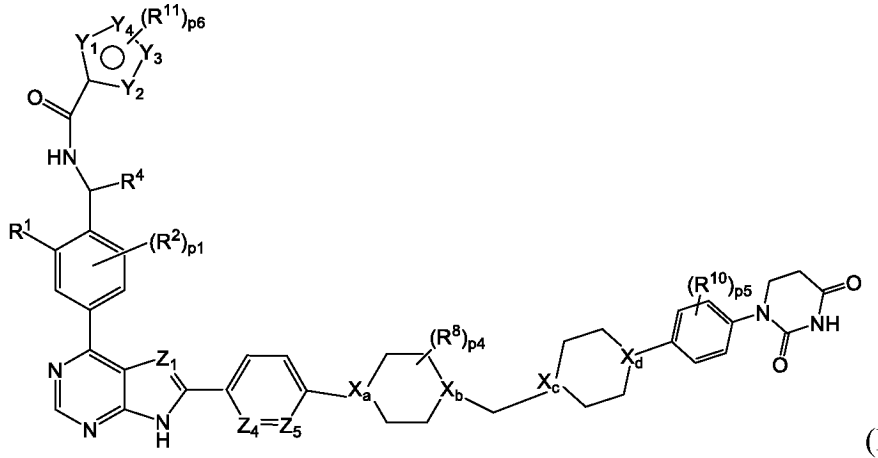
25. Соединение по любому из пп. 1-24, где R^9 представляет собой  ; Y_1, Y_2, Y_3 и Y_4 выбраны из CH, O, S или N; R^{11} выбран из водорода, галогена, -C_{1-8}алкила, -C_{1-8}алкокси, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, -CN, -NO_2, -OR_a, -SO_2R_a, -COR_a, -CO_2R_a, -$CONR_aR_b$, -$C(=NR_a)NR_bR_c$, -NR_aR_b, -NR_aCOR_b, -$NR_aCONR_bR_c$, -$NR_aCO_2R_b$, -$NR_aSONR_bR_c$, -$NR_aSO_2NR_bR_c$ или –$NR_aSO_2R_b$, каждый из указанных -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, -гелогенC_{1-8}алкилом, -C_{1-8}алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом; каждый из R_a, R_b и R_c независимо представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; и р6 равен 0, 1, 2, 3 или 4.

26. Соединение по п. 25, где Y_1 представляет собой CH, S, N или O; Y_2 представляет собой CH, O или N; Y_3 представляет собой O, S или N; и Y_4 представляет собой S, CH или N.

27. Соединение по пп. 25 или 26, где  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

28. Соединение по п. 27, где R^{11} выбран из , , , ,  , или  .

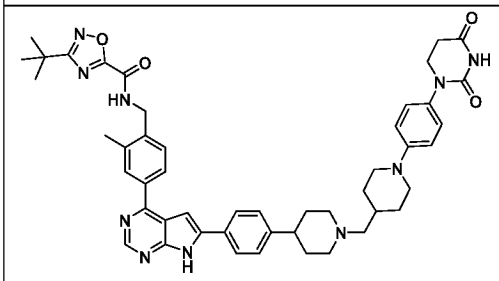
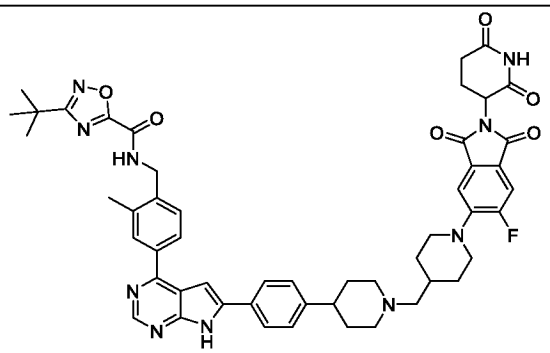
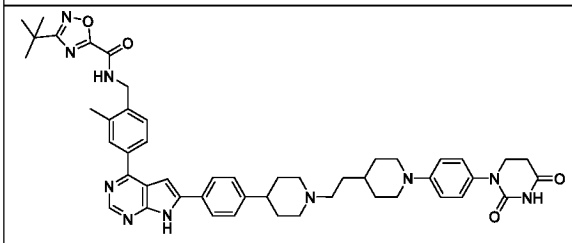
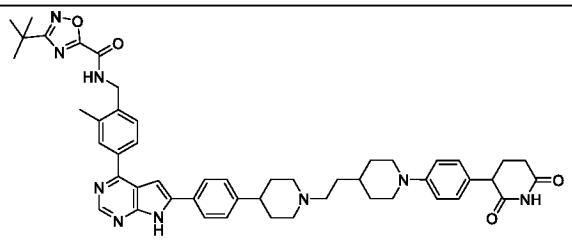
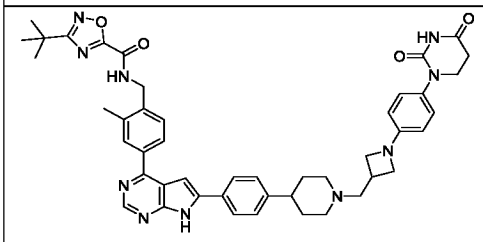
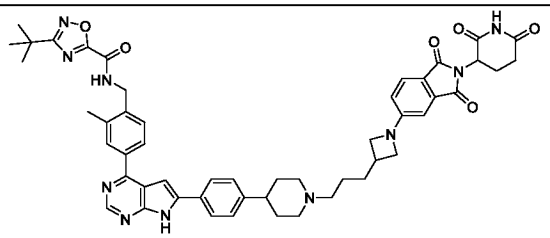
29. Соединение по любому из пп. 1-28, которое представляет собой

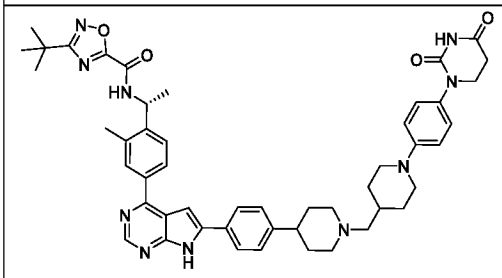
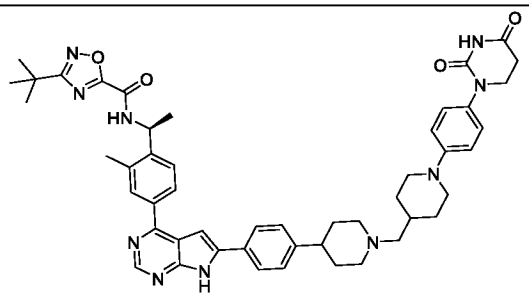
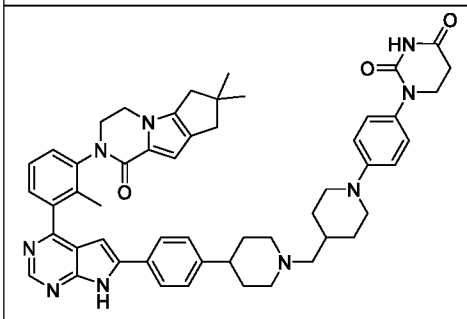
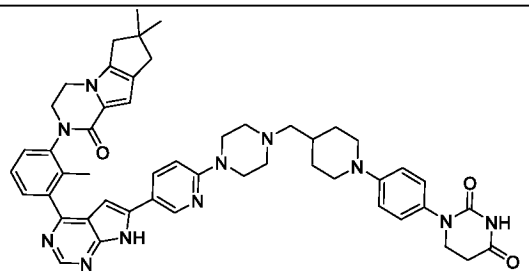
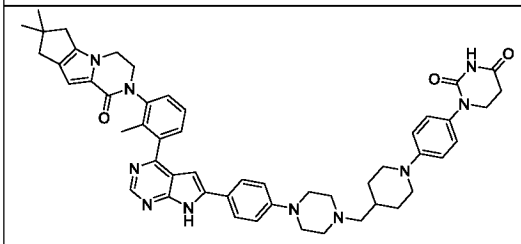
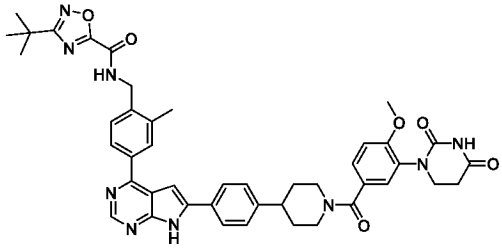
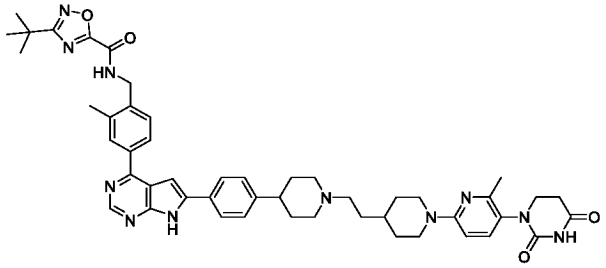
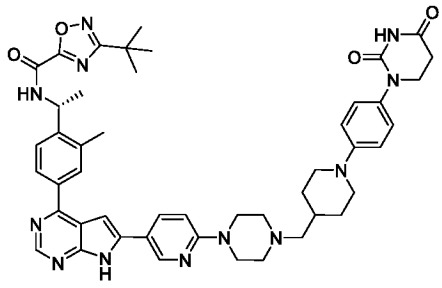
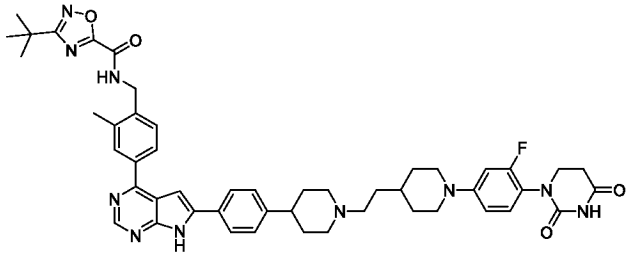
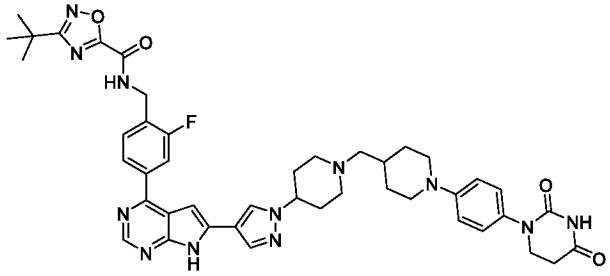


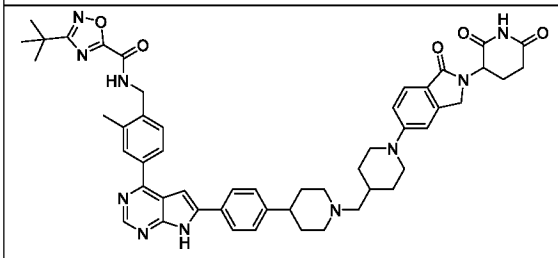
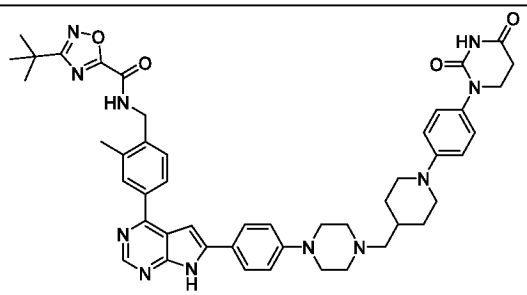
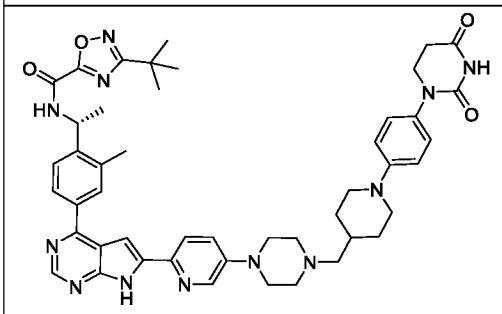
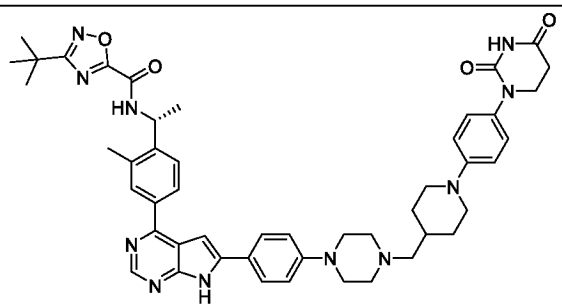
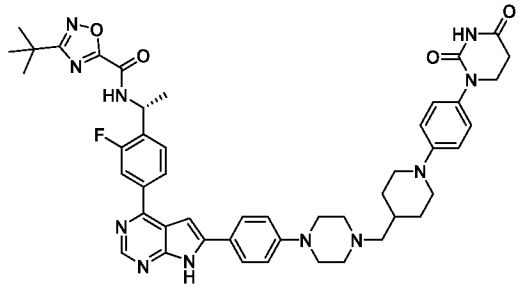
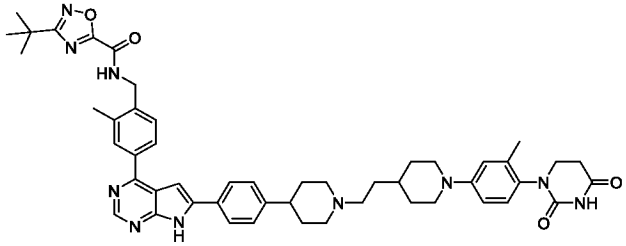
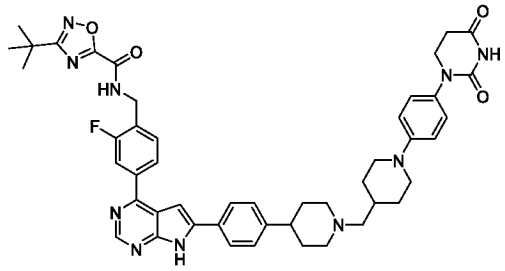
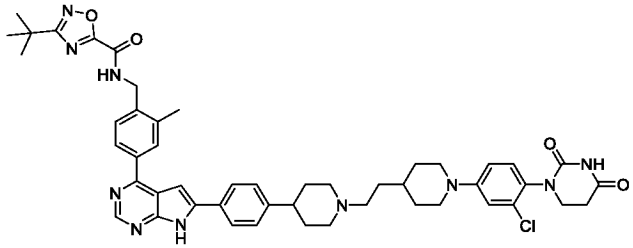
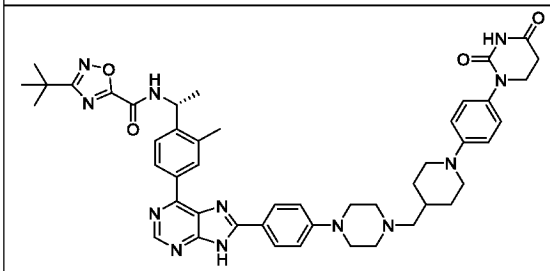
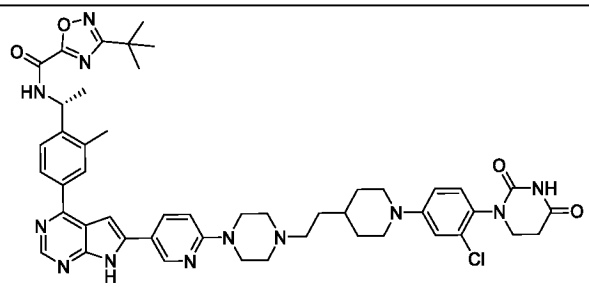
(III)

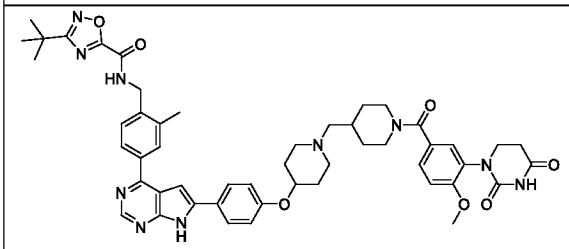
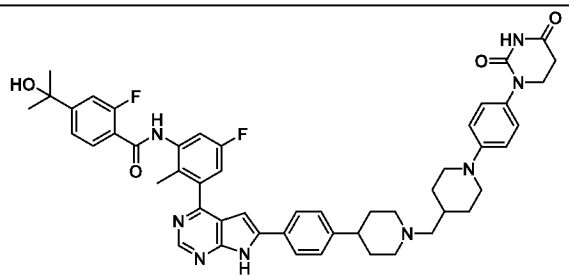
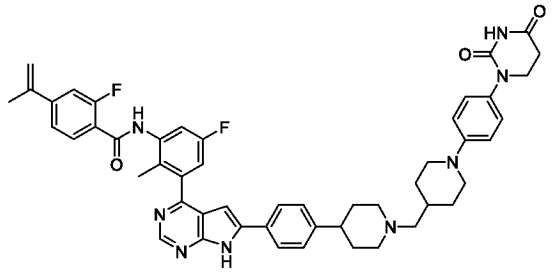
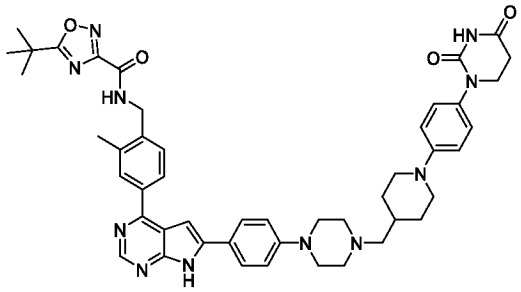
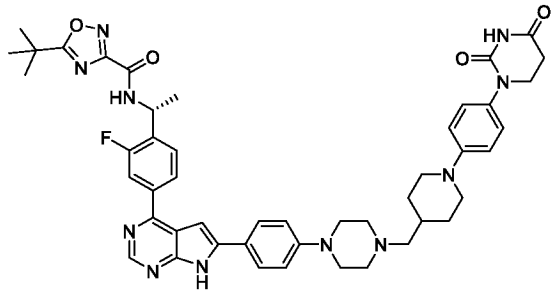
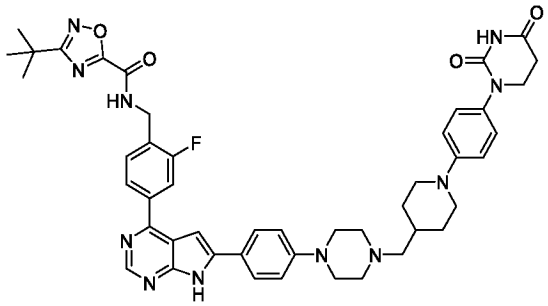
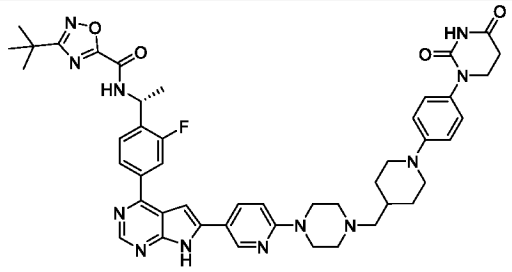
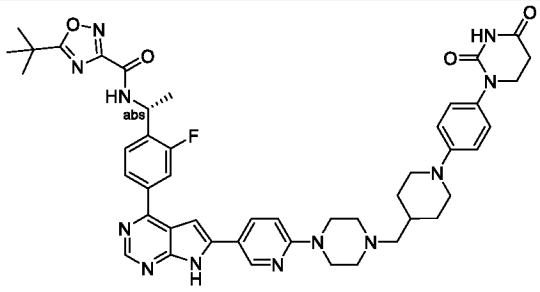
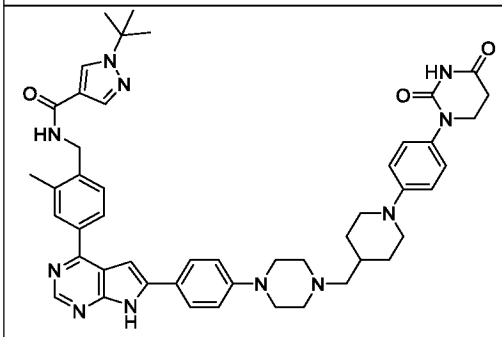
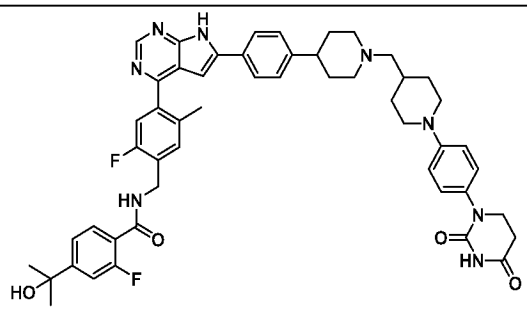
где переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

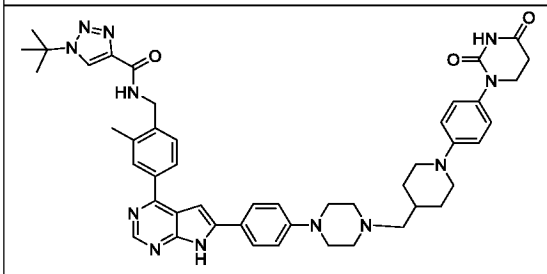
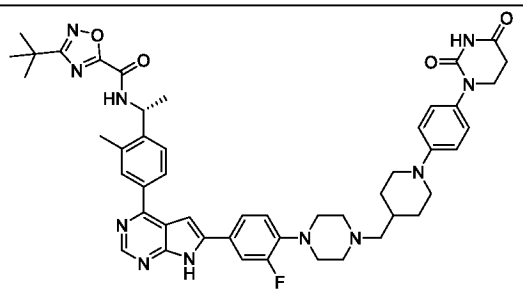
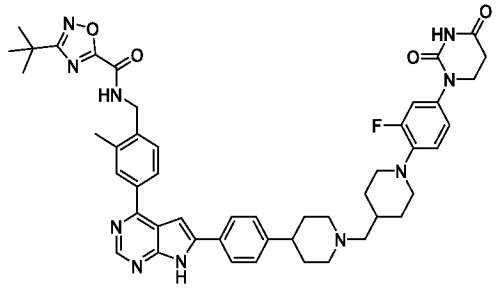
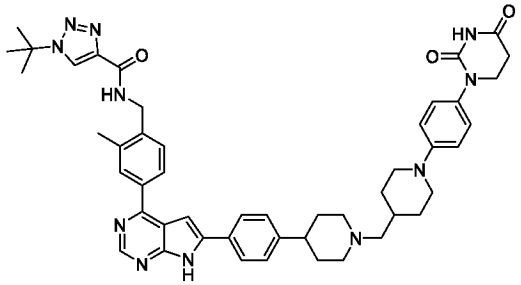
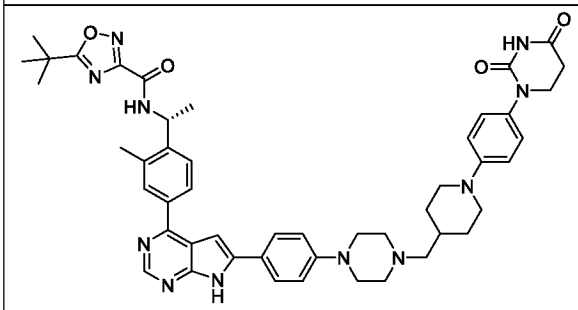
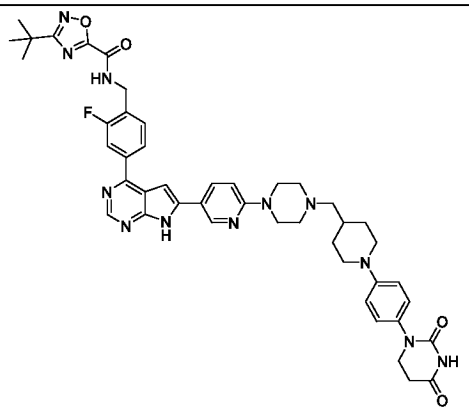
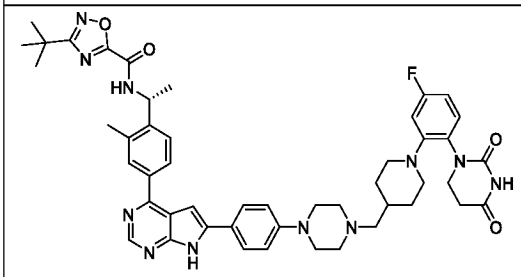
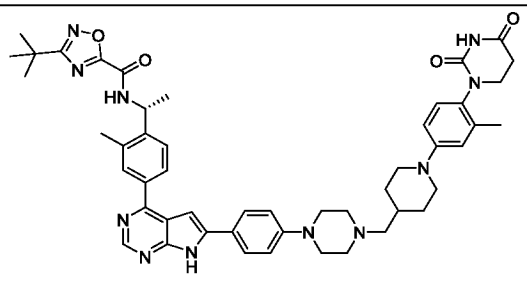
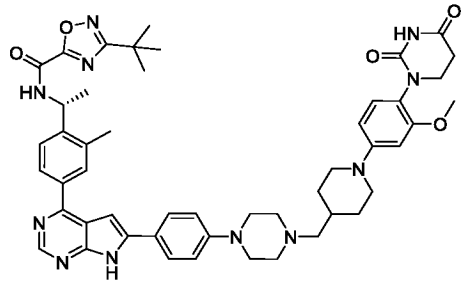
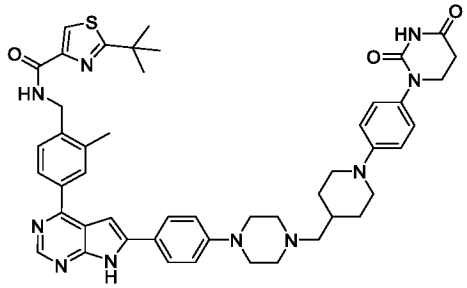
30. Соединение по п. 1, которое выбрано из

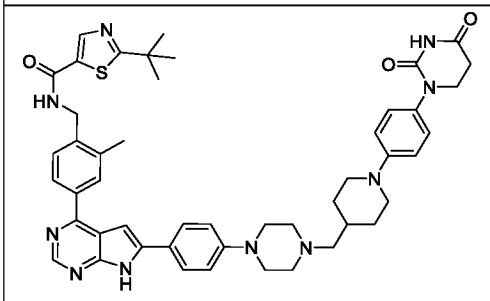
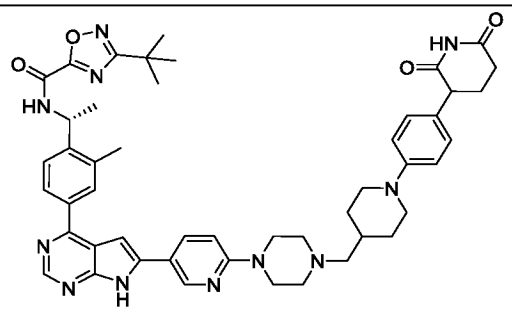
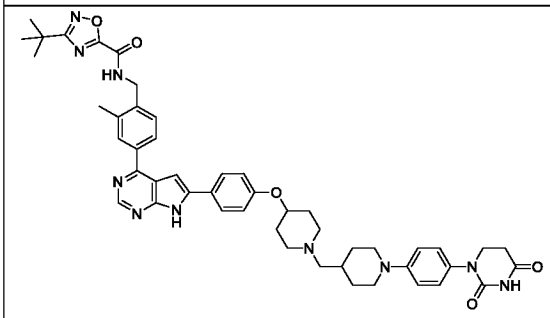
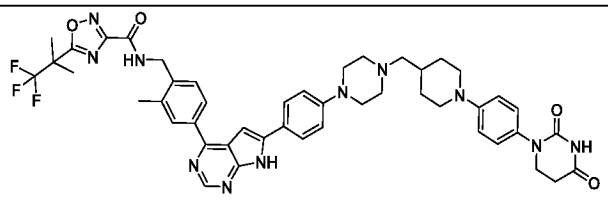
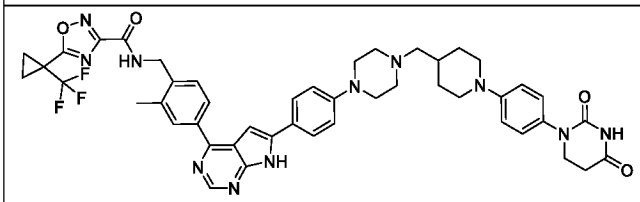
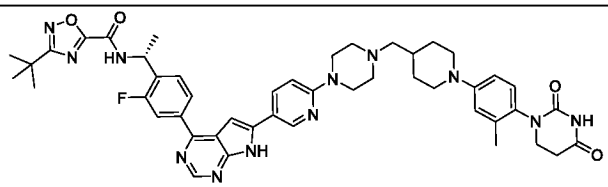
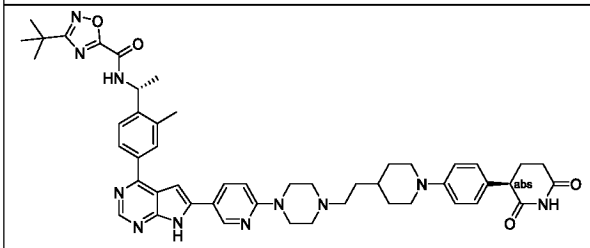
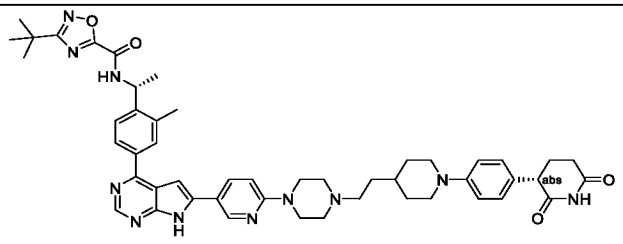
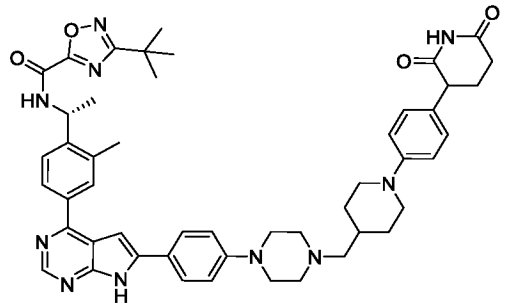
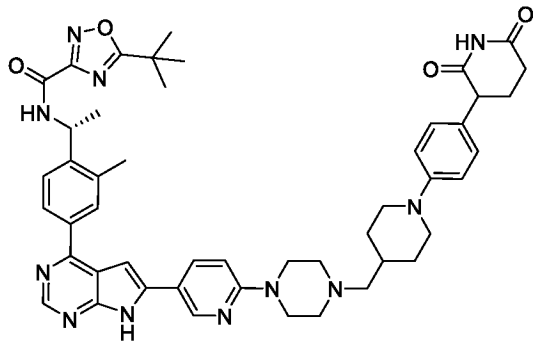
Соединение 1	Соединение 2
	
Соединение 3	Соединение 4
	
Соединение 5	Соединение 6
	

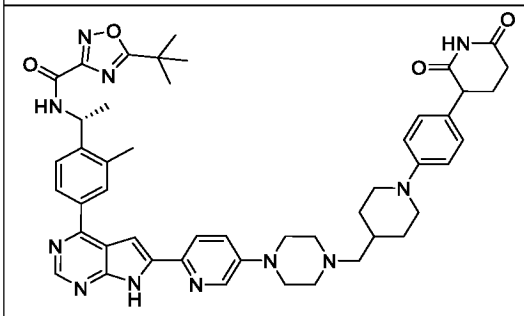
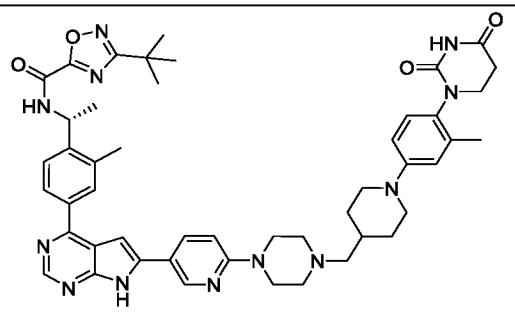
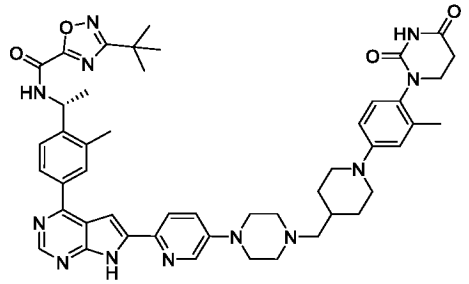
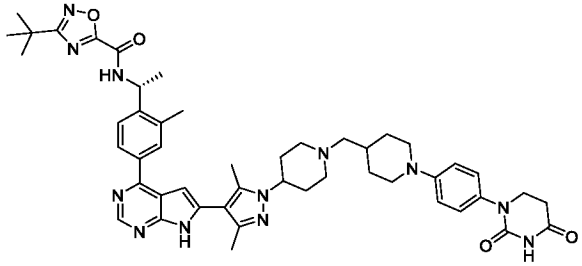
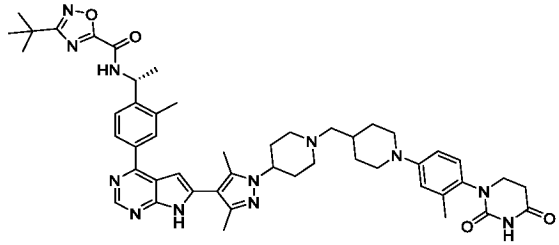
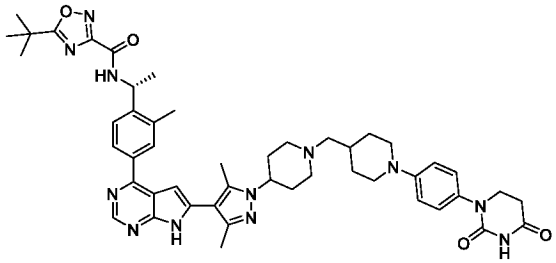
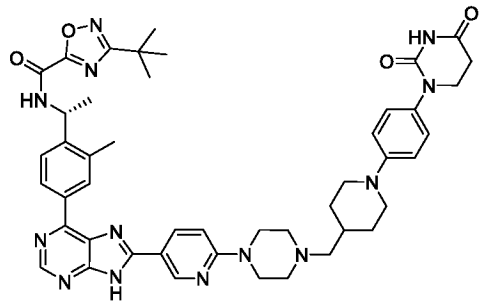
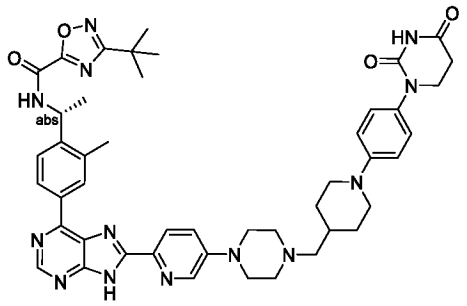
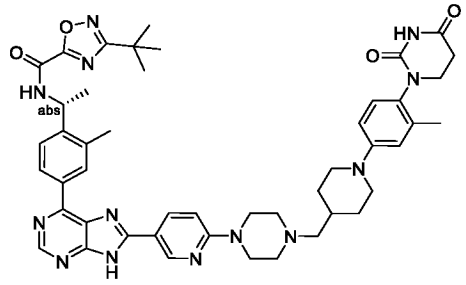
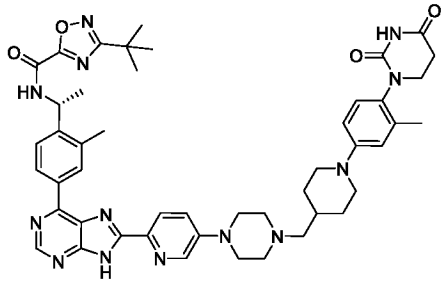
Соединение 7	Соединение 8
	
Соединение 9	Соединение 10
	
Соединение 11	Соединение 12
	
Соединение 13	Соединение 14
	
Соединение 15	Соединение 16
	

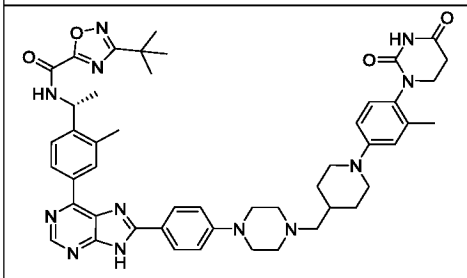
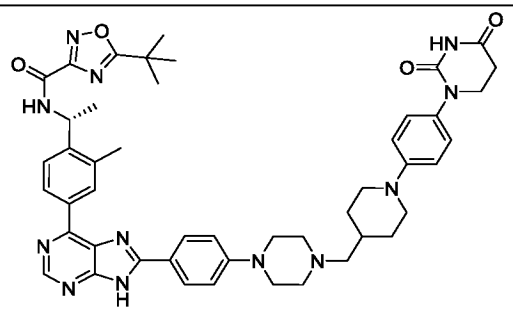
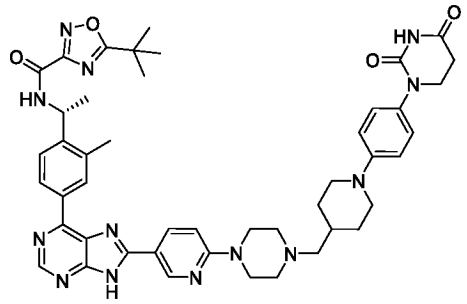
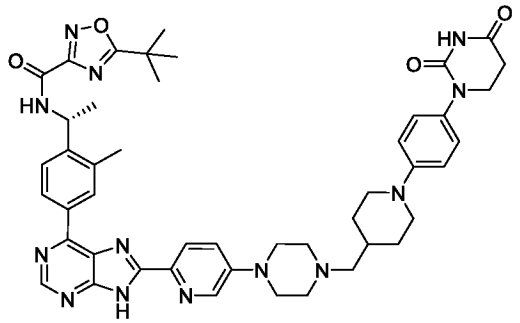
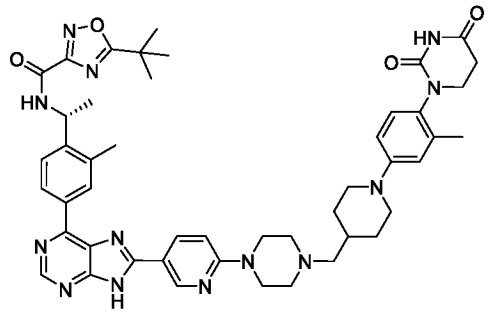
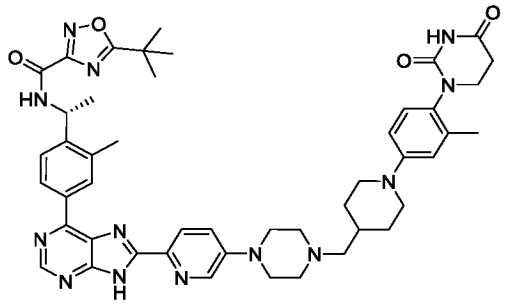
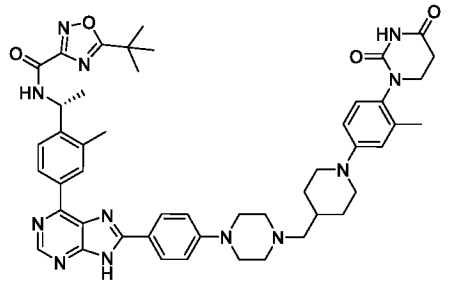
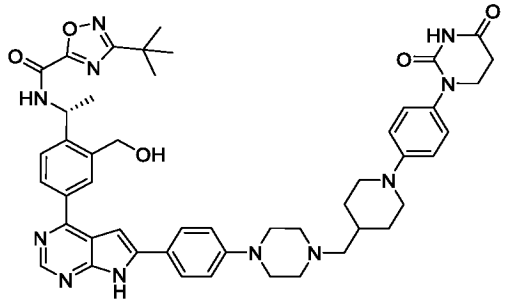
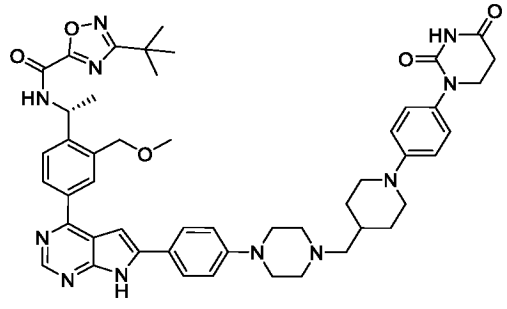
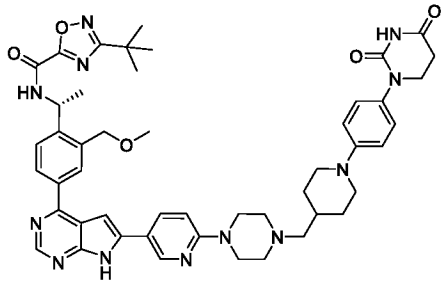
Соединение 17	Соединение 18
	
Соединение 19	Соединение 20
	
Соединение 21	Соединение 22
	
Соединение 23	Соединение 24
	
Соединение 25	Соединение 26
	

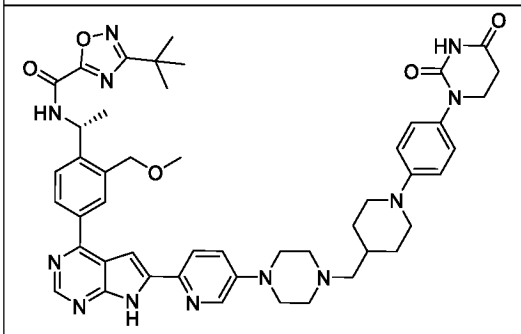
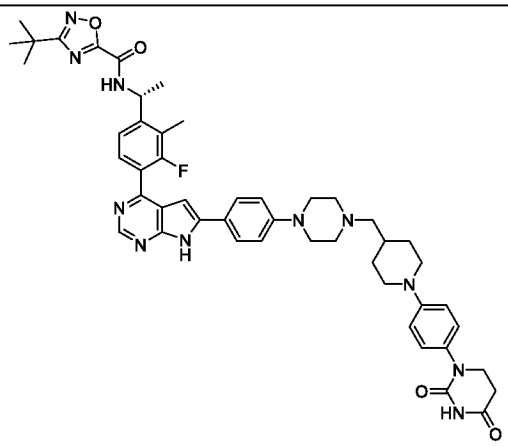
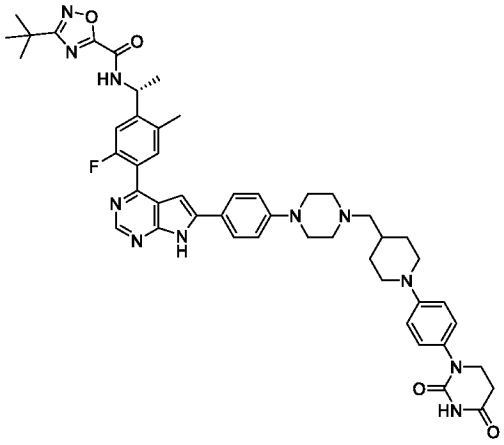
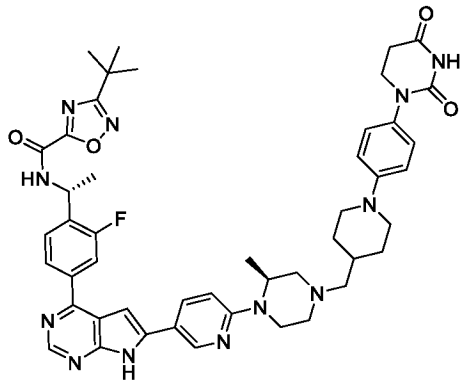
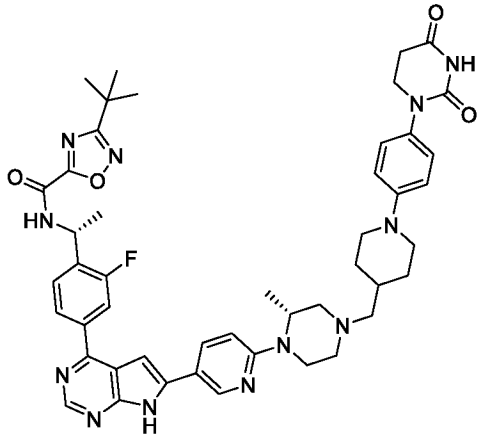
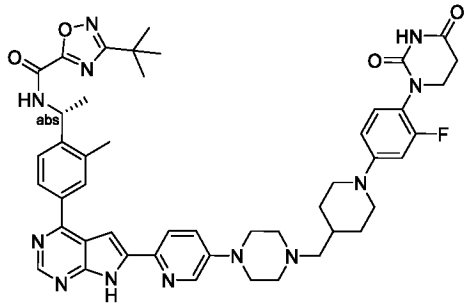
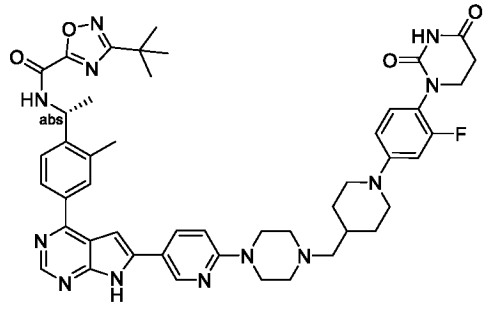
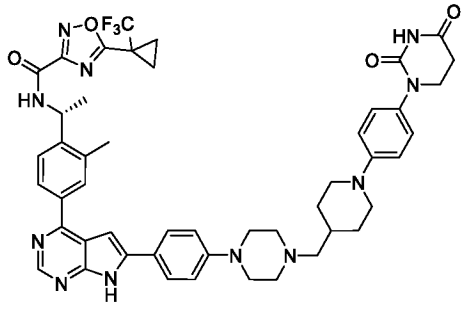
Соединение 27	Соединение 28
	
Соединение 29	Соединение 30
	
Соединение 31	Соединение 32
	
Соединение 33	Соединение 34
	
Соединение 35	Соединение 36
	

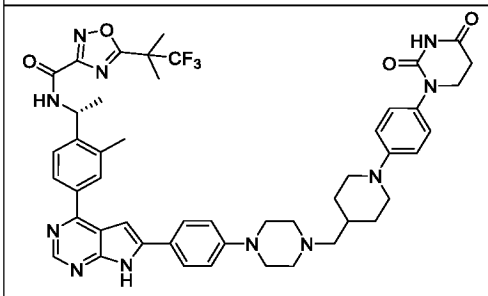
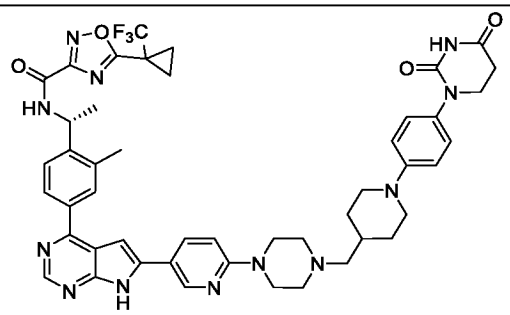
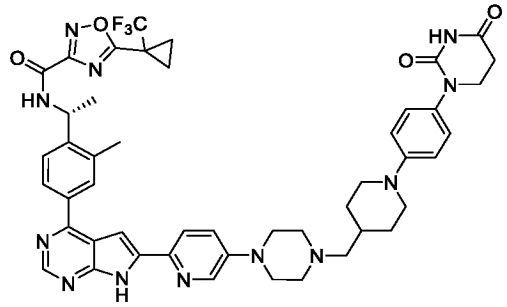
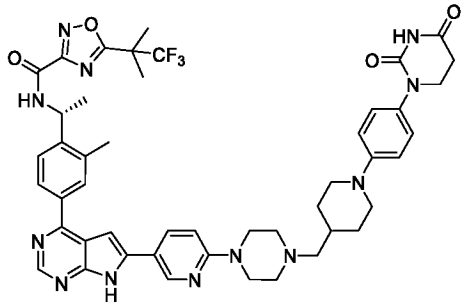
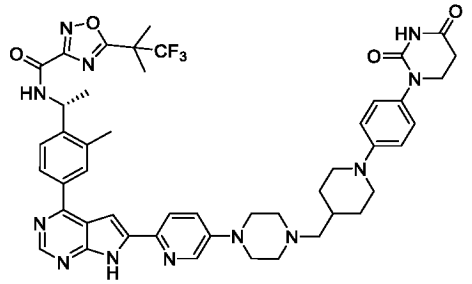
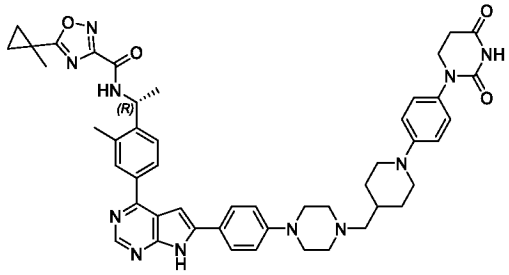
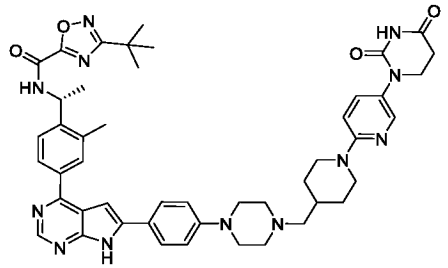
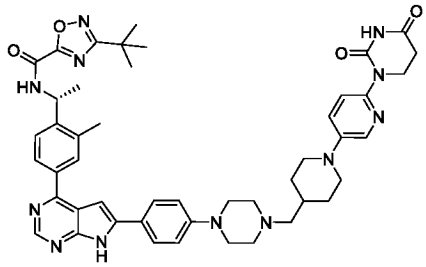
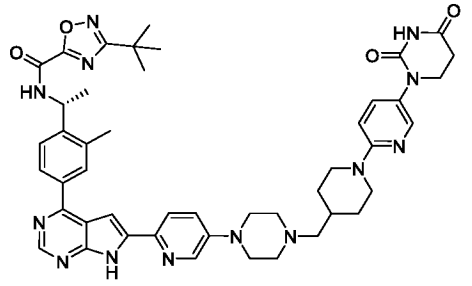
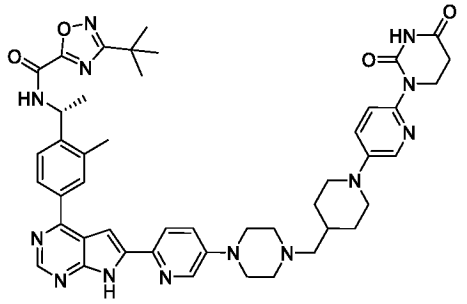
Соединение 37	Соединение 38
	
Соединение 39	Соединение 40
	
Соединение 41	Соединение 42
	
Соединение 43	Соединение 44
	
Соединение 45	Соединение 46
	

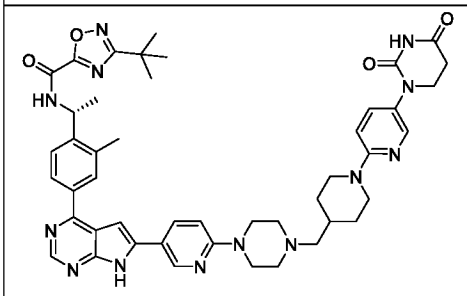
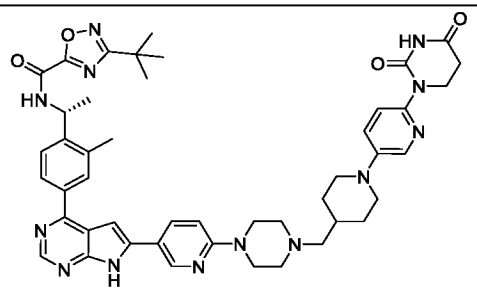
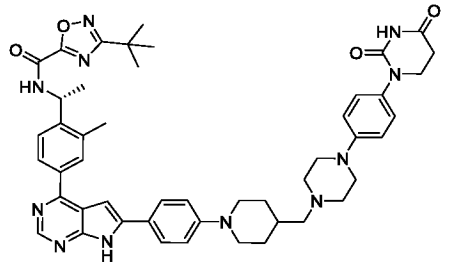
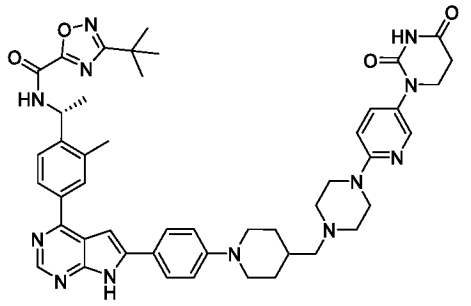
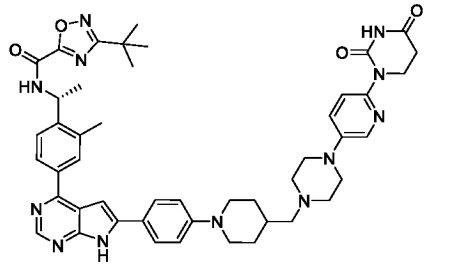
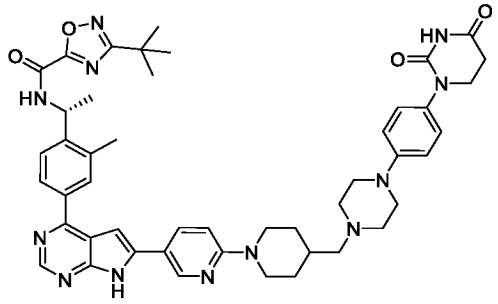
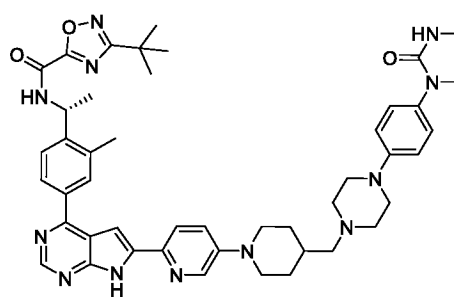
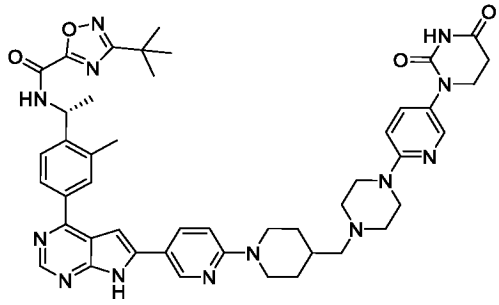
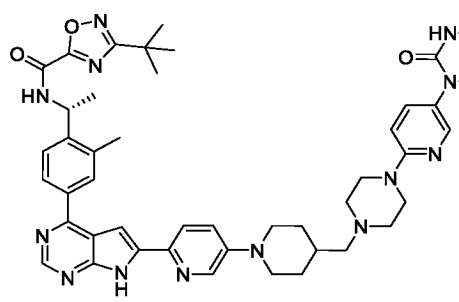
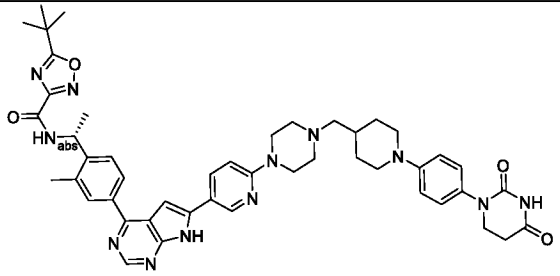
Соединение 47	Соединение 48
	
Соединение 49	Соединение 50
	
Соединение 51	Соединение 52
	
Соединение 53	Соединение 54
	
Соединение 55	Соединение 56
	

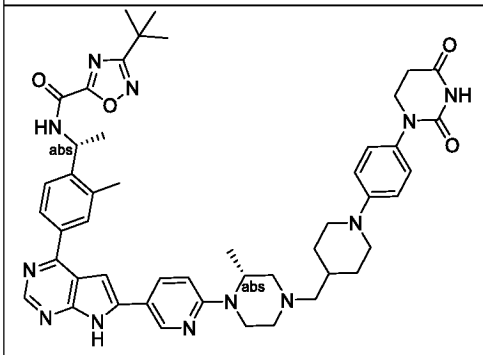
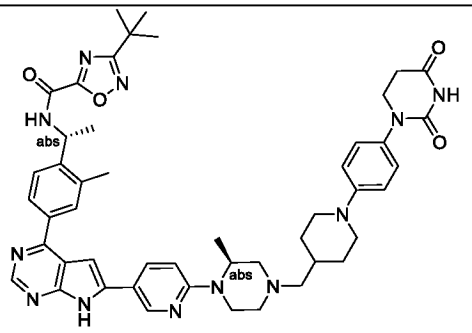
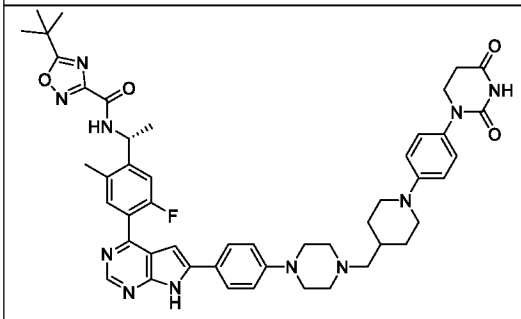
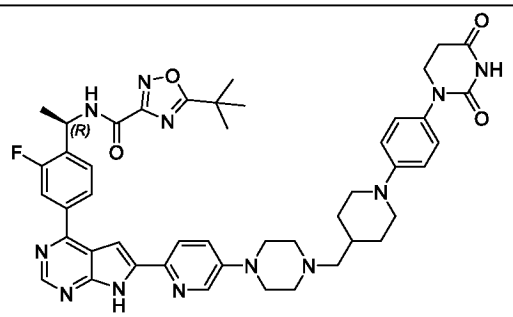
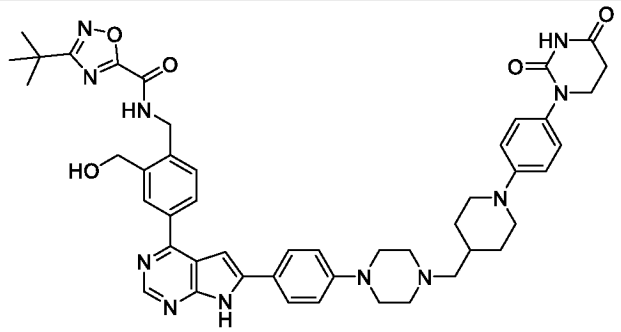
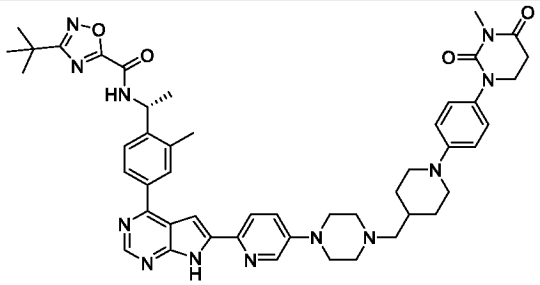
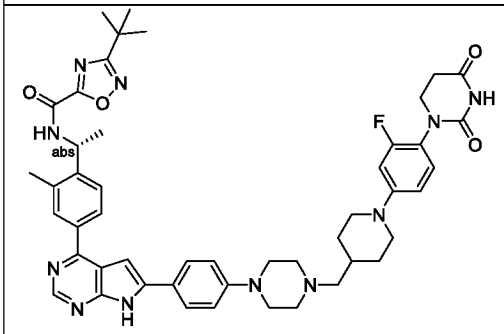
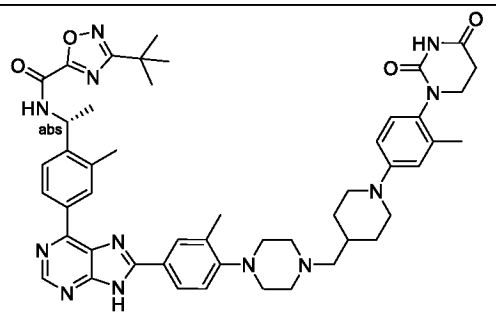
Соединение 57	Соединение 58
	
Соединение 59	Соединение 60
	
Соединение 61	Соединение 62
	
Соединение 63	Соединение 64
	
Соединение 65	Соединение 66
	

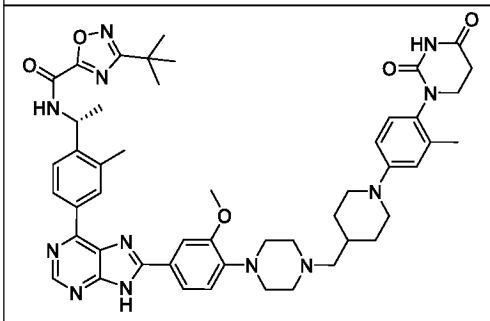
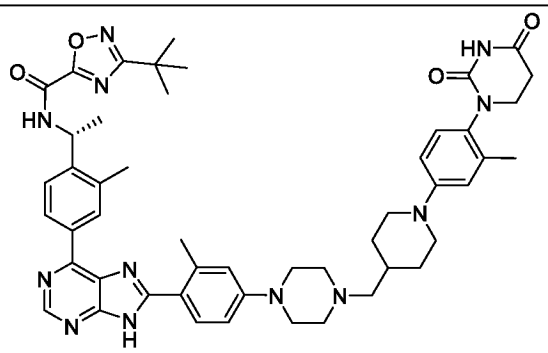
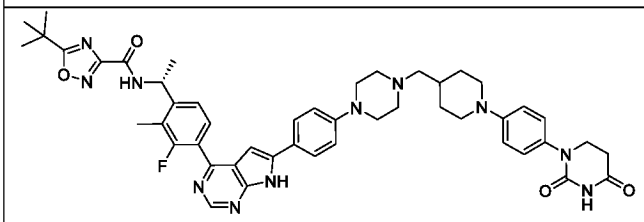
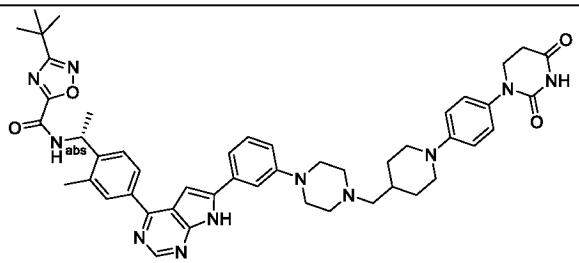
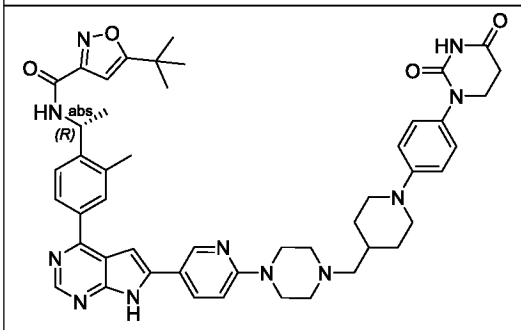
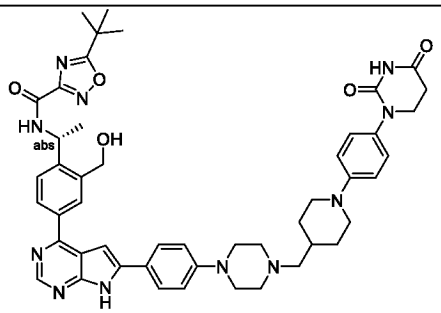
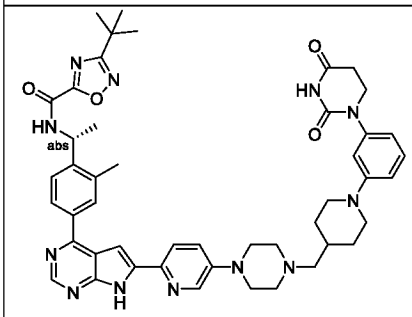
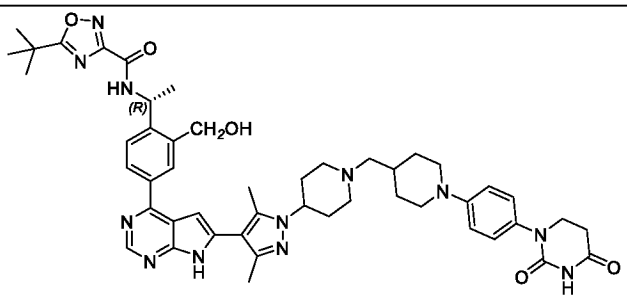
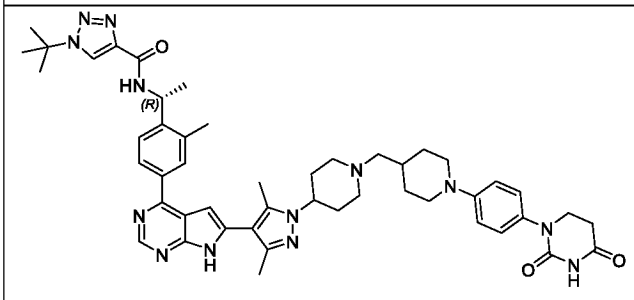
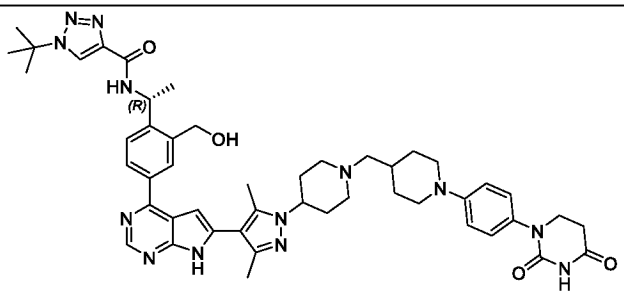
Соединение 67	Соединение 68
	
Соединение 69	Соединение 70
	
Соединение 71	Соединение 72
	
Соединение 73	Соединение 74
	
Соединение 75	Соединение 76
	

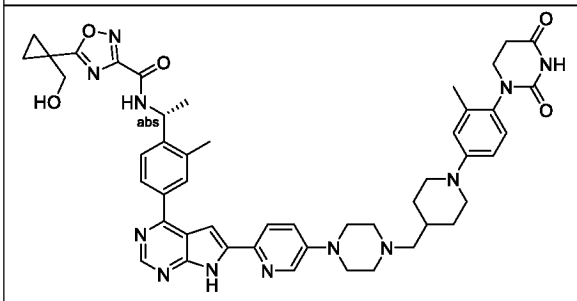
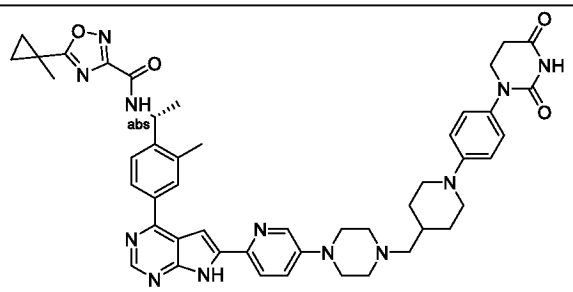
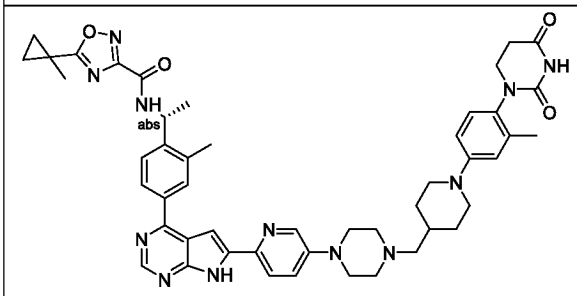
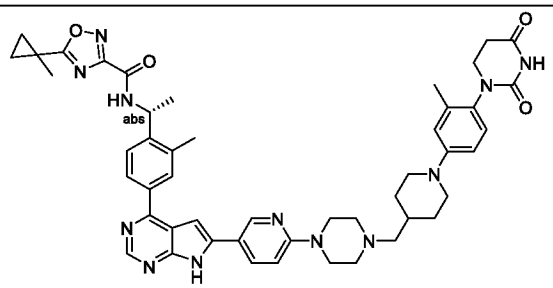
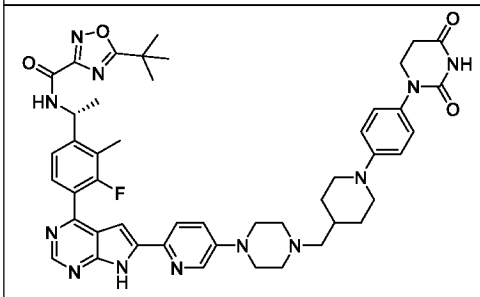
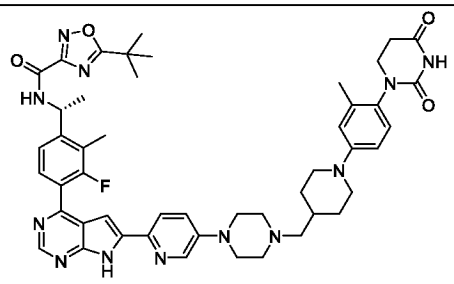
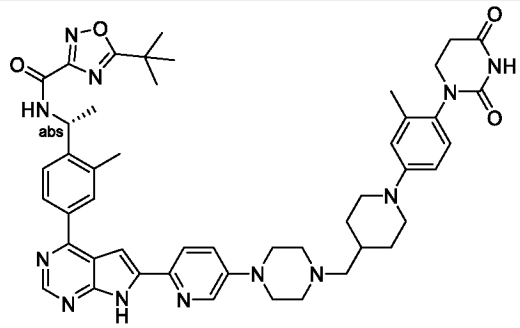
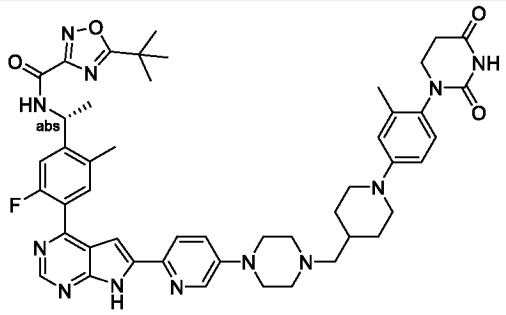
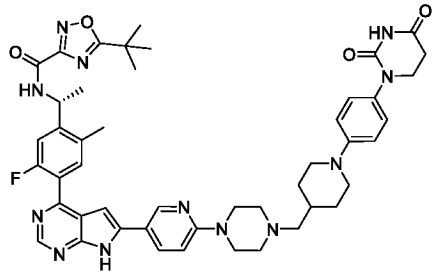
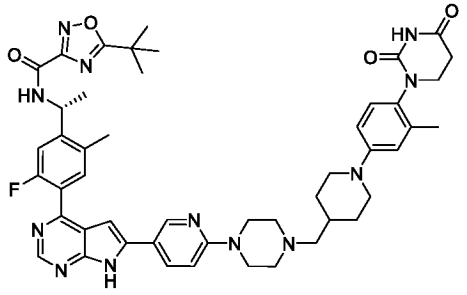
Соединение 77	Соединение 78
	
Соединение 79	Соединение 80
	
Соединение 81	Соединение 82
	
Соединение 83	Соединение 84
	

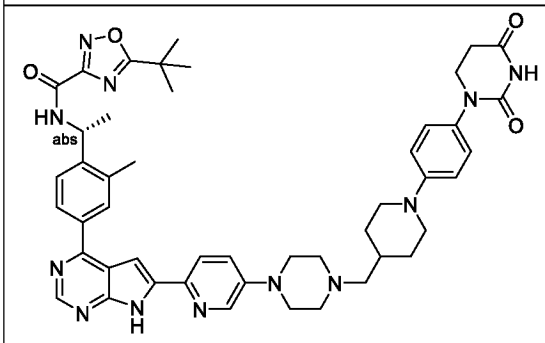
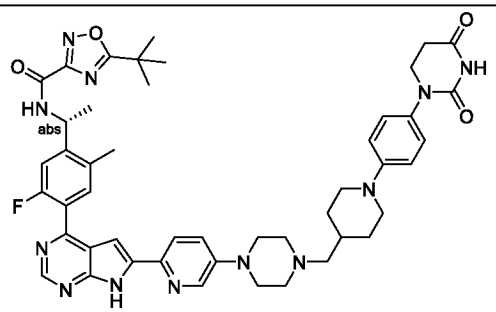
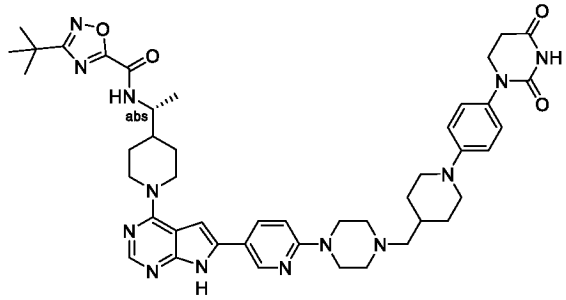
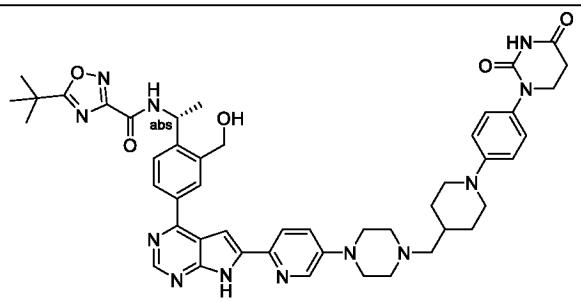
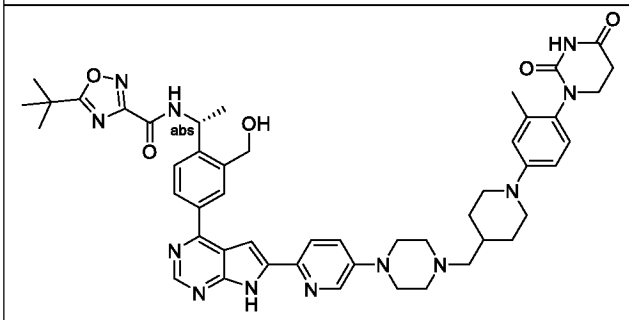
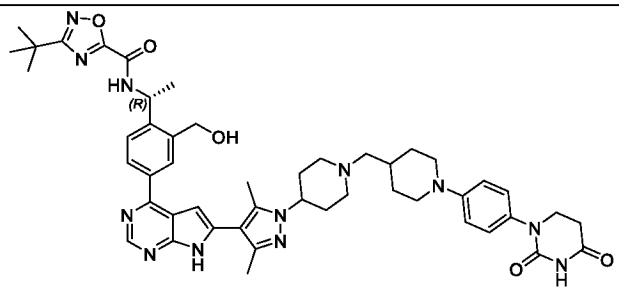
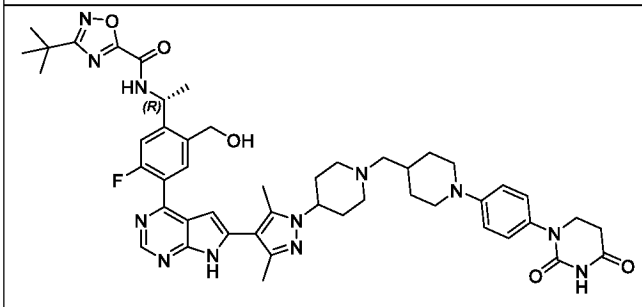
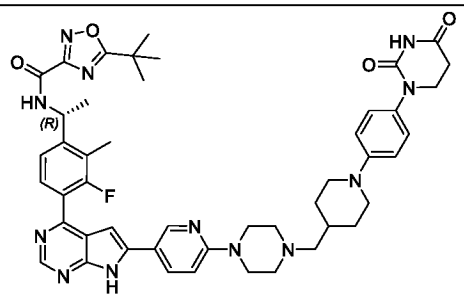
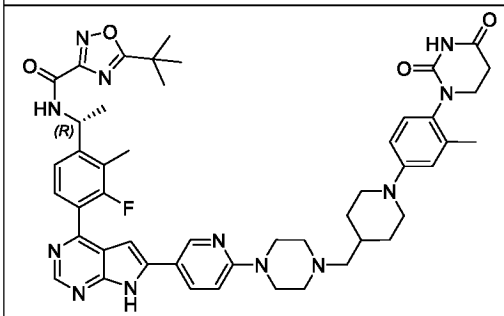
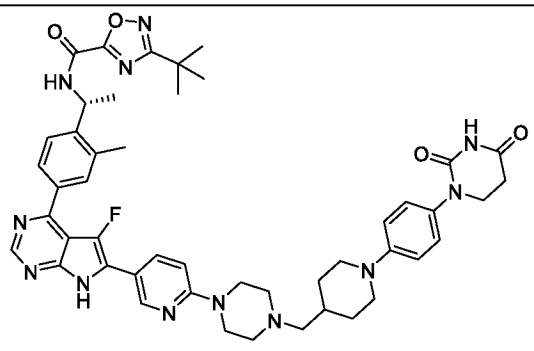
Соединение 85	Соединение 86
	
Соединение 87	Соединение 88
	
Соединение 89	Соединение 90
	
Соединение 91	Соединение 92
	
Соединение 93	Соединение 94
	

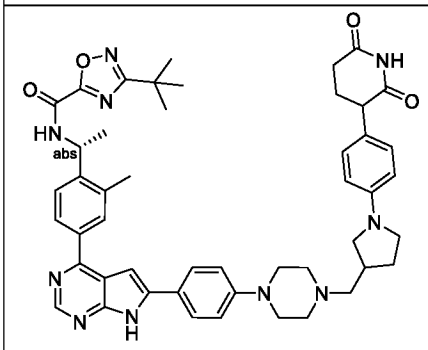
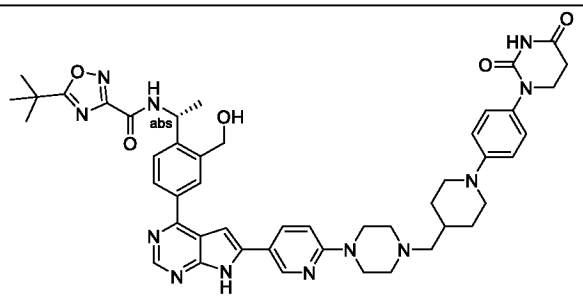
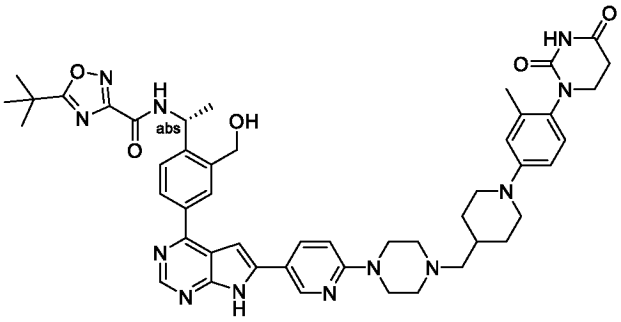
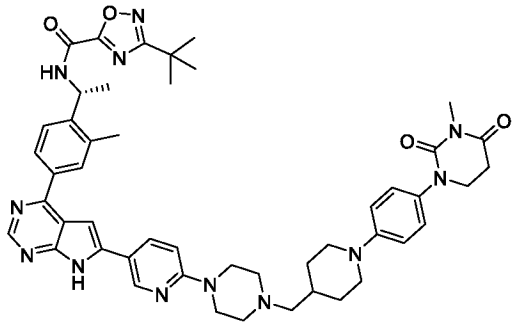
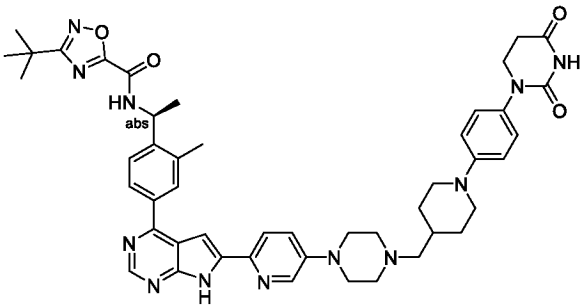
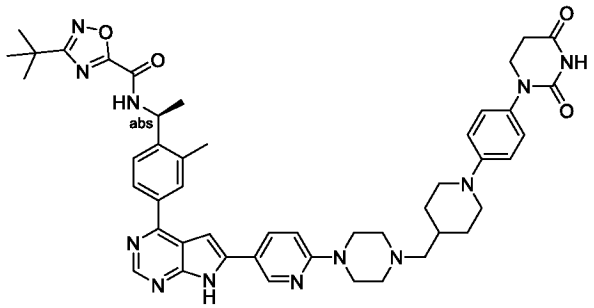
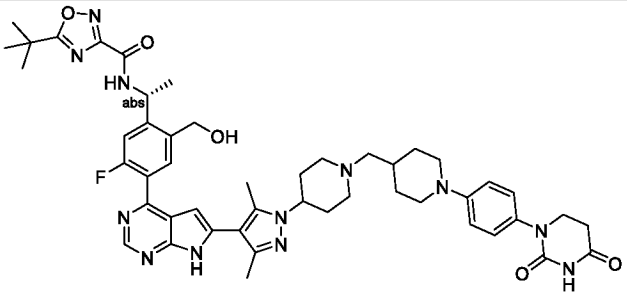
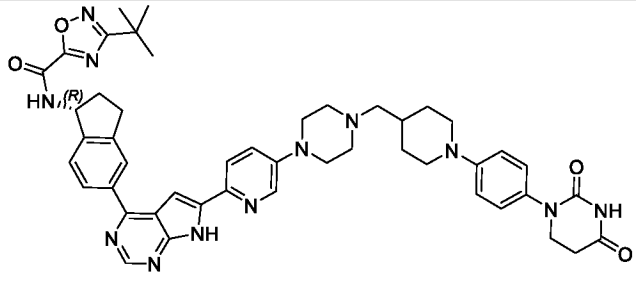
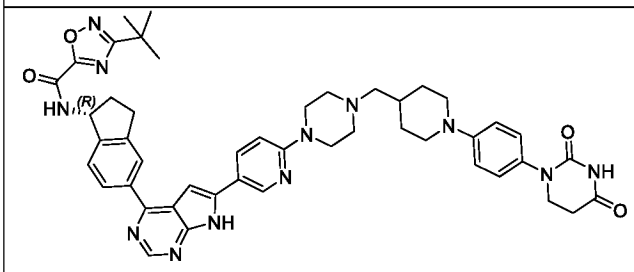
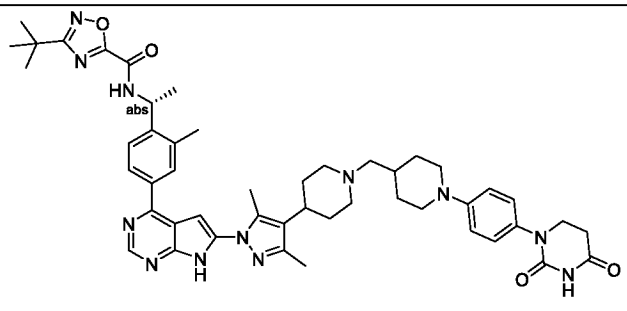
Соединение 95	Соединение 96
	
Соединение 97	Соединение 98
	
Соединение 99	Соединение 100
	
Соединение 101	Соединение 102
	
Соединение 103	Соединение 104
	

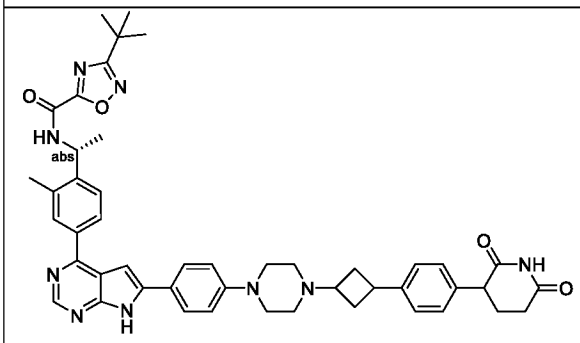
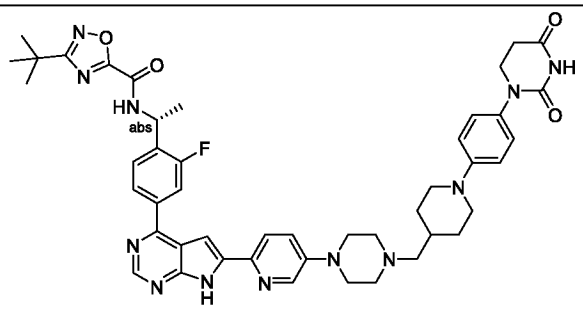
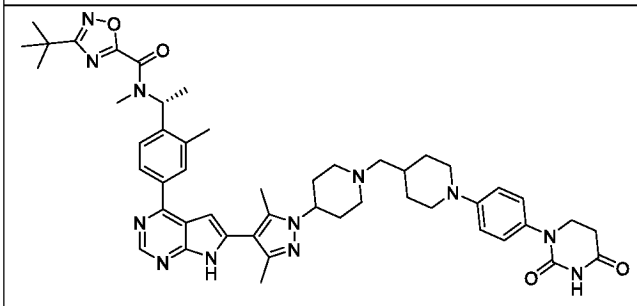
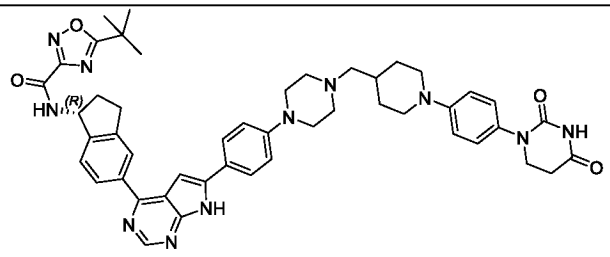
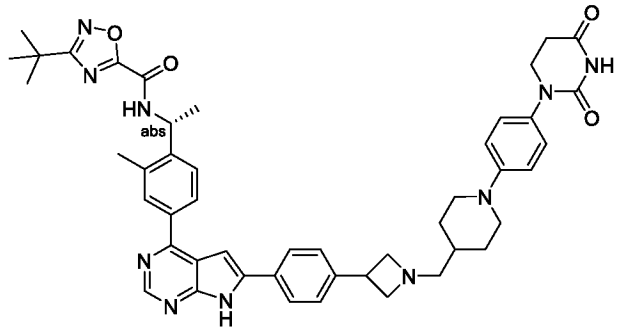
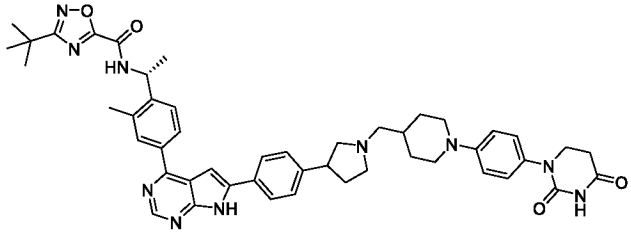
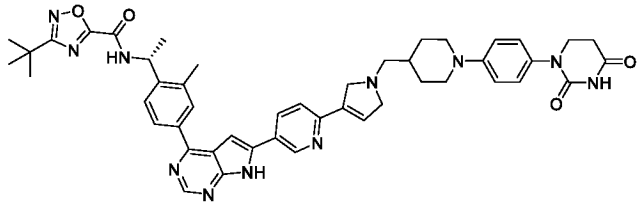
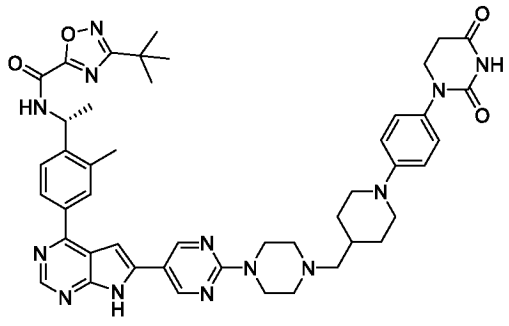
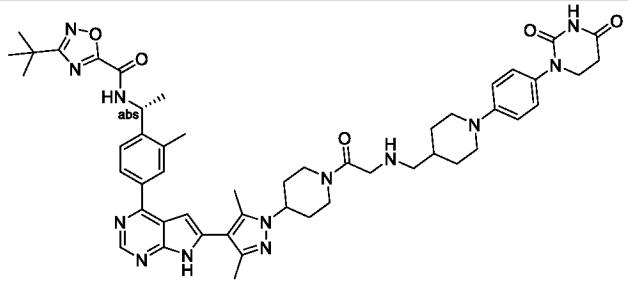
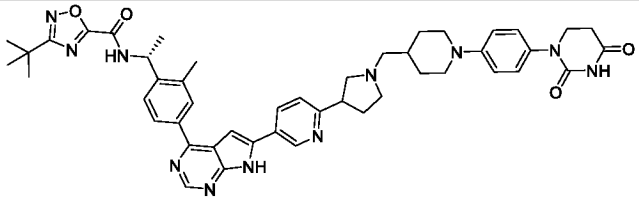
Соединение 105	Соединение 106
	
Соединение 107	Соединение 108
	
Соединение 109	Соединение 110
	
Соединение 111	Соединение 112
	

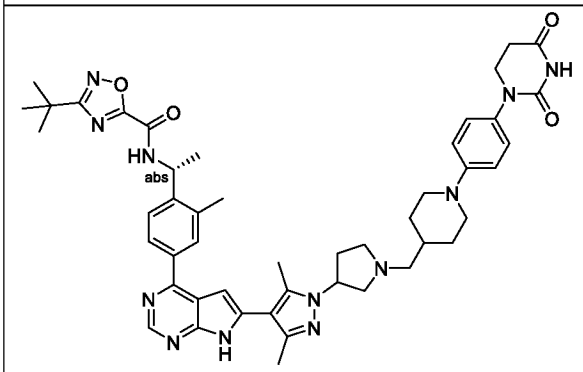
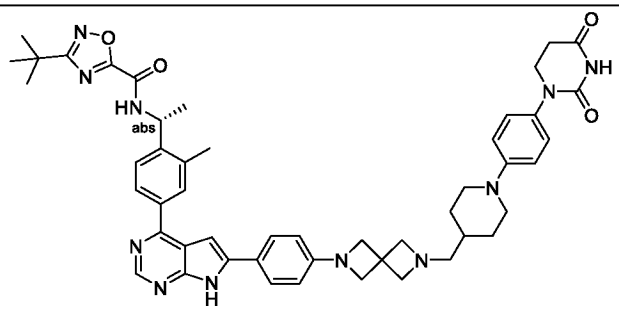
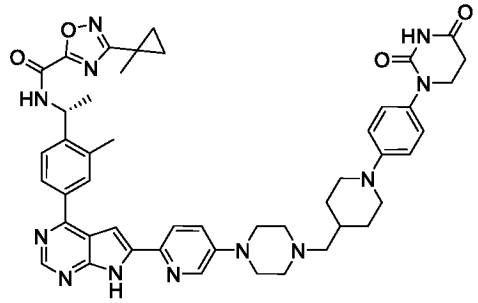
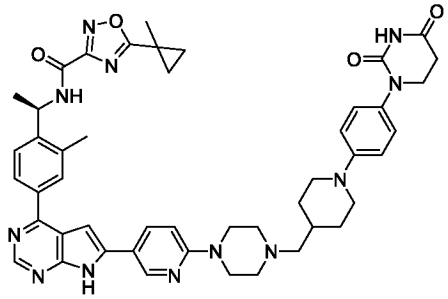
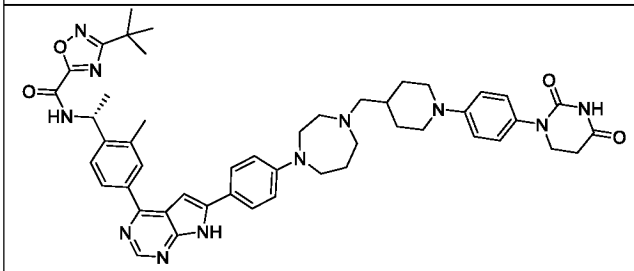
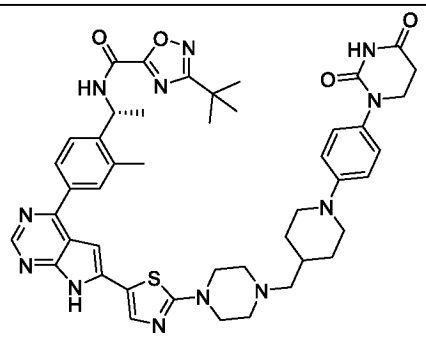
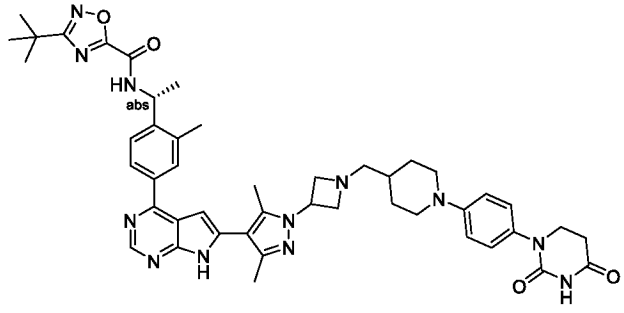
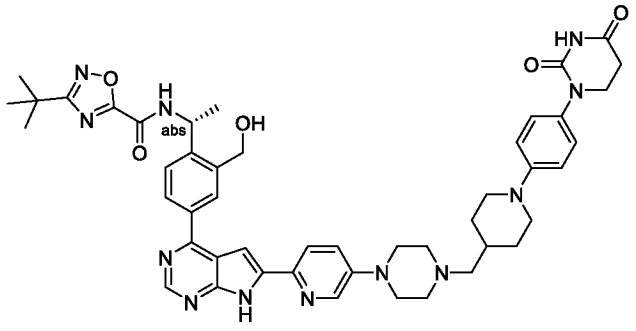
Соединение 113	Соединение 114
	
Соединение 115	Соединение 116
	
Соединение 117	Соединение 118
	
Соединение 119	Соединение 120
	
Соединение 121	Соединение 122
	

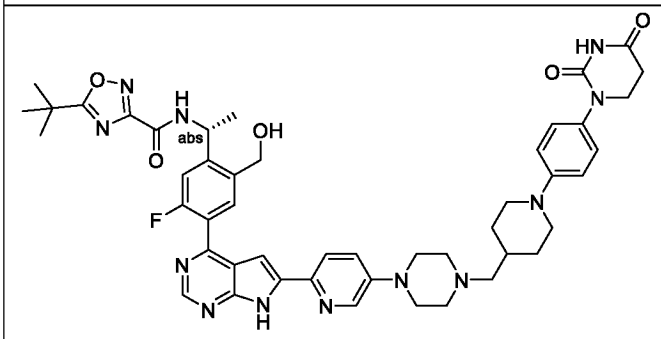
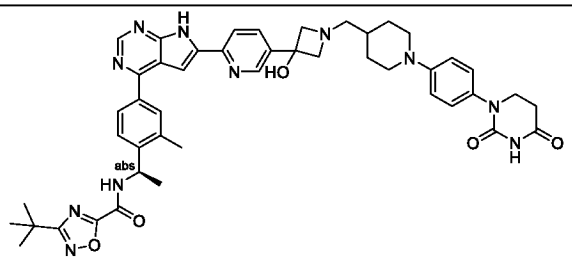
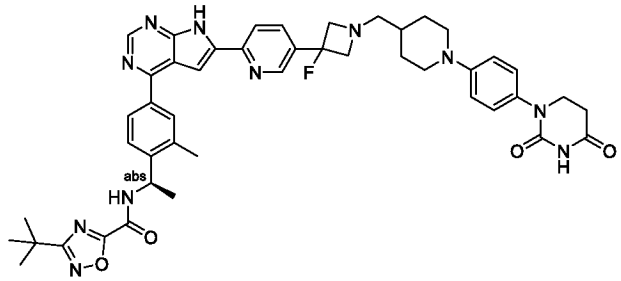
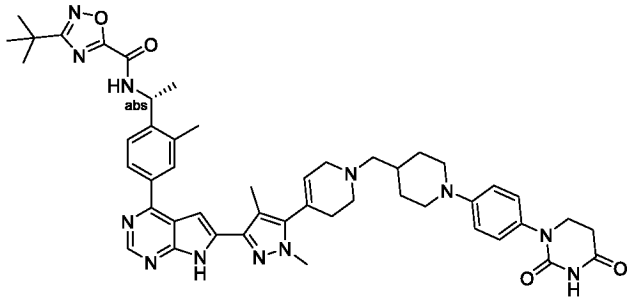
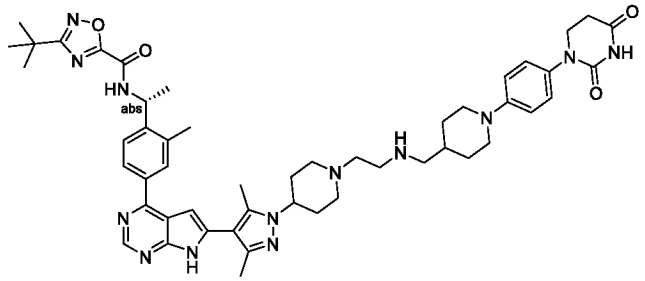
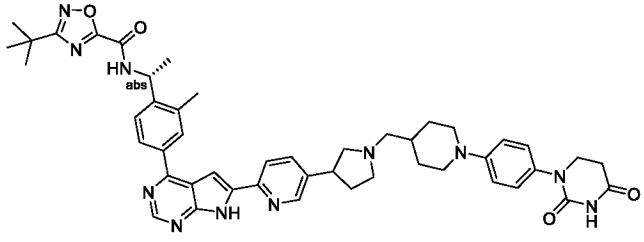
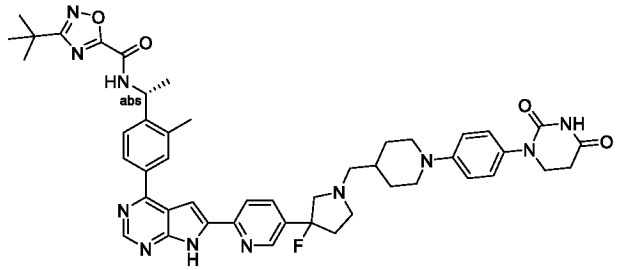
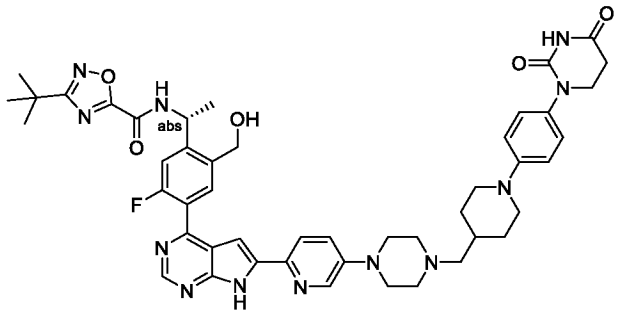
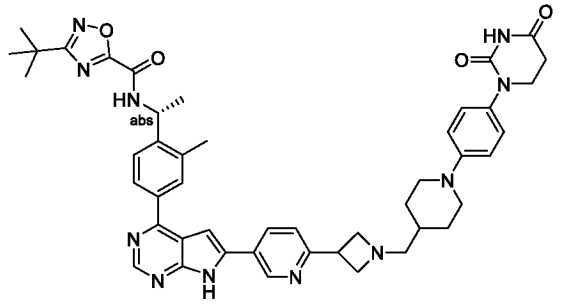
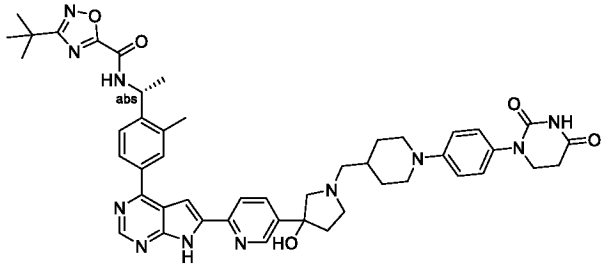
Соединение 123	Соединение 124
	
Соединение 125	Соединение 126
	
Соединение 127	Соединение 128
	
Соединение 129	Соединение 130
	
Соединение 131	Соединение 132
	

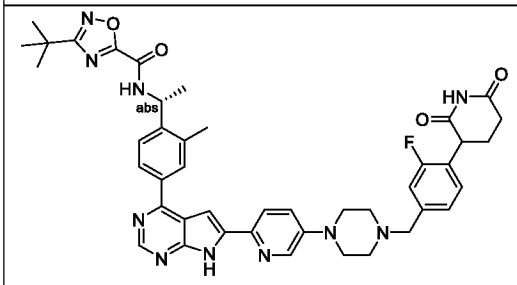
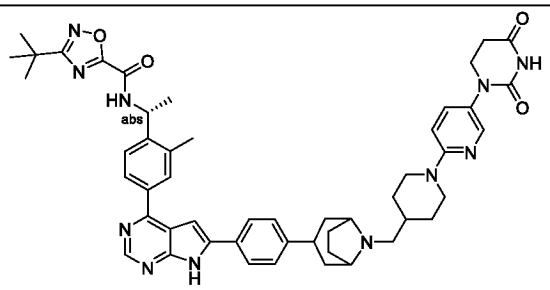
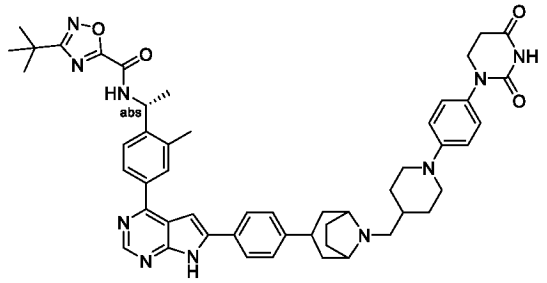
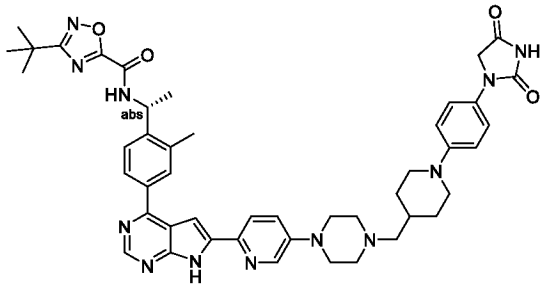
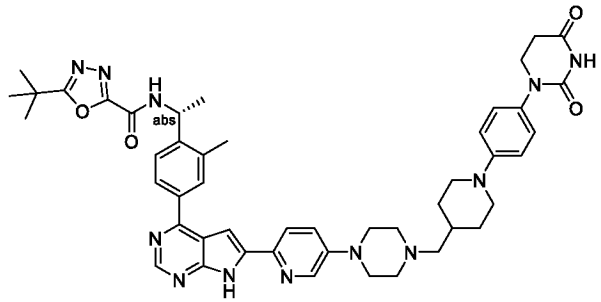
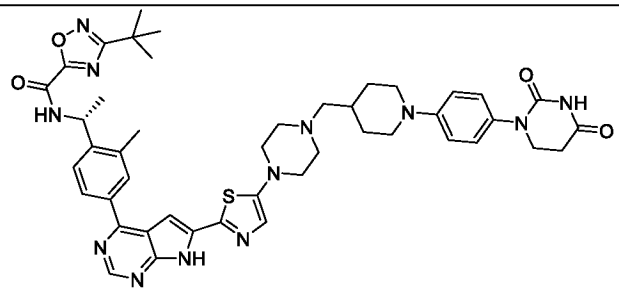
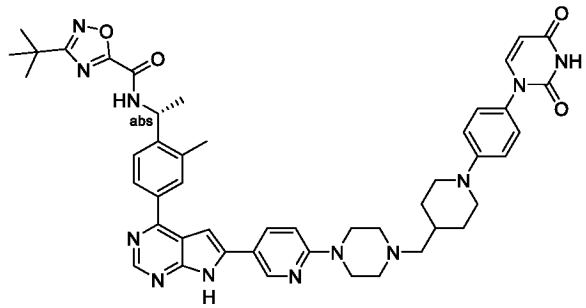
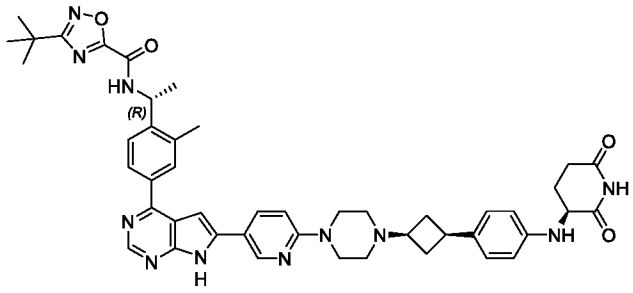
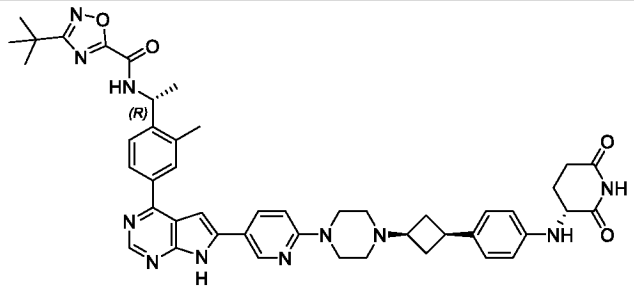
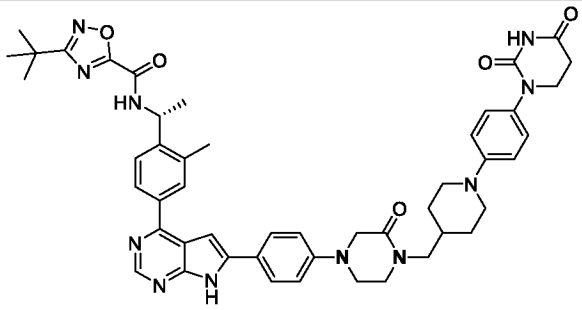
Соединение 133	Соединение 134
	
Соединение 135	Соединение 136
	
Соединение 137	Соединение 138
	
Соединение 139	Соединение 140
	
Соединение 141	Соединение 142
	

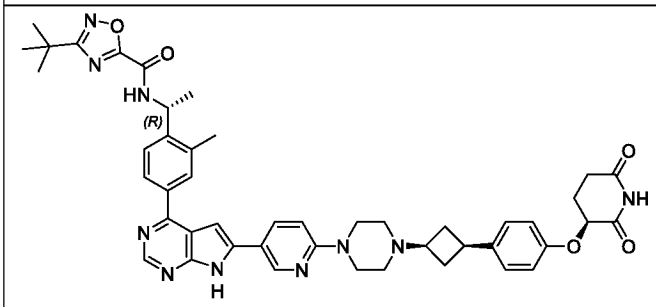
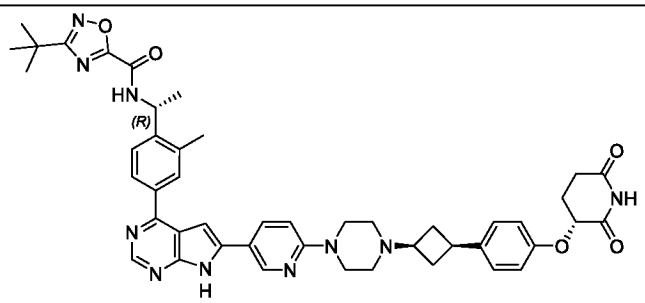
Соединение 143	Соединение 144
	
Соединение 145	Соединение 146
	
Соединение 147	Соединение 148
	
Соединение 149	Соединение 150
	
Соединение 151	Соединение 152
	

Соединение 153	Соединение 154
	
Соединение 155	Соединение 156
	
Соединение 157	Соединение 158
	
Соединение 159	Соединение 160
	
Соединение 161	Соединение 162
	

Соединение 163	Соединение 164
	
Соединение 165	Соединение 166
	
Соединение 167	Соединение 168
	
Соединение 169	Соединение 170
	

Соединение 171	Соединение 172
	
Соединение 173	Соединение 174
	
Соединение 175	Соединение 176
	
Соединение 177	Соединение 178
	
Соединение 179	Соединение 180
	

Соединение 181	Соединение 182
	
Соединение 183	Соединение 184
	
Соединение 185	Соединение 186
	
Соединение 187	Соединение 188
	
Соединение 189	Соединение 190
	

Соединение 191	Соединение 192
	

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

32. Способ ингибирования активности тирозинкиназы Брутона (BTK), включающий введение индивидууму соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли, включая соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в качестве примеров в настоящем документе.

33. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора киназы BTK, где заболевание или расстройство связано с ингибированием BTK, предпочтительно, заболевание или расстройство представляет собой рак.

34. Способ снижения активности BTK путем ингибирования и/или деградации белка, включающий введение индивидууму соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли.